



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 1,2-dichloroéthane



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 la ministre de la Santé.

Recommandations pour la qualité de l'eau potable au Canada : Document technique – Le 1,2-dichloroéthane

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 – 1,2-Dichloroethane

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

© Sa Majesté la Reine du chef du Canada,
représentée par la ministre de la Santé, 2013

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

N° de publication : 130474
Cat. : H144-13/3-2013F-PDF
ISBN : 978-0-660-21551-8

Recommandations pour la qualité de l'eau potable au Canada

Document technique

Le 1,2-dichloroethane

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

**Santé Canada
Ottawa (Ontario)**

Février 2014

Le présent document peut être cité de la façon suivante :

Santé Canada (2014). Recommandations pour la qualité de l'eau potable au Canada : document technique — Le 1,2-dichloroéthane. Bureau de la qualité de l'eau et de l'air, Direction générale de la santé environnementale et de la sécurité des consommateurs, Santé Canada, Ottawa (Ontario). (Numéro de catalogue H144-13/3-2013F-PDF).

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 Bureau de la qualité de l'eau et de l'air
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

Partie I. Vue d'ensemble et application	1	
1.0	Recommandation	1
2.0	Sommaire	1
2.1	Effets sur la santé	1
2.2	Exposition	1
2.3	Analyse et traitement	2
3.0	Application de la recommandation	2
Partie II. Science et considérations techniques	3	
4.0	Propriétés, utilisations, sources et devenir dans l'environnement.....	3
4.1	Propriétés	3
4.2	Utilisations et sources principales.....	3
4.3	Devenir dans l'environnement.....	4
5.0	Exposition	4
5.1	Eau	5
5.2	Aliments.....	6
5.3	Air.....	6
5.4	Produits de consommation.....	7
5.5	Sol	7
5.6	Exposition multivoie par l'eau potable.....	7
5.6.1	Exposition cutanée	7
5.6.2	Exposition par inhalation	8
5.6.3	Modélisation PBPK pour l'évaluation de l'exposition multivoie	9
5.6.4	Conclusion au sujet de l'évaluation de l'exposition multivoie	9
6.0	Méthodes d'analyse	9
7.0	Techniques de traitement	10
7.1	Échelle municipale.....	10
7.1.1	Adsorption sur charbon actif.....	11
7.1.2	Stripping à l'air : aération par tour à garnissage.....	12
7.1.3	Combinaison de l'aération et du charbon actif en grains	13
7.1.4	Filtration sur membrane.....	14
7.1.5	Processus d'oxydation avancés.....	14
7.1.6	Techniques de traitement émergentes.....	14
7.2	Échelle résidentielle	15
8.0	Cinétique et métabolisme.....	16
8.1	Absorption.....	16

8.2	Distribution	18
8.2.1	Humains	18
8.2.2	Animaux de laboratoire.....	18
8.3	Métabolisme.....	19
8.3.1	Humains	19
8.3.2	Animaux de laboratoire.....	19
8.4	Excrétion	20
8.5	Modèles PBPK.....	22
9.0	Effets sur la santé.....	23
9.1	Effets chez les humains.....	23
9.1.1	Toxicité aiguë.....	23
9.1.2	Toxicité subchronique et chronique.....	24
9.1.3	Cancérogénicité.....	24
9.1.4	Génotoxicité.....	28
9.1.4.1	<i>In vitro</i>	28
9.1.4.2	<i>In vivo</i>	28
9.1.5	Toxicité pour la reproduction et le développement	28
9.2	Effets chez les animaux de laboratoire	29
9.2.1	Toxicité aiguë.....	29
9.2.2	Exposition de courte durée.....	30
9.2.3	Exposition à long terme et cancérogénicité	33
9.2.4	Génotoxicité.....	40
9.2.4.1	<i>In vitro</i>	40
9.2.4.2	<i>In vivo</i>	41
9.2.5	Toxicité pour la reproduction et le développement	42
9.2.5.1	Effets sur le développement.....	42
9.2.5.2	Effets sur la reproduction.....	43
9.2.6	Mode d'action	44
10.0	Classification et évaluation.....	46
10.1	Évaluation du risque de cancer	47
10.2	Évaluation du risque d'effets autres que le cancer.....	49
10.3	Comparaison des évaluations de risque de cancer et d'effets autres que le cancer	52
10.4	Considérations internationales	52
11.0	Justification.....	53
12.0	Bibliographie.....	54
Annexe A : Liste des sigles.....		72

Le 1,2-dichloroéthane

Partie I. Vue d'ensemble et application

1.0 Recommandation

Une concentration maximale acceptable (CMA) de 0,005 mg/L (5 µg/L) est établie pour le 1,2-dichloroéthane dans l'eau potable.

2.0 Sommaire

Le 1,2-dichloroéthane (1,2-DCA) est un composé organique volatil qui n'est pas présent naturellement dans l'environnement. On n'en a pas produit au Canada depuis 2006, mais on en importe toujours, principalement pour la synthèse du chlorure de vinyle et d'autres produits chimiques organiques.

Le présent document technique examine et évalue tous les risques pour la santé associés au 1,2-DCA dans l'eau potable que l'on a pu identifier, en intégrant toutes les voies d'exposition pertinentes à l'eau potable, à savoir l'ingestion, ainsi que l'inhalation et l'absorption cutanée à l'occasion des douches et des bains. Il évalue de nouvelles études et approches et prend en compte la disponibilité d'une technologie de traitement appropriée. D'après cet examen, la recommandation pour le 1,2-DCA dans l'eau potable est une concentration maximale acceptable de 0,005 mg/L (5 µg/L).

2.1 Effets sur la santé

Le 1,2-DCA est classé par Santé Canada comme un cancérigène humain probable, d'après des preuves de cancérogénicité insuffisantes chez les humains, mais suffisantes chez les animaux. Des études chez ces derniers ont révélé des liens entre l'inhalation ou l'ingestion de 1,2-DCA et divers types de tumeurs chez les rats et les souris. On n'a pu conclure à aucun excès de risque de cancer lié au 1,2-DCA à partir des études disponibles sur les humains.

Divers effets sur la santé sans rapport avec le cancer, mais liés au 1,2-DCA ont été observés chez les rongeurs, incluant des effets immunologiques et rénaux au niveau d'exposition le plus faible. L'évaluation des risques autres que les risques de cancer était basée sur les effets rénaux chez les rats.

Les évaluations des risques de cancer et des autres risques ont été prises en compte dans l'établissement de la CMA. L'évaluation des risques de cancer produit une CMA protégeant la santé humaine des effets cancérigènes et non cancérigènes.

2.2 Exposition

Les Canadiens peuvent être exposés au 1,2-DCA à cause de sa présence dans l'air, dans l'eau potable et dans la nourriture, et possiblement à cause de l'utilisation de produits commerciaux spécifiques ou sur leur lieu de travail. L'exposition se fait surtout par l'entremise de l'air, en particulier l'air intérieur. Parce que le 1,2-DCA est très volatil, sa présence dans l'eau est habituellement associée à des sources d'eau souterraine. Le 1,2-DCA ne se trouve pas fréquemment dans les sources d'eau potable canadiennes. Cependant, lorsqu'il est présent dans l'eau potable, il peut être absorbé par ingestion, par inhalation et par contact cutanée.

2.3 Analyse et traitement

Le 1,2-DCA peut facilement être détecté et analysé dans les réserves d'eau potable à l'aide des méthodes générales utilisées pour détecter les composés organiques volatils (COV), à des concentrations inférieures à celles de la CMA.

Les méthodes de traitement classiques ont peu d'effet de réduction des concentrations de COV. Les technologies de traitement à l'échelle municipale efficaces pour supprimer le 1,2-DCA incluent le strippage à l'air (de préférence grâce à l'aération par tour à garnissage), et l'adsorption sur charbon actif en grains. À l'échelle résidentielle, des dispositifs de traitement certifiés au point d'utilisation, ainsi qu'une sélection limitée de dispositifs au point d'entrée, sont actuellement disponibles pour la réduction des COV, incluant le 1,2-DCA.

3.0 Application de la recommandation

Remarque : Il convient d'obtenir des indications particulières sur la mise en application des recommandations pour la qualité de l'eau potable auprès de l'autorité compétente en matière d'eau potable dans le territoire concerné.

De manière générale, le 1,2-DCA dans l'eau potable n'est pas une préoccupation pour la plupart des Canadiens qui s'approvisionnent en eau potable provenant d'une source d'eau de surface, étant donné que cette substance se volatilise facilement. Comme la quantité de 1,2-DCA dans l'eau traitée est généralement très faible, les fournisseurs d'eau ne sont pas tenus d'en surveiller la concentration de façon systématique dans les approvisionnements d'eau potable.

Il convient de caractériser les sources d'eau souterraine afin d'identifier la présence de 1,2-DCA, particulièrement lorsque l'historique de l'utilisation du sol est inconnu. On recommande une surveillance trimestrielle du 1,2-DCA dans les sources d'eau souterraine qui sont ou pourraient avoir été affectées par des déversements ou autres contaminations de ce composé. Les COV et les solvants organiques présents dans les sols contaminés peuvent pénétrer dans certaines conduites d'eau potable et avoir un effet néfaste sur la qualité de l'eau potable. Ce problème est généralement limité aux conduites de plastique ou de matériaux non-métalliques.

La recommandation pour l'eau potable se fonde sur l'exposition à vie au 1,2-DCA présent dans l'eau potable. Dans le cas des approvisionnements d'eau potable où on enregistre des dépassements transitoires de la CMA, il est conseillé d'élaborer et de mettre en œuvre un plan pour la gestion de ces situations. Dans le cas des dépassements plus importants de longue durée que le traitement ne peut régler, il convient d'envisager d'autres sources d'eau potable.

Partie II. Science et considérations techniques

4.0 Propriétés, utilisations, sources et devenir dans l'environnement

4.1 Propriétés

Le 1,2-dichloroéthane (1,2-DCA; numéro de registre du Chemical Abstracts Service 107-06-2), aussi appelé dichlorure d'éthylène, est un COV limpide, incolore et huileux, dont l'odeur ressemble à celle du chloroforme. La formule moléculaire du 1,2-DCA est $C_2H_4Cl_2$, et sa masse moléculaire relative est de 98,96 g/mol. Son facteur de conversion dans l'air est de 1 ppm ($4,05 \text{ mg/m}^3$) à 25 °C (U.S. EPA, 2000). Le point d'ébullition du 1,2-DCA est de 83,5 °C et son point de fusion est de -35,7 °C (Lide, 2011); à 20 °C, sa densité est de $1,23 \text{ g/cm}^3$ et sa pression de vapeur est de 8,53 kPa (OMS, 2003). Sa solubilité dans l'eau est de $8,69 \times 10^3 \text{ mg/L}$ à 20 °C (Verschueren, 2001), et il se déplacera facilement dans le sol selon un coefficient logarithmique de sorption par le sol de 1,14 à 1,28 (OEHHA, 1999). Le 1,2-DCA peut se volatiliser à partir de l'eau et du sol humide (constante de la loi de Henry sans unité de $4,83 \times 10^{-2}$ à 25 °C; U.S. EPA, 2011a). Son coefficient de partage n-octanol-eau est de 1,48, ce qui indique qu'il se partagera dans la couche lipidique (OEHHA, 1999). Le 1,2-DCA n'est pas exposé à la bioconcentration dans les organismes ni à la bioamplification dans la chaîne alimentaire, à cause de son facteur de bioconcentration estimé très bas de 3,78 (U.S. EPA, 2011a).

4.2 Utilisations et sources principales

Le 1,2-DCA est principalement utilisé comme intermédiaire pour la synthèse de monomère de chlorure de vinyle. Il est aussi utilisé dans la production d'oxyde d'éthylène, de trichloroéthane, de trichloroéthylène et de perchloroéthylène (OEHHA, 1999; Environnement Canada, 2006). Le 1,2-DCA est aussi utilisé comme solvant analytique dans les laboratoires; pour la synthèse chimique organique, la flottation du minerai, la synthèse chimique organique et la production de glycol; dans les savons, les composés à récurer, les agents mouillants et pénétrants, les solvants, les fumigants, les produits pharmaceutiques et les produits adhésifs (Lewis, 2001; Environnement Canada, 2006).

Au Canada, Dow Chemical Canada inc. était le seul manufacturier récent de 1,2-DCA, mais depuis la fermeture en 2006 de son usine de chlor-alkali et de 1,2-DCA à Fort Saskatchewan, en Alberta, aucune installation au Canada ne produit actuellement ce composé (Dow Chemical Canada inc., 2006, 2007; Environnement Canada, 2006). Au Canada, la demande de 1,2-DCA a d'abord concerné la production du monomère de chlorure de vinyle (Chemical Marketing Reporter, 1992 ; CIS, 2004b). Le monomère de chlorure de vinyle n'est plus produit au Canada (CIS, 2004b; Dow Chemical Inc., 2007; Occidental Petroleum Corporation, 2013). De 2007 à 2009, la quantité de 1,2-DCA importé annuellement au Canada est passé de 147 à 114 tonnes (ce qui équivaut approximativement à une diminution de 133 à 103 tonnes; Centre du commerce international, 2010).

Il n'y a pas de source naturelle connue de 1,2-DCA dans l'environnement. La présence de 1,2-DCA dans l'atmosphère résulte des rejets directs de l'activité industrielle, en particulier durant sa production et durant la production de monomère de chlorure de vinyle (Environnement Canada et Santé Canada, 1994). Les sources secondaires incluent les émissions industrielles de diverses industries utilisant du 1,2-DCA importé (p. ex. l'industrie pharmaceutique, les raffineries, les usines de production de glycol et des laboratoires). Le transport à grande distance de 1,2-DCA dans l'air à partir des États-Unis et les lixiviats des sites d'élimination sont des sources additionnelles de rejet dans l'atmosphère (Environnement Canada, 2006). Les sociétés membres de l'Association canadienne des fabricants de produits chimiques (ACFPC) ont indiqué

que les émissions de 1,2-DCA ont été réduites considérablement depuis 1992, passant de 27,52 tonnes à 8,90, 4,83, 5,57 et 0,550 tonnes en 2004, 2005, 2006 et 2007, respectivement (ACFPC, 2005, 2007). Avec la fermeture de l'usine de fabrication de Dow Chemical Canada inc. en 2006, on prévoit que les émissions causées par la fabrication continueront de diminuer jusqu'à 0,061 tonne en 2012 (ACFPC, 2007).

4.3 Devenir dans l'environnement

Le rejet direct par élimination en décharge de déchets liquides et solides est responsable de la présence de 1,2-DCA dans le sol. Une fois que le 1,2-DCA est rejeté dans le sol, les quantités à la surface peuvent se volatiliser rapidement dans l'atmosphère ou, à cause de leur très grande mobilité dans le sol, filtrer vers les eaux souterraines (Lesage et coll., 1993; ATSDR, 2001). Les COV et les solvants organiques, y compris le 1,2-dichloroéthane, peuvent traverser les tuyaux d'eau potable en plastique ou autre matériel non métallique dans les sols contaminés et avoir un effet néfaste sur la qualité de l'eau (Wilson et Norris, 1992).

La dégradation microbienne du 1,2-DCA est possible dans l'eau, mais la dégradation globale se produit lentement, à cause du court temps de rétention du 1,2-DCA dans l'eau (Hill et coll., 1976; U.S. EPA, 1982; Ellington et coll., 1988; Jeffers et coll., 1989). Sous des conditions aérobiques, certaines bactéries (p. ex. *Ancylobacter aquaticus*, *Methylosinus trichosporium*, *Xanthobacter autotrophicus*) sont capables de biodégrader le 1,2-DCA comme la seule source de carbone en culture (Janssen et coll., 1985; Oldenhuis et coll., 1989; Van den Wijngaard et coll., 1992). Les études sur la biodégradation anaérobique du 1,2-DCA dans les environnements aquatiques sont divergentes, probablement en raison de la variabilité des communautés microbiennes et des conditions oxydantes et réductrices présentes dans les substrats (Van der Zaan et coll., 2009). Par exemple, d'après les propriétés chimiques du 1,2-DCA, on a supposé que sa biodégradation pouvait se produire dans les eaux anaérobies (Saint-Fort, 1991); cependant, certains résultats expérimentaux n'ont montré aucune dégradation dans les sédiments anoxiques – suspensions dans l'eau (Jafvert et Wolfe, 1987). Inversement, une autre étude a montré que des suspensions de cellules concentrées de bactéries méthanogènes (anaérobies) incubées à 37 °C (ou 55 °C) durant 24 à 96 heures ont provoqué la déchloration réductive du 1,2-DCA en éthylène, en chloroéthane et en éthane, indépendamment du substrat utilisé (méthanol, acétate ou dioxyde d'hydrogène/de carbone) (Holliger et coll., 1990). Dans l'eau, le temps de résidence peut varier selon les conditions. Bosma et coll. (1998) ont rapporté une demi-vie de biodégradation du 1,2-DCA dans l'eau souterraine allant de moins d'un an à plus de 30 ans. Dans des études dans l'eau en conditions aérobiques et anaérobiques, des demi-vies de biodégradation de 100 jours et de 400 jours, respectivement, ont été rapportées, mais les études ne fournissaient suffisamment de détails concernant les essais (Capel et Larson, 1995)

On s'attend à ce que la biodégradation microbienne soit le principal processus de transformation du 1,2-DCA dans les sédiments et les sols, sous des conditions aérobies et anaérobies (ATSDR, 2001). La biodégradation du 1,2-DCA en dioxyde de carbone s'est effectuée sous des conditions de laboratoire contrôlées à l'aide de différents types de sol (c.-à-d. sable, argile sablonneuse, loam limoneux, argile et sable fin Lincoln) (Henson et coll., 1988; Speitel et Closmann, 1991).

5.0 Exposition

Les Canadiens peuvent être exposés au 1,2-DCA par l'eau potable, l'air et peut-être les aliments. La principale voie d'exposition pour la population générale est l'inhalation de l'air, en

particulier de l'air intérieur. Certains segments de la population peuvent également être exposés dans leur milieu de travail ou par le biais de produits de consommation spécifiques. Selon les données d'exposition limitées disponibles, l'eau potable ne serait pas une source importante d'exposition. Ces données ne sont pas suffisantes pour justifier une modification de la proportion par défaut (20 %) de la dose journalière attribuée à l'eau potable (facteur d'attribution) aux fins du calcul de la CMA (Krishnan et Carrier, 2013)..

5.1 Eau

Au Canada, les concentrations de 1,2-DCA dans la majorité des échantillons récemment obtenus des approvisionnements en eau potable allaient de non détectée à 1 µg/L.

Les concentrations moyennes de 1,2-DCA dans les effluents non dilués à Sarnia, en Ontario, allaient de 2,5 µg/L (1989 à 1990) à 25 µg/L (1992) (Ministère de l'Environnement de l'Ontario, 1992). Le 1,2-DCA n'a pas été détecté dans les effluents de l'usine de fabrication du produit chimique en Alberta depuis 1991 et 1992 (AEC, 1992).

Dans le Grand Vancouver, en Colombie-Britannique, le 1,2-DCA a été mesuré dans de l'eau de source à des concentrations inférieures à 0,5 µg/L dans des échantillons prélevés en 2010 (la limite de détection n'a pas été précisée; Greater Vancouver Regional District, 2010). À Victoria, les résultats sur cinq ans (2005 à 2010) ont montré que l'eau de source non traitée présentait des concentrations de 1,2-DCA allant de moins de 0,005 à 0,5 µg/L (Capital Regional District, 2010). Dans 660 échantillons prélevés dans les communautés des Premières Nations à l'échelle de la province de la Colombie-Britannique (2006 à 2011), on n'a pas détecté de 1,2-DCA, la limite de détection étant de 1 µg/L (Santé Canada, 2011b).

En Alberta, des concentrations moyennes de 1,2-DCA allant de 0,098 à 0,305 µg/L ont été mesurées dans l'eau traitée entre 2006 et 2010 (Alberta Environment, 2011).

En Saskatchewan (1992-1998), on a détecté du 1,2-DCA dans l'eau brute à des concentrations allant de 0,5 à 1 µg/L, la concentration moyenne étant de 0,9 µg/L. Dans le cas de l'eau traitée, on a décelé du 1,2-DCA à des concentrations allant de 0,005 à 1 µg/L, avec une concentration moyenne de 0,49 µg/L (la limite de détection n'a pas été précisée) (Saskatchewan Ministry of Environment, 2011).

Dans les communautés des Premières Nations de l'Ontario, le 1,2-DCA n'a été détecté que dans un seul des 938 échantillons prélevés entre 2006 et 2010, à une concentration de 4 µg/L (Santé Canada, 2011a).

Au Québec (2005-2010), les concentrations de 1,2-DCA se trouvaient sous la limite de détection (de 0,06 à 1 µg/L) dans 3259 des 3263 échantillons prélevés dans 201 réseaux de distribution utilisant de l'eau de surface; du 1,2-DCA a été détecté à une concentration de 0,1 µg/L dans les quatre autres échantillons (provenant de quatre réseaux différents; ministère du Développement durable, de l'Environnement et des Parcs du Québec, 2011).

Au Nouveau-Brunswick (1996 à 2006), on n'a pas détecté de 1,2-DCA dans les 7570 échantillons provenant des sources d'approvisionnement en eau potable et des sites de distribution. Le 1,2-DCA n'a été détecté que dans quelques échantillons : 3 échantillons présentaient des concentrations allant de 1 à 3,7 µg/L et 9 échantillons présentaient des concentrations inférieures à 1 µg/L (la limite de quantification étant de 1 µg/L; Ministère de la Santé du Nouveau-Brunswick, 2006).

En Nouvelle-Écosse, on n'a pas détecté de 1,2-DCA dans les 167 échantillons d'eau potable prélevés dans les sites d'eau brute et traitée entre 2005 et 2009 (Nova Scotia Department of Environment and Labour, 2011).

Des 180 échantillons prélevés dans les communautés des Premières Nations de la région Atlantique entre 2006 et 2010, un seul avait une concentration de 1,2-DCA dépassant 10,4 µg/L (Santé Canada, 2011a)

Au Yukon, du 1,2-DCA a été détecté à des concentrations inférieures à 1 µg/L dans 7 échantillons d'eau des systèmes d'approvisionnement prélevés entre 2004 et 2010 (Yukon Environmental Health, 2011).

5.2 Aliments

Les aliments ne sont pas considérés comme une source importante d'exposition au 1,2-DCA en raison de leur faible potentiel de bioaccumulation (PISSC, 1998).

Diverses études ont montré que le 1,2-DCA est détecté à de très faibles concentrations dans la nourriture, ou pas du tout. Au Canada, aux États-Unis et au Japon, les denrées alimentaires des études effectuées à partir du panier de consommation comportaient un faible nombre d'échantillons dans lesquels on a détecté du 1,2-DCA. Lorsque cette substance était détectable, les aliments comme les céréales, le beurre, la margarine, le gâteau, la crème glacée et le lait en contenaient de faibles concentrations exprimées en nanogrammes par gramme (Daft, 1989, 1991; Heikes et coll., 1995; Miyahara et coll., 1995). Le 1,2-DCA n'a pas été détecté lors de deux études menées entre 1991 et 1992 et concernant 34 groupes d'aliments à Calgary (Alberta) et à Windsor (Ontario) (Hughes et coll., 1994). Aucune donnée récente n'est disponible sur les résidus de 1,2-DCA dans la nourriture au Canada (Agence canadienne d'inspection des aliments, 2007).

5.3 Air

Une plus grande proportion de 1,2-DCA est présente dans l'air ambiant, à la suite des rejets faisant suite à sa production, son élimination ou son utilisation industrielle, que dans le cas des autres éléments environnementaux (PISSC, 1998).

Des données récentes (2004 à 2006) indiquent qu'on a détecté du 1,2-DCA dans l'air des régions extérieures urbaines et rurales à travers le Canada, à des concentrations s'échelonnant de 0,012 à 21,51 µg/m³, avec une concentration moyenne allant de 0,027 à 2,882 µg/m³ (Environnement Canada, 2007). Dans une recherche précédente à l'échelle du Canada (1988 à 1990), les concentrations de 1,2-DCA dans l'air ambiant allaient de quantités non détectables à un maximum de 2,78 µg/m³ (12 villes; 23 sites; 1412 échantillons), avec une concentration moyenne globale de 0,13 µg/m³ (Environnement Canada, 1992).

Dans le cadre d'une étude de surveillance individuelle de deux ans, les concentrations de COV, incluant le 1,2-DCA, ont été contrôlées aux 24 heures (au moyen de moniteurs individuels) dans des zones intérieures et extérieures pendant cinq jours à Windsor, en Ontario, au cours de l'hiver et de l'été 2005 et 2006. La moyenne géométrique de la concentration de 1,2-DCA, à l'intérieur et à l'extérieur, était significativement plus élevée durant l'été que durant l'hiver (0,046 à 0,265 µg/m³ l'été, 0,045 à 0,105 µg/m³ l'hiver), et les concentrations moyennes étaient également significativement plus élevées à l'intérieur qu'à l'extérieur (0,080 à 0,265 µg/m³ à l'intérieur, 0,034 à 0,046 µg/m³ à l'extérieur; Santé Canada, 2010a). Une étude semblable menée à Regina, en Saskatchewan, a relevé la même tendance de concentrations plus élevées de 1,2-DCA à l'intérieur et l'été (Santé Canada, 2010b). Dans une autre étude sur l'air intérieur menée au Québec en 2005, on a détecté du 1,2-DCA dans 22 des 96 maisons observées, à des concentrations minimales et maximales de 0,10 et de 2,63 µg/m³, respectivement (Héroux et coll., 2007). Une étude sur l'air résidentiel à Ottawa, en Ontario, a détecté des concentrations de 1,2-DCA inférieures à 0,03 µg/m³ (Zhu et coll., 2005).

Des analyses précédentes de l'air intérieur ont été faites dans environ 750 résidences à travers toutes les provinces du Canada (1991 et 1992) afin d'y déceler divers COV; on n'a généralement pas détecté de 1,2-DCA, sauf dans les maisons d'une région où on a décelé une concentration moyenne de $0,11 \mu\text{g}/\text{m}^3$, la valeur maximale étant de $1,7 \mu\text{g}/\text{m}^3$ (Fellin et coll., 1992).

5.4 Produits de consommation

On n'a trouvé aucune information sur les quantités de 1,2-DCA actuellement présentes dans les produits de consommation au Canada. Dans le passé, on pouvait trouver du 1,2-DCA dans les produits domestiques comme les adhésifs et les nettoyeurs (Wallace et coll., 1987); toutefois, on ne l'utilise plus dans ces produits depuis un certain temps (Environnement Canada et Santé Canada, 1994; ATSDR, 2001).

5.5 Sol

La pertinence des niveaux d'exposition dans le sol disponibles peut être limitée, étant donné que la production de 1,2-DCA a cessé au Canada en 2006. Le 1,2-DCA n'était pas détecté dans les échantillons de sol provenant de lieux résidentiels et d'espaces verts du sud de l'Ontario en 1987 (Golder Associates, 1987). Les concentrations de 1,2-DCA dans le lixiviat d'une usine de produits chimiques à Sarnia, en Ontario, étaient de $6100 \mu\text{g}/\text{L}$ avant le traitement au charbon actif, de $910 \mu\text{g}/\text{L}$ après le traitement et de $64 \mu\text{g}/\text{L}$ dans le lixiviat du fossé municipal (King et Sherbin, 1986). On n'a pas détecté de 1,2-DCA dans les sédiments (limite de détection de $0,01 \mu\text{g}/\text{kg}$) en aval de deux installations qui ont produit le composé au Canada (Oliver et Pugsley, 1986; AEC, 1989).

5.6 Exposition multivoie par l'eau potable

Vu les propriétés physicochimiques du 1,2-DCA, l'inhalation et l'absorption cutanée durant le bain et la douche peuvent constituer des voies d'exposition importantes.

Pour évaluer l'exposition globale au 1,2-DCA dans l'eau potable, on a évalué l'apport relatif de chaque voie d'exposition au moyen d'une méthode d'évaluation de l'exposition multivoie (Krishnan et Carrier, 2008). Les parts obtenues sont exprimées en litres-équivalents (L-éq) 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 par l'eau potable (Krishnan et Carrier, 2008).

5.6.1 Exposition cutanée

Selon les documents examinés par l'U.S. EPA (1985), l'absorption cutanée peut contribuer significativement à l'exposition totale au 1,2-DCA. Pour évaluer l'importance d'une voie d'exposition cutanée au 1,2-DCA, le volet 1 de l'évaluation de l'exposition multivoie sert à déterminer si cette voie d'exposition correspond à au moins 10 % de la quantité d'eau potable consommée (10 % de $1,5 \text{ l} = 0,15 \text{ l}$). L'objectif de $0,15 \text{ L-éq}$ fixé à l'étape 1 est associé à un coefficient de perméabilité de la peau (K_p) pour le 1,2-DCA de plus de $0,024 \text{ cm}/\text{h}$ (Krishnan et Carrier, 2008). Comme la valeur K_p expérimentale pour le 1,2-DCA est de $0,259 \text{ cm}/\text{h}$ (Frasch et Barbero, 2009), ce qui est une valeur plus élevée que $0,024 \text{ cm}/\text{h}$, l'exposition cutanée au 1,2-DCA par le biais du bain ou de la douche est considérée comme étant significative. Le volet 2 de l'évaluation a ensuite servi à calculer la valeur en litres-équivalents d'absorption cutanée, à l'aide de l'équation suivante (Krishnan et Carrier, 2008) :

$$\begin{aligned}\text{Exposition cutanée (L-éq)} &= K_p \times t \times F_{\text{abs}} \times A \times F_c \\ &= 0,259 \text{ cm/h} \times 0,5 \text{ h} \times 0,7 \times 18\,000 \text{ cm}^2 \times 0,001 \text{ L/cm}^3 \\ &= 1,63 \text{ L-éq/jour}\end{aligned}$$

dans laquelle :

- K_p est le coefficient de perméabilité de la peau de 0,259 cm/h (Frasch et Barbero, 2009);
- t est la durée en heures de la douche ou du bain, qu'on suppose être de 0,5 h;
- F_{abs} est la fraction de la dose absorbée, estimée à 0,7 (Krishnan, 2003a,b);
- A est l'aire de la peau exposée, qu'on suppose être de 18 000 cm² pour un adulte;
- F_c est le facteur de conversion des cm³ en litres.

5.6.2 Exposition par inhalation

On a également eu recours à une évaluation en deux volets pour estimer l'importance de l'exposition au 1,2-DCA par inhalation. Comme dans la méthode d'évaluation de l'exposition cutanée, le volet 1 de cette évaluation consiste à déterminer si l'inhalation de 1,2-DCA au cours d'un bain ou d'une douche est susceptible de représenter au moins 10 % de la consommation d'eau potable. D'après l'équation ci-dessous, pour un objectif de 0,15 L-éq pour le volet 1, le ratio moyen du facteur de concentration air-eau de 1,2-DCA ($F_{\text{air:eau}}$) devrait être supérieur à 0,00063 (Krishnan et Carrier, 2008). À partir de la constante de la loi de Henry (K_{ae}) obtenue dans le cadre du programme EPI Suite de l'U.S. EPA (2011a), la valeur de $F_{\text{air:eau}}$ pour le 1,2-DCA a été déterminée au moyen de l'équation suivante, mise au point par Krishnan (2004) :

$$\begin{aligned}F_{\text{air:eau}} &= 0,61 \times K_{\text{ae}} / [1 + (80,25 \times K_{\text{ae}})] \\ &= 0,61 \times 4,83 \times 10^{-2} / [1 + (80,25 \times 4,83 \times 10^{-2})] \\ &= 0,00604\end{aligned}$$

dans laquelle :

- 0,61 est l'efficacité du transfert de l'eau à l'air (McKone et Knezovich, 1991);
- K_{ae} est la constante sans dimension de la loi de Henry, soit $4,83 \times 10^{-2}$ à 25 °C (U.S. EPA, 2011a); et
- 80,25 est le ratio entre le volume d'air dans une salle de bain moyenne (6 420 L) et le volume d'eau moyen (80 L) utilisé pendant la douche ou le bain (Krishnan, 2004).

Comme la valeur de $F_{\text{air:eau}}$ pour le 1,2-DCA est plus grande que 0,00063, l'exposition au 1,2-DCA par inhalation associée à un bain ou une douche est considérée comme significative. Le volet 2 de l'évaluation consiste à calculer ce que devrait être la valeur en litres-équivalents de l'exposition par inhalation, à l'aide de la formule suivante (Krishnan, 2004) :

$$\begin{aligned}\text{Exposition par inhalation (L-éq)} &= F_{\text{air:eau}} \times Q_{\text{alv}} \times t \times F_{\text{abs}} \\ &= 0,00604 \times 675 \text{ L/h} \times 0,5 \text{ h} \times 0,7 \\ &\approx 1,43 \text{ L-éq}\end{aligned}$$

dans laquelle :

- $F_{\text{air:eau}}$ est le ratio air-eau de la concentration de 1,2-DCA, calculé ci-dessus;

- Q_{alv} est le rythme de ventilation alvéolaire chez un adulte, qu'on suppose égal à 675 L/h;
- t est la durée de l'exposition en heures de la douche ou du bain, qu'on suppose être de 0,5 h;
- F_{abs} est la fraction absorbée, estimée à 0,7 (d'après Krishnan, 2003a,b).

5.6.3 Modélisation PBPK pour l'évaluation de l'exposition multivoie

Un modèle pharmacocinétique à base physiologique (PBPK) humaine a été élaboré d'après Sweeney et coll. (2008). Le modèle a été employé pour estimer la contribution équivalente en litres (L-éq) de l'exposition par voie cutanée et par inhalation au 1,2-DCA pendant une douche ou un bain. En se fondant sur les doses externes produites par le modèle PBPK (voir les sections 8.5 et 10.1), on a obtenu les contributions équivalentes en litres pour l'exposition par voie cutanée et par inhalation en appliquant le modèle à un scénario correspondant à un bain de 30 minutes. En comparant les doses internes produites par l'exposition par voie cutanée et par inhalation avec la dose interne associée à l'ingestion, on a déterminé que l'exposition par voie cutanée et par inhalation, en contribution équivalente en litres, était de 2,06 L-éq et de 0,68 L-éq, respectivement. Si on ajoute à cela une consommation de 1,5 L d'eau potable par jour, valeur normale au Canada, l'exposition quotidienne totale au 1,2-DCA par l'eau potable est estimée à 4,2 L-éq (valeur arrondie).

5.6.4 Conclusion au sujet de l'évaluation de l'exposition multivoie

La présente évaluation de l'exposition multivoie est une approche prudente servant à estimer l'apport des voies d'exposition par absorption cutanée et par inhalation à l'exposition totale. Une démarche en deux volets a permis de calculer l'exposition en litres-équivalents, qui est de 1,63 L-éq/j pour la voie cutanée et de 1,43 L-éq pour la voie par inhalation. En tenant pour acquise une fréquence d'un bain ou d'une douche par jour et en ajoutant ces valeurs au taux normalisé de consommation d'eau potable au Canada, soit 1,5 L/j, on obtient une exposition totale de 4,6 L-éq (valeur arrondie de 4,56 L-éq).

Si l'on dispose de nombreuses données, l'approche PBPK peut être utilisée pour calculer la valeur L-éq, qui utilise un modèle robuste, spécifique au produit chimique, qui compare les estimations des mesures des doses pertinentes pour les expositions par inhalation et cutanées aux doses pour l'ingestion par l'eau potable. Les résultats de la démarche en deux volets sont confirmés par la modélisation PBPK, qui donne une exposition de 2,06 L-éq pour la voie cutanée et de 0,68 L-éq pour la voie par inhalation; en ajoutant ces valeurs au taux normalisé de consommation d'eau potable au Canada, soit 1,5 L/j, on obtient également une exposition totale en litres-équivalents de 4,2 L-éq (valeur arrondie de 4,24 L-éq). Parce que les estimations calculées à l'aide de l'approche PBPK varient selon la nature spécifique du produit chimique, la valeur L-éq de 4,2 L-éq/jour calculée par l'approche PBPK a été utilisée pour calculer la CMA.

6.0 Méthodes d'analyse

La United States Environmental Protection Agency (U.S. EPA, 2010) utilise actuellement trois méthodes analytiques approuvées (502.2 révision 2.1, 524.2 révision 4.1 et 524.3 version 1.0) pour mesurer la quantité de 1,2-DCA dans l'eau potable. Ces méthodes sont des méthodes génériques pour la caractérisation et la quantification des COV purgeables. Elles font appel à des procédures de purge et de piégeage, suivies d'une chromatographie en phase gazeuse (CG) sur colonne capillaire, pour séparer les analytes. Après élution sur la colonne de CG, les analytes sont caractérisés à l'aide de différentes méthodes de détection.

La méthode 502.2 révision 2.1, qui fait appel à la chromatographie en phase gazeuse capillaire par purge et piégeage et à des détecteurs de conductivité électrolytique montés en série et de photo-ionisation, a une limite de détection pour la méthode (LDM) de 0,03 µg/L. La méthode 524.2 révision 4.1 comprend la purge et le piégeage des échantillons, ainsi que la désorption des composantes de l'échantillon piégées dans une colonne capillaire pour CPG en interface avec un spectromètre de masse (SM). Selon la colonne pour CPG et l'interface CPG/SM utilisées, la méthode a une LDM variant de 0,02 à 0,06 µg/L (U.S. EPA, 1995, 2009a). La méthode 524.3 représente une mise à jour de la méthode 524.2 et comporte une limite de détection de 0,025 µg/L. Parmi les avantages que procure cette méthode figurent l'optimisation des paramètres de purge et de piégeage, la possibilité de recourir à la détection d'ions déterminés (DID) et la possibilité d'utiliser des agents de préservation acides solides (U.S. EPA, 2009b).

Le niveau pratique d'évaluation quantitative (NPEQ) établi par l'U.S. EPA pour le 1,2-DCA est de 5 µg/L. Une fois établi, ce niveau était considéré comme étant la concentration la plus faible que l'on pouvait mesurer de façon fiable à l'intérieur des limites établies d'exactitude et de précision (U.S. EPA, 1987). Récemment, dans le cadre de l'examen sur 6 ans effectué par l'U.S. EPA, on a procédé à une évaluation des données analytiques relatives au 1,2-DCA dans les études de l'évaluation du rendement et des tests de capacité. L'U.S. EPA a attribué la note de 90 % aux laboratoires analysant des échantillons au NPEQ actuel. L'organisme a déterminé que les données d'évaluation appuyaient la réduction du NPEQ et a estimé que le NPEQ le plus bas possible se situerait entre 0,3 et 0,6 µg/L. L'U.S. EPA a retenu la valeur de 0,5 µg/L comme niveau estimé d'évaluation quantitative (NEEQ) pour le 1,2-DCA, lequel est un estimé de la valeur minimale du NPEQ et prend en considération les limites analytiques en laboratoire à l'échelle du pays pour les États-Unis (U.S. EPA, 2003b, 2009a, 2009d).

En outre, deux méthodes normalisées équivalentes, les méthodes SM 6200B et SM 6200C, peuvent servir à analyser le 1,2-DCA dans l'eau potable. Ces méthodes consistent en une CPG par purge et piégeage dans une colonne capillaire, suivie, respectivement, d'un détecteur à spectrométrie de masse ou de DPI et de détecteurs conductimétriques en série. La méthode SM 6200B a une LDM de 0,055 µg/L, et la méthode SM 6200C, une LDM de 0,074 µg/L. Le niveau minimal d'évaluation quantitative, définit comme étant le plus faible niveau qui puissent être quantifié avec précision, est de 0,22 µg/L pour la méthode SM 6200B et de 0,296 µg/L pour la méthode SM 6200C (APHA et coll., 2005).

7.0 Techniques de traitement

7.1 Échelle municipale

Les techniques de traitement conventionnelles (coagulation, sédimentation, filtration et chloration) ont généralement un effet négligeable ou nul sur la concentration des COV dans l'eau potable (Love et Eilers, 1982; Robeck et Love, 1983; Lykins et coll., 1984; Lykins et Clark, 1994). Avec les processus de traitement classiques, on réussit à réduire les concentrations de 1,2-DCA de 0 à 29 %; cependant, les réductions observées pourraient être en partie attribuables à la volatilisation accessoire qui se produit durant le traitement (Love et coll., 1983; AWWA, 1991; U.S. EPA, 1991a; Santé et Bien-être social Canada, 1993; Lykins et Clark, 1994).

L'U.S. EPA a identifié l'aération par tour à garnissage (ATG) et le charbon actif en grains (CAG) comme les meilleures techniques disponibles pour la suppression du 1,2-DCA dans l'eau potable et l'organisme considère qu'une réduction de 99 % est possible sous toutes les conditions anticipées (U.S. EPA, 1991b). Les techniques permettant de respecter les normes, dans le cas des petits systèmes, incluent l'utilisation de CAG, de l'ATG, de l'aération diffuse, de l'aération

par barbotage multiphase, d'aérateurs à plateaux et d'aérateurs à plateaux peu profonds (U.S. EPA, 1998).

Le choix du procédé de traitement convenant à un approvisionnement d'eau donné repose sur différents facteurs, incluant les caractéristiques de la source d'eau et les conditions d'utilisation de la méthode de traitement.

7.1.1 Adsorption sur charbon actif

Le charbon actif est utilisé dans les processus de traitement de l'eau sous forme de CAG ou de charbon actif en poudre (CAP). La capacité d'adsorption du charbon actif pour l'élimination des COV subit l'influence de divers facteurs, notamment la concurrence d'autres contaminants, le chargement préalable de matières organiques naturelles, la température et les propriétés physicochimiques des COV et du charbon (Speth, 1990; AWWA, 1991). L'application de CAP, la plus appropriée pour les systèmes de traitement classiques destinés aux eaux de surface, peut suffire à abaisser de faibles concentrations occasionnelles de COV sous les valeurs recommandées lorsqu'elle est effectuée à l'installation de traitement, ce qui permet un temps de contact suffisant et un mélange approprié. L'adsorption du CAP s'avère moins efficace que l'adsorption de CAG pour la suppression des COV, en grande partie pour les raisons suivantes : (1) son utilisation dans les bassins de coagulation/sédimentation, où les sites d'adsorption peuvent être bloqués à cause de la formation de floc; (2) le fait que le CAP n'aura pas le temps suffisant pour atteindre sa capacité d'adsorption maximale; et (3) le fait que la concentration à l'équilibre à la phase liquide (force motrice du gradient de concentration) diminue durant le processus d'adsorption. De plus grandes concentrations de COV se trouvent habituellement dans l'eau souterraine, où l'adsorption de CAG est le processus le plus couramment utilisé (Snoeyink, 1990). Dans le processus au CAG, lorsque l'eau traverse le contacteur garni de CAG, les contaminants se diffusent dans les granules adsorbantes et s'accumulent sur la surface intérieure des pores. La colonne garnie de CAG permet un meilleur contact entre l'eau et le média, une plus grande efficacité d'adsorption et un meilleur contrôle du processus que le CAP. Le processus au CAG est utilisé dans les petits systèmes de traitement de l'eau, car il est simple et facile à utiliser (Snoeyink, 1990; U.S. EPA, 1998).

Le choix de l'application de CAG pour supprimer les COV dans les approvisionnements d'eau potable suppose la prise en compte de la conception des processus suivants : taux de consommation du charbon, temps de contact en fût vide (TCFV), prétraitement de l'eau brute, configuration du contacteur et méthode de remplacement ou de régénération du CAG. Au cours de l'opération et en fonction de divers facteurs abordés plus haut, le lit de charbon peut avoir une « rupture d'intégrité » pour les contaminants organiques. Le passage initial se produit par définition lorsque la concentration de contaminant dans l'eau traitée dépasse l'objectif du traitement. Dans les systèmes à plusieurs fûts, les fûts individuels peuvent être exploités au-delà du temps du passage initial, si la concentration du mélange des eaux traitées par les fûts individuels se situe toujours sous la valeur de la recommandation. Le CAG devra finalement être régénéré ou remplacé. Le remplacement et la régénération des matières filtrantes épuisées sont des considérations économiques importantes pour l'atteinte de la CMA.

Les problèmes d'exploitation les plus courants associés aux contacteurs d'adsorption sur CAG peuvent inclure la prolifération biologique et l'augmentation concomitante de la numération sur plaque des bactéries hétérotrophes dans l'eau traitée, ainsi que le bouchage et l'encrassement de l'adsorbeur au charbon par des solides en suspension (AWWA, 1991). Les considérations d'exploitation peuvent inclure la nécessité d'assurer un lavage à contre-courant adéquat, le maintien de l'épaisseur et de la densité du fût après ce lavage et le contrôle du débit.

Pour empêcher le fût de se boucher, un prétraitement de l'eau est souvent nécessaire avant son entrée dans le contacteur au CAG (Snoeyink, 1990; Speth, 1990; AWWA, 1991; Crittenden et coll., 2005).

Des études à échelle réelle de l'adsorbeur sur CAG et du filtre-adsorbeur sur CAG (sable/CAG) ont démontré que les deux systèmes étaient efficaces pour supprimer les COV de l'eau de surface. Des deux types de système, un adsorbeur sur CAG est généralement optimal, puisque le fût de CAG est plus profond et offre un plus long TCFV. Le TCFV plus long réduit également l'effet du chargement préalable de MON. Dans une étude, un adsorbeur sur CAG a réduit les concentrations des influents de jusqu'à 24 µg/L de 1,2-DCA à bien au-dessous de 5 µg/L à l'aide d'un taux de chargement hydraulique moyen de 0,9 gpm/pi² (2,2 m/h), un TCFV moyen de 20,4 minutes et une durée de vie du fût d'environ 100 jours (Lykins et coll., 1984, 1994). Les résultats de l'étude à échelle pilote indiquent que les concentrations de 1,2-DCA de l'influent de 8 µg/L et 2 µg/L ont toutes deux été réduites à 0,1 µg/L, avec des profondeurs de CAG de 0,8 et 0,9 mètre, et des TCFV de 20 et 11 minutes, respectivement (Love et Eilers, 1982).

Les prédictions des modèles mathématiques utilisant des données à l'équilibre ont été utilisées pour estimer le rendement à pleine échelle du CAG pour la réduction du 1,2-DCA dans l'eau potable (Adams et Clark, 1991; Lykins et Clark, 1994). Le taux estimatif de consommation du charbon permettant de réduire une concentration de 1,2-DCA de 100 µg/L dans l'influent à 5 µg/L dans l'eau traitée est de 1,05 lb/1 000 gallons (0,13 kg/m³), un taux de chargement hydraulique de 4 gpm/ft² (9,8 m/h), pour un TCFV de 15 minutes et une durée de vie du fût de 40 jours (Lykins and Clark, 1994).

7.1.2 Stripping à l'air : aération par tour à garnissage

Le stripping à l'air est une méthode couramment utilisée pour réduire la concentration des COV tels que le 1,2-DCA dans l'eau potable (Dyksen et coll. 1984; Cummins et Westrick, 1990; U.S. EPA 1991a; Dzombak et coll. 1993; OMS, 2011; Dyksen, 2005). Le procédé de stripping à l'air consiste à faire entrer l'eau et l'air en contact, ce qui permet aux contaminants volatils de passer de l'eau à l'air, sous l'effet du gradient de concentration du contaminant entre les deux phases.

Il existe une variété de configurations en ce qui a trait à l'équipement de stripping à l'air. Toutefois, l'ATG constitue un système optimal pour la suppression des COV dans l'eau potable. L'application ATG permet des rapports air/eau plus élevés que les autres systèmes d'aération (aérateur diffuseur, aérateur à plateaux multiples, aérateur par pulvérisation, aérateur mécanique). Dans l'ATG, l'eau contaminée s'écoule vers le bas, entraînée par la gravité, sur un fût de garniture, tandis que l'air est introduit dans la tour sous ce fût, où il circule vers le haut, en sens contraire de l'eau. Comme l'ATG provoque le transfert des COV de l'eau à l'air, il peut être nécessaire de traiter le gaz dégagé de la tour à garnissage avant l'évacuation afin de réduire la concentration des contaminants (Crittenden et coll., 1988; Adams et Clark, 1991).

Plusieurs facteurs ont une incidence sur le degré d'élimination des COV, à savoir le ratio de l'air à l'eau, la superficie disponible pour le transfert de masse, le débit hydraulique, la température de l'eau et de l'air, ainsi que les propriétés physiques et chimiques du contaminant (AWWA, 1991; Crittenden et coll., 2005; Dyksen et coll. 2005). Bien que le processus ATG soit efficace, son utilisation doit tenir compte de considérations spécifiques à l'emplacement, comme le zonage, la hauteur de la colonne et les restrictions en matière de bruit. Lorsque l'installation d'un système ATG est restreinte, il peut être nécessaire de considérer d'autres méthodes de traitement (Dyksen, 2005). L'aération diffuse et l'utilisation de diffuseurs d'air multiétage,

d'aérateurs à plateaux et d'aérateurs à plateaux peu profonds sont d'autres technologies de réduction de la concentration de 1,2-DCA dans l'eau potable par strippage à l'air qui sont utiles pour les petits systèmes avec lesquels l'utilisation d'un système par ATG n'est pas possible (U.S. EPA, 1998).

L'entartrage et l'encrassement de la colonne constituent un problème d'exploitation courant. Les principales causes de l'encrassement sont l'incrustation de carbonate de calcium ou de sulfate de calcium, l'oxydation du fer et la prolifération microbienne. Les principales méthodes de prévention de l'encrassement de la colonne sont la diminution du pH de l'influent, l'utilisation d'antitartres ou l'élimination du fer avant l'application par ATG (ESE, 1984; Dyksen, 2005). La croissance d'algues peut également constituer un problème dans les zones de la colonne qui sont exposées à la lumière. Il pourrait également être nécessaire de recourir à des méthodes de post-traitement telles que l'utilisation d'un inhibiteur de la corrosion pour réduire les propriétés corrosives de l'eau associées à l'augmentation de la quantité d'oxygène dissous causée par le processus d'aération. Les conditions ambiantes comme la température de l'eau peuvent influencer sur le rendement des tours à garnissage. Bien que les températures sous le point de congélation puissent causer des problèmes opérationnels, le contact entre l'eau et l'air dans le système ATG provoquera un changement de température de l'air, jusqu'à ce que cette température approche celle de l'eau. La température influe sur la constante de la loi de Henry et sur le coefficient de transfert de masse du contaminant. Ces paramètres influent sur la taille de l'équipement et sur le degré d'efficacité de l'élimination des COV (Crittenden et coll., 2005).

Des données à pleine échelle montrent que l'ATG avec un ratio air/eau de 120, un dispositif de strippage à l'air de 24 pi (7,3 m) de longueur, une colonne remplie d'un diamètre de 4,5 pi (1,4 m) et une charge hydraulique de 17,3 gal/min/pi² (42,2 m/h) pouvait faire passer la concentration dans l'eau souterraine de 80 µg/L à moins de 1 µg/L (AWWA, 1991).

L'installation d'une tour de strippage à l'air à pleine échelle de 60 pi (18 m) a réduit les concentrations de 11,0 µg/L et 5,1 µg/L des influents, relevées dans deux puits, en les faisant passer à 1,3 µg/L dans l'eau traitée. Aucune information n'a été fournie sur les conditions d'exploitation des systèmes ATG (Querishi et Ulrich, 2007).

D'après Crittenden et coll. (1988), les paramètres de conception pleine échelle habituels pour la réduction du 1,2-DCA incluent un rapport air/eau de 150,6, une longueur de strippage à l'air de 10,2 mètres et une tour de garnissage d'un diamètre de 4,5 mètres. Dans ces conditions, on pourrait obtenir une réduction de 99 % de la concentration de 1,2-DCA dans l'eau potable, une concentration de 100 µg/L dans l'influent se soldant alors par une concentration finale de 1 µg/L.

L'aération diffuse correspond généralement à une efficacité de suppression plus faible et à une exigence en électricité plus élevée que dans le cas des systèmes ATG. L'efficacité du processus dépend de plusieurs facteurs, incluant le type de diffuseur, le rapport air/eau, la profondeur de l'eau dans le bassin de contact, le temps de rétention et la température de l'eau. Les données de rendement de l'aération diffuse pour le 1,2-DCA indiquent une réduction de l'ordre de 42 à 77 % (Love et Eilers 1982; U.S. EPA, 1990; 1991a).

7.1.3 Combinaison de l'aération et du charbon actif en grains

En général, l'utilisation du CAG après le strippage à l'air est destinée à réduire les rejets de COV dans l'atmosphère. Cependant, plusieurs articles ont indiqué que la combinaison des techniques d'aération et du CAG dans une série de traitements en deux étapes était très efficace pour obtenir de faibles concentrations de COV dans l'eau traitée (Robeck et Love, 1983; McKinnon et Dyksen, 1984; Stenzel et Gupta, 1985; U.S. EPA, 1991a). Dans une station

municipale de traitement employant ces procédés combinés, le strippage à l'air était utilisé pour réduire la plus grande partie des COV dans l'eau, et le charbon actif, à la deuxième étape, pour réduire encore davantage la concentration des COV résiduels sous la limite de détection de 0,1 µg/L (Robeck et Love, 1983). Le processus de strippage à l'air précédant l'adsorption du CAG en phase liquide peut également prolonger la durée de vie des fûts de charbon (Hess et coll., 1981; Stenzel et Gupta, 1985; U.S. EPA, 1991a). Pour utiliser ces technologies combinées, il faut prendre en compte les problèmes d'exploitation courants associés aux systèmes d'ATG et aux contacteurs d'adsorption sur CAG, qui sont similaires. Aucune information spécifique à l'efficacité du processus pour ce qui est de la réduction du 1,2-DCA n'était toutefois disponible dans la documentation.

7.1.4 Filtration sur membrane

Le rendement des systèmes d'osmose inverse (OI) dépend d'une variété de facteurs, incluant le pH, la turbidité, les concentrations de fer et de manganèse dans l'eau brute, le type de membrane, la limite de masse moléculaire, ainsi que la structure et les caractéristiques chimiques des composés (AWWA, 1991; Fronk et Lykins, 1998). Un prétraitement de l'eau d'arrivée est requis pour prévenir l'entartrage et l'encrassement des membranes d'OI. Les expériences pilotes ont démontré que les membranes composites constituées d'un film mince étaient plus efficaces pour supprimer les éthanes chlorés dans l'eau potable que les membranes d'acétate de cellulose et de polyamide. Une membrane sélectionnée était capable de donner une réduction de jusqu'à 71 % du 1,2-DCA dans l'eau souterraine enrichie. Aucune information n'a été fournie sur la concentration de 1,2-DCA dans l'eau d'arrivée (Lykins et coll., 1988; Fronk et Lykins, 1998). En général, les membranes haute pression ne sont pas envisagées pour la suppression des COV comme le 1,2-DCA pour des questions de coûts et d'énergie.

7.1.5 Processus d'oxydation avancés

Les processus d'oxydation avancés font référence à l'utilisation de combinaisons d'oxydants chimiques, de lumière ultraviolette (UV) et de catalyseurs (p. ex. oxydation O_3/H_2O_2 , O_3/UV , UV/H_2O_2 , UV/TiO_2 , $O_3/UV/TiO_2$, O_3 à un pH élevé) pour générer des radicaux hautement réactifs comme des radicaux hydroxyles, qui sont des oxydants forts et qui réagissent rapidement et de façon non sélective avec les contaminants organiques. Dans une étude pilote, une concentration de 16,0 mg/L de 1,2-DCA dans de l'eau souterraine contaminée a été réduite à des concentrations inférieures au seuil de détection (aucune limite de détection n'a été indiquée) après 30 minutes de traitement à une dose d'UV de 160 watts/L, combinée à une dose de peroxyde d'hydrogène (H_2O_2) de 150 mg/L/min (Hager et coll., 1987). Il faut tenir compte de la formation de sous-produits lorsqu'on a recours à l'oxydation ou à l'oxydation avancée pour éliminer le 1,2-DCA ou d'autres composés inorganiques ou organiques présents dans l'eau à la source.

7.1.6 Techniques de traitement émergentes

De nouvelles techniques de traitement de l'eau potable visant à éliminer le 1,2-DCA sont en cours d'examen. Cependant, elles en sont encore à l'étape expérimentale, ou aucune information n'a déjà été publiée sur leur efficacité à pleine échelle. Elles incluent les suivantes :

- Système de strippage en cascade à écoulement transversal : Les directions des flux d'eau et d'air dans ce processus sont à angle droit. Les données expérimentales ont montré une plus grande efficacité de strippage pour le 1,2-DCA et une plus faible chute de pression pour ce processus par rapport au strippage à l'air classique dans le sens contraire du

courant (Harrison et coll., 1993; Verma et coll., 1994). Une étude pilote sur les systèmes en cascade à écoulement transversal a indiqué une capacité de réduction de la concentration de l'influent pour la faire passer de 1,15 mg/L à 0,008 mg/L de 1,2-DCA, à l'aide d'un rapport air/eau de 135 et d'une charge hydraulique de 18,9 kg/m²/s. Des expériences parallèles menées avec une colonne à écoulement à contre-courant ont donné une concentration de 0,087 mg/L dans l'eau traitée, lorsque menées dans des conditions d'exploitation comparables (Verma et coll., 1994).

- Stripping à l'air sur membrane : Le stripping à l'air des COV au moyen de membranes à fibres creuses microporeuses en polypropylène est une technique de recharge à l'aération par tours à garnissage (ATG); on n'a toutefois trouvé aucune information spécifique sur la suppression du 1,2-DCA (Semmens et coll., 1989; Castro et Zander, 1995).
- Des bioréacteurs ont été utilisés pour le traitement des contaminants comme les hydrocarbures pétroliers, les hydrocarbures monoaromatiques, aliphatiques chlorés et aromatiques dans l'eau souterraine. Les bioréacteurs les plus couramment utilisés pour l'eau souterraine incluent : lits bactériens, réacteur à film fixe et à flux ascendant et les réacteurs à lit fluidisé (Langwaldt et Puhakka, 2000). Des expériences en laboratoire, utilisant deux réacteurs à lit fixe, ont réussi à dégrader et à minéraliser jusqu'à 90 % du 1,2-DCA dans l'eau entrante, dont la concentration était comprise entre 20 et 25 mg/L (Stucki et coll., 1992).

7.2 Échelle résidentielle

En général, il n'est pas recommandé d'utiliser des dispositifs pour le traitement de l'eau potable déjà traitée par les municipalités. Lorsqu'un particulier tire son eau potable d'un puits privé, il peut être indiqué d'employer un dispositif de traitement de l'eau potable à usage résidentiel pour réduire les concentrations de 1,2-DCA présentes dans l'eau potable.

Santé Canada ne recommande pas de marques particulières de dispositifs de traitement de l'eau, mais conseille vivement aux consommateurs de n'utiliser que les dispositifs certifiés par un organisme de certification accrédité comme étant conformes aux normes appropriées de NSF International (NSF) et de l'American National Standards Institute (ANSI). Ces normes visent à protéger la qualité de l'eau potable en aidant à garantir l'innocuité des matériaux et l'efficacité des produits qui entrent en contact avec l'eau potable. Les organismes de certification garantissent qu'un produit est conforme aux normes en vigueur et doivent être accrédités par le Conseil canadien des normes (CCN). Au Canada, le CCN a accrédité les organismes suivants, qu'il autorise ainsi à certifier les dispositifs de traitement de l'eau potable qui respectent les normes NSF/ANSI (CCN, 2014) :

- CSA Group (www.csagroup.org – disponible en anglais seulement);
- NSF International (www.nsf.org – disponible en anglais seulement);
- Water Quality Association (www.wqa.org – disponible en anglais seulement);
- UL LLC (www.ul.com – disponible en anglais seulement);
- QAI (www.qai.org – disponible en anglais seulement);
- International Association of Plumbing and Mechanical Officials (www.iapmo.org – disponible en anglais seulement).

Une liste à jour des organismes de certification accrédités peut être obtenue auprès du CCN (2014).

Les dispositifs de traitement utilisés pour éliminer le 1,2-DCA de l'eau non traitée (comme celle des puits privés) peuvent être certifiés pour l'élimination du 1,2-DCA ou des COV

en tant que groupe. Les dispositifs certifiés pour la réduction du 1,2-DCA dans l'eau potable reposent sur des techniques d'adsorption (charbon actif) et d'osmose inverse.

Pour qu'un dispositif de traitement de l'eau potable soit certifié conforme à la norme NSF/ANSI 53 pour la réduction du 1,2-DCA seulement, il doit pouvoir réduire une concentration moyenne de 0,015 mg/L dans l'eau d'arrivée à un maximum de 0,005 mg/L dans l'eau traitée. Pour qu'un dispositif de traitement de l'eau potable soit certifié conforme à la norme NSF/ANSI 53 par essais de substitution, le dispositif doit pouvoir réduire la concentration de 0,088 mg/L de 1,2-DCA dans l'eau d'arrivée à une concentration maximale de l'eau traitée de 0,0048 mg/L (NSF/ANSI, 2013a).

Les systèmes d'OI sont destinés à une installation au point d'utilisation seulement. Ils exigent de plus grandes quantités d'eau d'arrivée pour que l'on puisse obtenir le volume requis d'eau potable, car ils rejettent (déchets) une partie de l'eau. Il peut être nécessaire de prétraiter l'eau d'arrivée afin de réduire l'encrassement de la membrane et accroître sa durée de vie utile. Pour qu'un dispositif de traitement de l'eau potable soit certifié conforme à la norme NSF/ANSI 58 par essais de substitution, le dispositif doit pouvoir réduire de 95 % la concentration de 1,2-DCA dans l'eau d'arrivée de 0,088 mg/L à un maximum de 0,0048 mg/L (NSF/ANSI, 2013b).

Un certain nombre de dispositifs de traitement résidentiels offerts par divers fabricants peuvent abaisser la concentration de 1,2-DCA dans l'eau potable en deçà de 5 µg/L. Ces systèmes de filtration peuvent s'installer au robinet (point d'utilisation) où à l'endroit où l'eau entre dans la résidence (point d'entrée). Les systèmes installés au point d'entrée sont préférables pour les COV tels que le 1,2-DCA, car ils fournissent de l'eau traitée pour le bain et la lessive en même temps que pour la cuisine et la consommation directe. Cela réduira le potentiel d'exposition au 1,2-DCA par inhalation et par contact cutané. 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 1,2-DCA. 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 faudrait faire analyser régulièrement par un laboratoire accrédité l'eau à son entrée et à sa sortie du dispositif de traitement pour vérifier l'efficacité du dispositif. Les dispositifs peuvent devenir moins efficaces avec l'usage et le temps et doivent donc être entretenus ou remplacés. Les consommateurs doivent suivre les instructions du fabricant concernant la durée de vie prévue des composants de leur dispositif de traitement.

8.0 Cinétique et métabolisme

8.1 Absorption

Le 1,2-DCA est facilement absorbé par les humains et par les animaux de laboratoire par les poumons, le tube digestif et la peau.

Bien qu'aucune étude n'ait été faite auprès des humains, des expositions accidentelles, intentionnelles ou professionnelles ayant produit des effets indésirables (p. ex. des effets sur le système nerveux central) ont été signalées dans les études de cas et ont démontré que le 1,2-DCA pouvait être absorbé à la suite d'ingestion, de contact cutané et d'inhalation (NIOSH, 1976).

Le 1,2-DCA ingéré est rapidement et intensivement absorbé par les animaux de laboratoire. Des concentrations sanguines maximales ont été atteintes à l'intérieur de 10 à 20 minutes après l'administration lorsque des doses uniques orales de 25, 50 et 150 mg/kg poids corporel (p.c.) de 1,2-DCA dans de l'huile de maïs ont été administrées à des rats Sprague-

Dawley mâles (Spreafico et coll., 1980) et à des rats Osborne-Mendel mâles (Reitz et coll., 1982).

Plusieurs études se sont penchées sur l'effet du véhicule (eau versus huile de maïs) sur l'absorption du 1,2-DCA par le tube digestif chez les rats Wistar et F344 mâles exposés par gavage (Withey et coll., 1983; Saghir et coll., 2006). Les résultats ont montré que lorsque le 1,2-DCA était administré dans l'eau, les concentrations sanguines maximales étaient atteintes jusqu'à trois fois plus vite que lorsqu'il était administré dans l'huile de maïs.

Le 1,2-DCA est également aisément absorbé par les animaux de laboratoire après avoir été inhalé, bien que cela prenne un peu plus de temps pour atteindre les concentrations sanguines maximales que lorsque la substance est ingérée. Les concentrations sanguines maximales ont été atteintes à l'intérieur de 2 à 3 heures d'exposition par inhalation continue lorsque les rats étaient exposés à 150 ppm dans l'air (rats Osborne-Mendel mâles : 8 à 9 µg/mL de sang; Reitz et coll., 1980; 1982) et à 50 et 250 ppm dans l'air (rats Sprague-Dawley mâles : 1,34 µg/mL de sang et 29,36 µg/mL de sang; Spreafico et coll., 1980), et elles sont restées constantes jusqu'à la fin de l'exposition après 6 heures.

L'absorption cutanée de 1,2-DCA a été démontrée dans des études *in vivo* chez des souris, des cobayes et des rats Fischer mâles (Tsuruta, 1975; Jakobson et coll., 1982; Morgan et coll., 1991) et dans des études *in vitro* chez des humains et (ou) des cobayes (Tsuruta, 1977; Frasch et Barbero, 2009).

L'absorption de 1,2-DCA *in vivo* a été démontrée dans une étude de Morgan et coll. (1991), dans laquelle des rats mâles Fisher ont été exposés par contact cutanée (rasé et recouvert) à 2 mL de différentes concentrations (pur, ou en trois différentes solutions aqueuses - de un tiers, deux tiers ou saturée) de 1,2-DCA pendant 24 heures. Une absorption rapide a été observée avec les solutions aqueuses alors que les niveaux maximaux ont été atteints rapidement (en moins de deux heures après exposition), puis ont diminué atteignant des niveaux proches de ceux des témoins après 24 heures, suite à l'épuisement du composé chimique dans la cellule d'exposition. Des trois solutions aqueuses, la solution saturée était celle qui causait la concentration dans le sang la plus élevée, démontrant que les niveaux sanguins étaient directement reliés au niveau de saturation. Les volumes de solution aqueuse de 1,2-DCA absorbée après 24 heures variaient de 0,24 à 0,32 mL, et les concentrations d'expositions variaient entre 6 738 µg/mL pour la solution saturée et 2270 µg/mL pour la solution saturée au tiers. En revanche, les niveaux dans le sang associés à la solution pure ont continué d'augmenter pendant la durée d'exposition de 24 heures, possiblement parce qu'un équilibre n'a pas été atteint; les niveaux dans le sang ont atteint 135 µg/mL, mais seulement la moitié de la solution (soit 1,1 mL) a été absorbé dans la peau.

Jakobson et coll. (1982) ont aussi surveillé l'absorption par le sang dans des cobayes exposés à 1 mL de 1,2-DCA par la peau (rasée et recouverte) pendant jusqu'à 12 heures. À l'exception d'une période brève de 30 minutes de diminution notable après la première demi-heure, des concentrations élevées dans le sang ont été observées pendant toute la durée de l'exposition. Les concentrations dans le sang ont atteint environ 20 µg/mL après 12 heures et ont diminué de façon non-linéaire une fois l'exposition terminée. En revanche, Tsuruta (1975) a exposé une petite surface abdominale rasée chez des souris à 0,5 mL de 1,2-DCA pendant une période de seulement 15 minutes, parce qu'aucune biotransformation n'était attendue pendant cette période. L'analyse a démontré qu'un total de 2078 µg de 1,2-DCA a été absorbé par la peau, avec 96 % du 1,2-DCA ayant été retenu dans l'analyse au corps entier, et 4 % se retrouvant dans l'expiration. Un taux d'absorption percutanée de 479,3 nmoles/min/cm² de peau a été calculé. Tsuruta (1977) a aussi effectué une expérience *in vitro* utilisant de la peau excisée provenant de rats exposés à 1 mL de 1,2-DCA pendant 1, 2 ou 3 heures, et calculé un taux

d'absorption percutanée plus faible de 169 nmoles/min/cm².

L'étude de Frasch and Barbero (2009), dans laquelle des échantillons de peau provenant de cobayes chauves et d'humains ont été exposés *in vitro* au 1,2-DCA, a mesuré des absorptions avec des coefficients de perméabilité comparables de 0,295 et 0.259 cm/h, respectivement, pour les cobayes et les humains.

8.2 Distribution

Bien qu'aucune information sur la distribution du 1,2-DCA chez les humains ne soit disponible, des effets nocifs sur la santé déclarés et la présence de 1,2-DCA dans l'air expiré ou dans divers organes à la suite d'une exposition accidentelle, intentionnelle ou professionnelle suggèrent que le 1,2-DCA est largement distribué dans le corps humain. Une fois absorbé par voie orale ou par inhalation chez les animaux de laboratoire, le 1,2-DCA est distribué dans tous les organes majeurs, et il traverse les barrières hémato-encéphaliques et placentaires.

8.2.1 Humains

Luznikov et coll. (1985) ont décelé du 1,2-DCA dans divers organes (rate, estomac, foie et reins) grâce à des autopsies effectuées chez des êtres humains victimes d'un empoisonnement grave (par voie orale) au 1,2-DCA. Des métabolites comme le 2-chloroéthanol et les acides chloroacétiques ont aussi été détectés à de faibles concentrations. L'inhalation de 1,2-DCA a eu des effets sur le système nerveux central des travailleurs (NIOSH, 1976), ce qui suggère que le 1,2-DCA est capable de traverser la barrière hémato-encéphalique. On a également décelé la présence de 1,2-DCA dans le lait de femmes allaitantes et dans l'haleine de ces dernières (une heure après qu'elles aient quitté le lieu de travail où elles étaient exposées) (Urusova, 1953; U.S. EPA, 1980).

8.2.2 Animaux de laboratoire

La radioactivité du [¹⁴C]1,2-DCA a été largement distribuée dans les principaux organes des rats à l'intérieur de 48 heures après l'administration d'une dose orale unique de 150 mg/kg p.c. dans l'huile de maïs ou après une exposition de 6 heures à 150 ppm dans l'air (Reitz et coll., 1982). La quantité la plus élevée de radioactivité était présente dans le foie et dans les reins; une moins grande quantité de radioactivité a été détectée dans le préestomac, les poumons, la rate et l'estomac, et la quantité la plus petite a été détectée dans la carcasse.

Du 1,2-DCA a aussi été trouvé dans divers tissus (sang, foie, poumons, tissus adipeux, cerveau, reins et rate) des rats Sprague-Dawley à la suite de l'administration d'une dose orale unique de 25, 50 ou 150 mg/kg p.c. ou d'une exposition de 6 heures à 50 et 250 ppm dans l'air (Spreafico et coll., 1980). Après l'administration de la dose orale, les concentrations de 1,2-DCA ont atteint leur maximum à l'intérieur de 10 minutes dans le foie et à l'intérieur de 45 à 60 minutes dans les tissus adipeux. La concentration maximale dans les tissus adipeux était cinq fois plus élevée (pour les deux doses orales les plus élevées) que celle observée dans le foie. Après l'inhalation, le niveau le moins élevé de 1,2-DCA a été détecté dans les poumons, alors que les tissus adipeux présentaient la concentration la plus élevée, qui était 8 à 9 fois plus élevée que celle correspondant à une exposition par voie orale. Avec une exposition de l'exposition par inhalation multipliée par 5 (de 50 à 250 ppm), la concentration de 1,2-DCA dans divers tissus (adipeux, sang, poumons et foie) a été multipliée par 20 à 30.

Il a été démontré que le 1,2-DCA pouvait traverser la barrière placentaire. Du 1,2-DCA a été détecté dans des fœtus au cours d'une étude sur l'inhalation, où des groupes de rates Sprague-Dawley gravides étaient exposés à des concentrations de 1,2-DCA gazeux variant de 153 à

1999 ppm pendant 5 heures au 17^e jour de la gestation (Withey et Karpinski, 1985). Les concentrations fœtales et dans le sang maternel moyennes de 1,2-DCA augmentaient de façon linéaire avec l'augmentation de niveaux d'exposition. Payan et coll. (1995) ont aussi détecté du 1,2-DCA dans les fœtus lors d'une étude sur le développement mettant en jeu des rats Sprague-Dawley exposés par gavage ou par inhalation.

En l'absence d'études de la toxicité par voie cutanée en laboratoire animal, l'ATSDR (2001) a suggéré que le modèle de distribution du 1,2-DCA pouvait ressembler à celui faisant suite à une exposition par voie orale ou une inhalation, étant donné que le 1,2-DCA est bien absorbé par la peau et qu'il ne semble pas dépendre de la voie d'exposition.

8.3 Métabolisme

Aucune information sur le métabolisme du 1,2-DCA chez les humains n'a été trouvée dans la documentation. Les études chez les animaux ont permis de constater que le 1,2-DCA était largement métabolisé. Ce métabolisme se fait par le biais de deux voies de métabolisme concurrentes : une voie oxydative microsomale et une voie de conjugaison du glutathion (GSH).

8.3.1 Humains

Aucune étude n'a été trouvée dans la documentation au sujet du métabolisme du 1,2-DCA chez les humains après une exposition par voie orale, par inhalation ou par voie cutanée (ATSDR, 2001). Toutefois, les résultats d'une étude *in vitro* utilisant des microsomes de foie humain, menée par Guengerich et coll. (1991), indiquent que le cytochrome humain P450 2E1 semble être un catalyseur humain important (probablement le principal) responsable de l'oxydation du 1,2-DCA.

8.3.2 Animaux de laboratoire

Le 1,2-DCA est facilement et largement métabolisé par les rats et les souris. Le métabolisme du 1,2-DCA a lieu principalement dans le foie (Spreafico et coll., 1979; Sweeney et coll., 2008).

D'après diverses études *in vivo* et *in vitro*, deux différentes voies ont été proposées pour la biotransformation du 1,2-DCA (PISSC, 1995; OEHHA, 1999; ATSDR, 2001; Gwinn et coll., 2011) :

- 1) Voie oxydative microsomale (aussi appelée voie du cytochrome P450 et de l'oxydase à fonction mixte) : Selon cette voie, dans une réaction catalysée par les enzymes du cytochrome P450, le 1,2-DCA forme un intermédiaire réactif instable (gem-chlorohydrine), qui produit ensuite du 2-chloroacétaldéhyde. Le 2-chloroacétaldéhyde peut suivre différentes voies : il peut se lier aux macromolécules cellulaires (acide désoxyribonucléique [ADN] ou protéines), ou il peut subir une biotransformation pour donner un des trois métabolites suivants :
 - i) L'acide 2-chloroacétique (un métabolite urinaire), qui peut encore être métabolisé en dioxyde de carbone (un métabolite expiré) ou (par GSH) en *S*-carboxyméthyl-glutathion;
 - ii) Le 2-chloroéthanol (formé par réduction avec de l'alcool déshydrogénase), qui peut être reconverti en 2-chloroacétaldéhyde;
 - iii) Le *S*-carboxyméthyl-glutathion (la poursuite du métabolisme, incluant la conjugaison au GSH et la réduction avec de l'alcool déshydrogénase, mène éventuellement aux métabolites urinaires que sont l'acide thiodiacétique [aussi appelé acide thiodiglycolique] et sulfoxyde d'acide thiodiacétique).

- 2) Voie de conjugaison directe ou conjugaison du GSH (aussi appelé voie cytosolique dépendant du glutathion) : La deuxième voie métabolique du 1,2-DCA met en cause la conjugaison directe avec du GSH (catalysée par la glutathion transférase [GST]) pour produire du *S*-(2-chloroéthyle)-glutathion, une demi-moutarde soufrée. Le *S*-(2-chloroéthyle)-glutathion peut subir plusieurs biotransformations :
- i) métabolisme en éthylène (éthène) en présence de GSH;
 - ii) conversion non-enzymatique en un ion épisulfonium du glutathion, qui est un agent alkylant. Cet agent peut ensuite :
 - former des adduits avec l'ADN, l'acide ribonucléique (ARN) ou les protéines;
 - réagir avec l'eau pour former du *S*-(2-hydroxyéthyle)glutathion;
 - réagir avec le GSH pour former du *S,S'*-éthène bis glutathion, qui sera converti en *S,S'*-éthène bis L-cystéine, un métabolite urinaire.

Les deux voies mettent en cause le GSH, généralement utilisé dans le processus de détoxification; cependant, avec le 1,2-DCA, le GSH peut aussi jouer un autre rôle, celui de bioactivateur, comme la formation d'une demi-moutarde soufrée, qui est un agent alkylant (Jean et Reed, 1992).

La voie oxydative microsomale (cytochrome P450) est une voie de haute affinité avec une faible capacité (Gargas et coll., 1986a), qui est prédominante à de faibles concentrations. Elle devient toutefois saturée à des concentrations relativement faibles de 1,2-DCA (D'Souza et coll., 1987). À l'inverse, la voie facilitée par la GST a une moindre affinité, mais une plus grande capacité (Gargas et coll., 1986a) et, d'après diverses études, prédomine à des concentrations plus élevées. À des concentrations plus élevées de 1,2-DCA, la voie oxydative est débordée et fait qu'une plus grande proportion de la dose sera biotransformée par la voie facilitée par la GST (U.S. EPA, 1985; Gwinn et coll., 2011). Gwinn et coll. (2011) ont rapporté que la saturation de la voie oxydative peut se produire lorsque la concentration sanguine de 1,2-DCA atteint 5 à 10 µg/mL, ce qui représente des doses d'environ 150 ppm pour les études de l'inhalation chez les rats et 25 mg/kg p.c. pour les études de l'exposition par voie orale chez les rats (d'après Spreafico et coll., 1980; Reitz et coll., 1982). À cause de la saturation, le pourcentage de métabolites urinaires excrétés diminue, tandis que les concentrations inchangées de 1,2-DCA dans le sang et dans l'air expiré sont en augmentation.

Les métabolites formés (demi-moutarde soufrée et ion épisulfonium du glutathion) par la voie du GSH peuvent être en grande partie responsables des dommages de l'ADN, de la mutagénicité et de la cancérogénicité du 1,2-DCA (U.S. EPA, 1985; Gwinn et coll., 2011).

Le prétraitement des rats Sprague-Dawley au disulfirame (un inhibiteur de l'aldéhyde déshydrogénase et, dans une moindre mesure, des activités d'oxydase à fonction mixte microsomales), suivi d'une exposition à 50 ppm de 1,2-DCA dans l'air pendant 7 heures, a eu pour conséquence une augmentation (multiplication par 5) de la concentration sanguine de 1,2-DCA inchangé par rapport à celle des rats ayant subi une concentration de seulement 50 ppm de 1,2-DCA. Les rats prétraités ont également éliminé une plus grande quantité de 1,2-DCA dans l'air expiré et, de ce fait, une moins grande quantité a été excrétée sous forme de métabolites urinaires (Cheever et coll., 1990).

8.4 Excrétion

Il existe peu de données quantitatives sur l'élimination du 1,2-DCA chez les humains. Cependant, dans une étude en milieu de travail, on a détecté du 1,2-DCA dans l'air expiré par des femmes exposées par inhalation et contact cutané. Des études expérimentales sur des animaux ont montré que le 1,2-DCA était extensivement métabolisé et rapidement éliminé dans

le corps. La principale route d'excrétion du 1,2-DCA est urinaire, sous forme de métabolites non volatils. De plus petites quantités de 1,2-DCA non métabolisé sont excrétées par les poumons.

Dans une étude au cours de laquelle des rats Osborne-Mendel ont reçu du 1,2-DCA radiomarké en une dose orale unique de 150 mg/kg p.c. dans de l'huile de maïs ou en une exposition de 6 heures à 150 ppm (Reitz et coll., 1982), l'excrétion totale du 1,2-DCA radiomarké ou de ses métabolites était d'approximativement 96 % durant la période de 48 heures après l'exposition. Au cours de cette période, 29 % de la charge corporelle était éliminée en tant que 1,2-DCA inchangé dans l'air expiré après l'administration de doses orales, tandis que seulement 2 % était éliminé lorsque l'exposition avait été faite par inhalation. Le modèle de distribution de métabolites urinaires non volatils était semblable dans le cas des deux voies d'exposition, avec 84 à 86 % d'excrétion dans l'urine, 7 à 8 % expiré sous forme de dioxyde de carbone et 2 % dans les matières fécales. Les métabolites urinaires étaient principalement caractérisés comme de l'acide thiodiacétique (67 à 68%) et de l'acide thiodiacétique sulphonyde (26 à 29%) après une exposition par les deux voies.

Mitoma et coll. (1985) ont également procédé à des études sur le bilan des doses par voie orale sur des rats et des souris. Au cours du prétraitement, les souris B6C3F1 mâles ont reçu une dose orale de 38 et 150 mg/kg p.c./jour pendant quatre semaines, pendant que les rats Osborne-Mendel mâles ont reçu du 1,2-DCA non marqué à des doses de 25 et 100 mg/kg p.c./jour pendant quatre semaines. Après le prétraitement, les souris et les rats ont reçu une dose orale unique de 1,2-DCA radiomarké et ont été observés dans des cages à métabolisme pendant 48 heures. Le 1,2-DCA a été largement métabolisé. De la radioactivité totale excrétée dans les 48 heures suivant l'exposition, 11,5 % a été excrétée inchangée dans l'air expiré, 8 % a été expirée sous forme de dioxyde de carbone et 69 % a été excrétée dans les excréments (principalement l'urine) chez les rats. Chez les souris, 7,7 % a été excrétée inchangée dans l'air expiré, 18 % a été expirée sous forme de dioxyde de carbone et 82 % a été excrétée dans les excréments. Les métabolites urinaires identifiés sont la *S*-carboxyméthylcystéine, l'acide thiodiacétique et l'acide chloroacétique; les profils de distribution des métabolites urinaires étaient semblables chez les rats et les souris.

Dans une autre étude, Payan et coll. (1993) ont examiné l'effet de l'augmentation des doses sur l'excrétion de métabolites. On a donné à des rats mâles Sprague-Dawley une dose orale unique de 1,2-DCA radiomarké dans de l'huile minérale (les doses allaient de 0,125 à 8,08 mmol/kg p.c.), et on a prélevé des échantillons d'urine pendant 24 heures. Le pourcentage de radioactivité administrée et excrétée dans l'urine a diminué (de 63 % à 7,4 %) avec l'augmentation de la dose de 1,2-DCA. On a identifié l'acide thiodiglycolique comme étant le principal métabolite urinaire, et les métabolites restants étaient d'autres composés thioéther. Les auteurs ont suggéré que la diminution de la radioactivité, qui est passée de 0,125 à 4,04 mmol/kg p.c. pourrait être causée par la saturation du métabolisme ou par un défaut d'absorption gastro-intestinale, plutôt que de résulter de la toxicité rénale. Des changements dans les paramètres de chimie clinique liés aux reins ont été observés chez les rats ayant reçu une dose de 8,08 mmol/kg p.c., mais pas chez les rats ayant reçu les doses les plus faibles (0,125 à 4,04 mmol/kg p.c.).

Après que des groupes de rats aient été exposés pendant deux ans à 50 ppm de 1,2-DCA dans l'air, Cheever et coll. (1990) ont administré à un sous-groupe de rats une dose radiomarkée unique de 150 mg/kg p.c. de 1,2-DCA dont ils ont observé le métabolisme durant 24 heures. De la dose de radioactivité totale administrée aux rats, 34 à 43 % a été retrouvée dans l'urine sous forme de métabolite, 27 à 40 % a été retrouvée dans l'air expiré sous forme de 1,2-DCA inchangé et 0,1 % sous forme de dioxyde de carbone. Des métabolites urinaires ont été identifiés comme de l'acide thiodiglycolique (54 à 71 %), de l'acide thiodiglycolique sulphonyde (18 à

33 %) et de l'acide chloroacétique (0,3 à 4 %). Les 12 % de métabolites radioactifs restants n'ont pas été identifiés.

Il existe peu de données quantitatives sur l'élimination du 1,2-DCA chez les humains. On a toutefois détecté du 1,2-DCA dans l'air expiré par des femmes exposées par le biais de l'inhalation et du contact cutané sur leur lieu de travail; les concentrations dans l'air expiré diminuaient avec le temps (Urusova, 1953).

8.5 Modèles PBPK

Plusieurs modèles pharmacocinétique à base physiologique (PBPK) ont été élaborés pour décrire la cinétique du 1,2-DCA chez les rats (Gargas et coll., 1986b; D'Souza et coll., 1987, 1988; Environ, 2004; Sweeney et coll., 2008). La description du métabolisme du 1,2-DCA dans le foie, les poumons et les tissus extrahépatiques a évolué alors que de nouveaux modèles étaient élaborés et que le métabolisme constitue une des principales différences entre les modèles.

D'Souza et coll. (1987, 1988) ont élaboré un modèle PBPK à cinq compartiments simulant la cinétique du 1,2-DCA avec ses métabolites dans le corps. Les compartiments incluaient les poumons, le foie, le gras et des compartiments groupés représentant les tissus abondamment irrigués (p. ex. les reins et la rate) et lentement irrigués (p. ex. les muscles et la peau). Le modèle tenait compte de l'exposition par inhalation et par ingestion, et le foie et les poumons étaient considérés comme les seuls organes où le métabolisme avait lieu. Comme nous en avons discuté à la section 8.3, le 1,2-DCA est métabolisé par deux différentes voies, une voie oxydative microsomale (saturable) et une voie de conjugaison avec le GSH; les deux voies sont représentées dans le modèle, qui reflète également la déplétion des concentrations de GSH lors de l'exposition à de fortes concentrations de 1,2-DCA; le GSH est ensuite de nouveau synthétisé, les concentrations dépassant les concentrations de base pour éventuellement revenir à la normale. Le modèle a été validé pour les souris et les rats à l'aide de voies d'exposition orales et par inhalation.

Deux modèles PBPK plus récents pour le 1,2-DCA ont raffiné le modèle de D'Souza et coll. (1987, 1988). Environ (2004) a modifié le modèle pour y inclure un taux d'absorption orale révisé et a aussi révisé la constante pour le délai de synthèse nouvelle du GSH après la déplétion. Une autre modification a été apportée pour refléter différentes concentrations de la protéine GSH dans les poumons par rapport aux concentrations dans le foie. Le modèle a été validé au moyen de données expérimentales (utilisant des ensembles de données sur l'inhalation et l'exposition orale pour les rats et les souris). Sweeney et coll. (2008) ont raffiné davantage la structure du modèle PBPK d'Environ (2004) pour y inclure deux compartiments pour le tube digestif (afin de mieux décrire l'absorption de 1,2-DCA, en particulier dans l'huile), un compartiment distinct pour les reins et le métabolisme extrahépatique dans les tissus lentement irrigués, les reins et d'autres tissus abondamment irrigués. Sweeney et coll. (2008) ont aussi révisé la constante de délai pour la nouvelle synthèse de GSH en utilisant une valeur plus faible que celle utilisée par Environ (2004). Le modèle a été validé à l'aide de données sur les doses intraveineuses, par gavage et par inhalation chez les rats de 13 études.

Comme il n'existe pas de données pharmacocinétiques pour les humains, les modèles PBPK n'ont pas été validés pour ces derniers. En l'absence de modèle validé pour les humains, on a élaboré un modèle considéré comme étant raisonnablement représentatif du métabolisme humain potentiel du 1,2-DCA (Nong, 2012). Le modèle pour les rats a pu être adapté de façon appropriée pour les souris sans qu'une optimisation soit requise et le métabolisme humain a été pris en compte lorsqu'on a examiné les différences de métabolisme entre les rongeurs et les humains pour des produits chimiques semblables métabolisés par les mêmes enzymes. Bien que

cette approche ne soit pas aussi robuste d'un point de vue scientifique que l'application d'un modèle pleinement validé pour les humains, elle est tout de même considérée comme donnant de meilleurs résultats que l'utilisation d'une approche de mise à l'échelle allométrique par défaut pour extrapoler les données sur les rats aux humains.

Santé Canada (Nong, 2012) a reproduit les deux modèles les plus récents (Environ, 2004; Sweeney et coll., 2008) et validé les modèles à l'aide des données sur l'inhalation des études animales de Gargas et coll. (1986b) et de Igwe et coll. (1986), ainsi que les données sur l'exposition orale de D'Souza et coll. (1988). La section 10.1 présente l'application du modèle de Santé Canada dans l'évaluation de la relation dose-réponse pour les risques de cancer, en extrapolant les résultats d'une étude par inhalation chez les rongeurs (Nagano et coll., 2006) à l'ingestion dans l'eau par les humains.

9.0 Effets sur la santé

9.1 Effets chez les humains

9.1.1 Toxicité aiguë

Il a été démontré que l'exposition accidentelle aiguë d'humains, soit par ingestion ou par inhalation, au 1,2-DCA cause des effets néfastes sur la santé, en particulier sur le système nerveux central, le foie, les reins, le système immunitaire, les poumons et l'appareil cardiovasculaire, et peut dans certains cas causer le décès. On a également établi que le contact cutané entraîne une dermatite sévère, de même que différents effets sur le système nerveux central; il est à noter toutefois qu'il pourrait s'agir d'un effet combiné du contact cutané et d'une exposition par inhalation au 1,2-DCA.

L'ingestion de 1,2-DCA s'est révélée toxique chez l'humain. On a recensé plusieurs rapports de cas d'ingestion accidentelle ou intentionnelle de 1,2-DCA, qui ont fait l'objet d'analyses documentaires (NIOSH, 1976; U.S. EPA, 1985; PISCC, 1995). Bien que tous les cas d'ingestion n'aient pas été mortels, la plupart l'étaient (NIOSH, 1976; U.S. EPA, 1987b). L'apparition de symptômes était habituellement décalée; elle se produisait dans un délai de 30 minutes à 3 heures suivant l'exposition. Dans quelques cas, cependant, les symptômes se sont manifestés après quelques minutes seulement (NIOSH, 1976; U.S. EPA, 1985). Les symptômes observés comprenaient les suivants : nausées, vomissements, diarrhée, douleurs ou sensibilité épigastriques et effets sur le système nerveux central (p. ex. céphalées, somnolence, étourdissements, dilatation des pupilles, accélération du pouls et perte de conscience). Dans les cas qui ont été fatals, la mort s'est produite dans un délai de 5 heures à 6 jours après l'ingestion, et était due à une insuffisance circulatoire ou respiratoire (U.S. EPA, 1985). Chez les cas décédés, on a constaté des lésions (congestion tissulaire, dégénérescence cellulaire, nécrose et lésions hémorragiques) au foie, aux reins, à l'estomac, aux intestins, à la rate, aux poumons, à l'appareil cardiovasculaire (cœur) et au cerveau, ainsi qu'une hyperémie (NIOSH, 1976; U.S. EPA, 1985). Le PISCC (1998) estimait que la dose orale létale du 1,2-DCA chez les humains se situe entre 20 et 50 mL, tandis que, selon l'U.S. EPA (1985) et le NIOSH (1976), elle était beaucoup plus faible, soit de 8 mL.

Chez les sujets exposés par inhalation, on a noté des symptômes semblables à ceux observés suivant une ingestion (nausées, vomissements, douleurs et sensibilité épigastriques et effets sur le système nerveux central) lorsque l'exposition se produisait en milieu de travail. Dans plusieurs rapports de cas, cependant, l'exposition aiguë était fatale : ces sujets perdaient conscience et le décès suivait, généralement attribué à une insuffisance respiratoire et circulatoire. On constatait également des lésions au foie, aux reins et aux poumons et, dans

plusieurs cas, on a signalé une élévation du taux de globules blancs (leucocytose) et de bilirubine sérique (NIOSH, 1976).

Dans plusieurs rapports de cas, le contact cutané avec le 1,2-DCA a entraîné une dermatite sévère (Wirtschafter et Schwartz, 1939; NIOSH, 1976). Dans quelques-uns de ces rapports, on a également signalé, chez les travailleurs ayant manipulé du 1,2-DCA ou ayant été éclaboussés par cette substance, des nausées, des vomissements, des douleurs épigastriques et des effets sur le système nerveux central (NIOSH, 1976); toutefois, il pourrait s'agir d'un effet combiné du contact cutané et de l'exposition par inhalation au 1,2-DCA.

9.1.2 Toxicité subchronique et chronique

Le NIOSH (1976) et l'U.S. EPA ont indiqué que l'inhalation répétée au 1,2-DCA par des travailleurs industriels a causé des symptômes semblables à ceux produits par une exposition aiguë, notamment les suivants : céphalées, anorexie, nausées, vomissements, douleurs épigastriques, irritation des yeux et des voies respiratoires, et effets sur le foie et les reins. Seuls quelques décès ont été enregistrés dans ces cas.

Dans le Sud des États-Unis, un grand nombre de travailleurs (environ 1 600) ont été embauchés en 1994 pour le nettoyage d'une fuite dangereuse provenant d'un pipeline souterrain et sous-marin qui servait à entreposer et transporter du 1,2-DCA (Bowler et coll., 2003). La plupart des travailleurs n'avaient pas d'équipement de protection individuel et, pour cette raison, ont été exposés à de l'eau (vêtements, pieds et peau mouillés), à de la boue, à de la terre et à de la poussière contaminés; bon nombre d'entre eux se sont plaints de symptômes tels que des douleurs abdominales et thoraciques, des nausées, des vomissements, des céphalées, des éruptions cutanées et des tremblements. Des médecins du travail ont évalué plus de la moitié des travailleurs affectés au nettoyage, dont environ 400 s'étaient plaints d'effets néfastes sur leur santé et d'effets neurologiques. Sur ce nombre, 221 travailleurs ont été adressés à l'auteur principal pour une évaluation neuropsychologique complète; toutefois, seulement 137 de ces sujets ont été retenus pour l'analyse finale. La durée de l'exposition subie par ces travailleurs se situait entre 1 et 420 mois (moyenne 28 mois, médiane 13 mois). Selon les auteurs, les résultats portent à croire que l'exposition au 1,2-DCA est associée positivement à des symptômes néfastes et à une atteinte neuropsychologique. Pour leur part, Bowler et coll. (2003) ont relevé un niveau significatif de dysfonctionnement émotionnel et une déficience visuelle chez les sujets évalués. Il est à noter que l'on ne connaissait pas les niveaux d'exposition et qu'un certain nombre de travailleurs ayant subi les tests étaient engagés dans des poursuites judiciaires pour lesquelles leurs avocats avaient demandé ces évaluations de leur état de santé.

Dans un résumé d'étude préliminaire, on indique que des effets neuropsychologiques (faibles scores dans les domaines de l'attention et de la résolution de problèmes, ainsi que dans le fonctionnement intellectuel et de la mémoire) ont été observés dans un petit sous-groupe (n = 7) de travailleurs affectés au nettoyage (les plus exposés) ayant participé à l'étude susmentionnée de Bowler et coll. (2003), qui ont été évalués séparément par Ruffalo et coll. (2000).

9.1.3 Cancérogénicité

Il n'existe aucune étude épidémiologique portant exclusivement sur l'exposition au 1,2-DCA. Dans une étude, on a examiné les populations exposées à des sources souterraines d'eau potable et à divers contaminants, notamment le 1,2-DCA. Étant donné qu'on n'a pas tenu compte des autres expositions chimiques, on ne peut conclure que l'exposition au 1,2-DCA est associée à un taux en excès de cancer. La plupart des autres études disponibles sur l'exposition

humaine étaient des études d'exposition professionnelle englobant le 1,2-DCA, soit comme substance utilisée dans la production, soit comme sous-produit du procédé.

Dans une étude écologique menée en Iowa, qui portait sur l'incidence du cancer dans certaines municipalités (comptant entre 1 000 et 10 000 habitants) approvisionnées uniquement par des sources d'eau souterraines, les auteurs ont examiné différents COV et métaux (Isacson et coll., 1985). Bien que les résultats évoquent une association entre le 1,2-DCA et le cancer colorectal, en particulier chez les hommes, il est impossible d'en tirer une conclusion définitive en raison des taux extrêmement faibles de certaines substances chimiques, notamment le 1,2-DCA, dans l'eau traitée. Les auteurs ont fait remarquer que ces substances chimiques sont de simples indicateurs permettant de repérer les sources d'eau souterraines les plus vulnérables aux contaminants anthropiques. Par conséquent, les auteurs n'ont pu établir quelles variables précises de la qualité des eaux étaient associées au risque de cancer chez l'humain et ont déclaré qu'il fallait procéder à d'autres recherches épidémiologiques pour caractériser les sources d'approvisionnement en eau.

Dans une étude cas-témoins portant sur 230 hommes exposés dans le cadre de leur travail à des vapeurs d'essence et produits de combustion connexes (y compris des mélanges complexes), au Danemark, on a observé un risque élevé de cancer du sein, en particulier chez les hommes exposés pendant plus de trois mois (RC = 2,2) et chez les hommes qui avaient moins de 40 ans à leur embauche initiale (RC = 3,7) (Hansen, 2000). Avec un décalage de 10 ans, le risque était également élevé chez les hommes exposés pendant plus de trois mois (RC = 2,5) et chez les hommes qui avaient moins de 40 ans au moment de leur embauche initiale (RC = 5,4). Toutefois, le 1,2-DCA est un composé volatil présent dans l'essence dans une concentration de moins de 0,1 %. Étant donné que ces hommes avaient été exposés à un grand nombre de substances chimiques et de mélanges, et en raison des limites de l'étude, il était impossible de distinguer les effets de chaque composé sur le risque de cancer du sein chez l'homme. Bien que les auteurs avancent que l'essence (vapeurs et produits de combustion) pourrait jouer un rôle dans l'apparition du cancer du sein, aucun lien causal n'a pu être établi, d'où la nécessité de procéder à d'autres études.

Dans les études de cohorte et études cas-témoins qui suivent, on a examiné le risque d'apparition de tumeurs du cerveau, de l'estomac et du pancréas, de cancer lymphopoiétique et hématopoiétique, de myélome multiple et de leucémie chez les travailleurs employés dans diverses usines (usines pétrochimiques et usines de production de chlorhydrate et d'oxyde d'éthylène) ayant subi des expositions à un grand nombre de substances chimiques différentes (y compris le 1,2-DCA), mais on n'a pas pu associer l'apparition de ces cancers avec le 1,2-DCA, bien que certaines études aient évoqué une association possible, en conjonction avec d'autres substances chimiques.

Dans une étude de cohorte rétrospective sur la mortalité (1941-1979) chez des travailleurs de l'industrie pétrochimique (7 595 hommes) du Texas (Union Carbide), des sujets ont été exposés à un grand nombre de substances chimiques, notamment le 1,2-DCA, qui était produit dans l'usine (Waxweiler et coll., 1983). On a observé un excès de risque de mortalité due au cancer du cerveau chez un groupe (travailleurs rémunérés à l'heure) parmi les travailleurs de l'industrie pétrochimique, 22 décès ayant été recensés (n prévu = 10,7, RSM 206). Chez les travailleurs évalués après une période de 15 ans depuis leur embauche initiale, on a noté des augmentations significatives du RSM pour la mortalité par cancer du cerveau en relation avec la durée d'exposition : moins de 10 ans d'emploi (RSM = 147, IC à 95 % = 48-342), entre 10 et 19 ans d'emploi (RSM = 357, IC à 95 % = 116-832) et plus de 20 ans d'emploi (RSM = 377, IC à 95 % = 158-411). Étant donné que les travailleurs avaient été exposés à de nombreuses

substances chimiques, les auteurs ont été incapables d'inculper un agent carcinogène précis ou une autre cause non liée au travail. Afin d'éclaircir la question, Leffingwell et coll. (1983) ont inclus une étude cas-témoins à l'intérieur de leur étude de cohorte. Dans cette étude cas-témoins, on n'a pas fait mention du 1,2-DCA comme cause possible des tumeurs cérébrales. En outre, les auteurs ont conclu essentiellement qu'il n'y avait pas de différences significatives entre les cas et les témoins dans la durée d'exposition à l'une ou l'autre des 10 substances chimiques présentant le risque apparent le plus élevé en rapport avec les tumeurs cérébrales (le 1,2-DCA n'était pas inclus dans cette liste courte). Au moins quatre cas (à l'exclusion des préposés à l'entretien) avaient été exposés au 1,2-DCA, l'une des 505 substances chimiques étudiées par les auteurs.

De son côté, la Union Carbide a entrepris, de façon indépendante, ses propres études de cohorte et cas-témoins auprès de la même population de travailleurs de l'industrie pétrochimique. L'étude de cohorte (1941-1977) a révélé un excès de décès, limite mais significatif, pour ce qui est du cancer du cerveau chez les travailleurs rémunérés à l'heure employés pendant six mois ou plus (10 cas observés vs 5 cas prévus; RSM = 200, $p < 0,05$) (Austin et Schnatter, 1983a). Bien qu'on ait constaté un excès de décès dus à des tumeurs cérébrales malignes dans l'ensemble des effectifs de l'usine (12 cas observés vs 7,42; RSM = 162), cette valeur n'était pas statistiquement significative. Lorsqu'on tenait compte de la période de latence chez les travailleurs rémunérés à l'heure ayant été à l'emploi de l'usine pendant plus de 6 mois, on constatait une augmentation du nombre observé de décès dus à des tumeurs cérébrales par rapport au nombre prévu; après 10 ans ou plus depuis l'embauche initiale, le RSM était de 248 ($p > 0,05$) et, après 20 ans ou plus, le RSM grimpeait à 337. Bien qu'on ait observé un nombre élevé de décès dus au cancer du cerveau dans le sous-groupe des travailleurs rémunérés à l'heure, les auteurs ont analysé les diverses constatations, dont certaines évoquaient et d'autres niaient l'existence d'une cause liée au travail (p. ex. deux études cas-témoins qui n'ont pas relevé d'association) et, au bout du compte, ont conclu que les données en main n'étaient pas suffisantes pour relier les tumeurs cérébrales chez les travailleurs rémunérés à l'heure à des facteurs professionnels.

Dans une étude de suivi, on a poursuivi la recherche auprès de ces travailleurs pendant une période additionnelle de six ans (Teta et coll., 1991), au cours de laquelle on a relevé 5 autres décès attribuables à des tumeurs cérébrales (une bénigne et quatre malignes) (n prévu = 3,4, RSM = 147). Cependant, même avec la prolongation de la période de suivi, les auteurs ont été incapables de cerner un facteur lié au milieu de travail permettant d'expliquer l'excès de décès dus au cancer du cerveau. L'étude cas-témoins associée (Austin et Schnatter, 1983b), qui visait principalement à déterminer la cause des tumeurs cérébrales, n'a pas non plus réussi à établir un lien causal entre l'exposition dans le milieu de travail à diverses substances chimiques, y compris le 1,2-DCA, et les tumeurs cérébrales.

On a entrepris une étude de cohorte (1952-1977) auprès des employés d'une usine d'additif pour le carburant (plomb tétraéthyle) où plusieurs substances chimiques, notamment le 1,2-DCA, étaient soit utilisées dans la fabrication de l'additif pour carburant soit produites à l'usine, dans le but d'élucider plusieurs cas de myélome multiple et de décès attribuable à des tumeurs cérébrales (Sweeney et coll., 1986). Dans l'ensemble, on a relevé une légère hausse (non significative) du nombre de décès dus à des tumeurs malignes (38 cas observés vs 36,95 prévus; rapport standardisé de mortalité = 103; intervalle de confiance à 90 % = 77-135), qui était en partie associée à de légères augmentations du nombre de décès dus à des tumeurs cérébrales (4 cas observés vs 1,88 prévu), ainsi qu'à d'autres tumeurs. Les données sur l'exposition n'ont pas été fournies en raison du caractère incomplet des dossiers d'antécédents professionnels; cependant, une enquête d'hygiène industrielle menée en 1980 a révélé que les niveaux de

1,2-DCA (ainsi que d'un petit nombre d'autres composés chlorés) auxquels les travailleurs étaient exposés se situaient sous les normes fixées par l'Occupational Safety and Health Administration des É.-U. et le National Institute for Occupational Safety and Health des É.-U. Cette étude comportait d'autres limites, par exemple la petite taille de l'échantillon, le nombre peu élevé de décès et le faible degré de puissance pour la détection de l'excès de risque de mortalité due à divers cancers, y compris le taux par cause de décès. Les auteurs ont conclu, dans l'ensemble, qu'il n'y avait pas d'augmentation statistiquement significative dans la mortalité liée à un type de tumeurs malignes précises, notamment le myélome multiple et les tumeurs cérébrales.

Dans une étude de cohorte réalisée auprès de travailleurs d'usines de production d'oxyde d'éthylène, on a constaté un excès de mortalité due au cancer de l'estomac (3 cas observés vs 0,4 prévu) et à la leucémie (2 cas observés vs 0,14 prévu), ainsi qu'à des maladies de l'appareil circulatoire, chez les membres de la sous-cohorte exposée à plein temps (Hogstedt et coll., 1979). Le 1,2 DCA était l'un des sous-produits primaires des procédés utilisés dans la production de l'oxyde d'éthylène. Les auteurs n'ont pas semblé pouvoir identifier une substance chimique en particulier, employée dans la production, qui aurait été responsable des cancers; toutefois, ils ont avancé l'hypothèse selon laquelle l'oxyde d'éthylène et le 1,2-DCA, de même que deux autres substances chimiques, le 2-chloroéthanol et l'éthylène, auraient pu être les agents responsables. Hogstedt et coll. (1979) ont souligné que, pour clarifier les risques associés à la production d'oxyde d'éthylène, il serait utile de procéder à des études plus approfondies et de prolonger la période de suivi.

Dans une étude de cohorte portant sur des employés de sexe masculin d'une usine de production de chlorhydrate de la Union Carbide, on a observé un excès de mortalité due au cancer du pancréas (RSM = 492) et aux cancers lymphopoiétique et hématopoiétique (RSM = 294) (Benson et Teta, 1993). Dans cette usine, plusieurs substances chimiques étaient produites ou étaient utilisées comme matières brutes, ou encore étaient des sous-produits du procédé (le 1,2-DCA était l'un des principaux sous-produits). À la lumière des dossiers, il a été établi que plusieurs des employés morts d'un cancer du pancréas avaient subi une surexposition ou des blessures liées au 1,2-DCA dans le cadre de leur travail. Bien que les auteurs aient été incapables de préciser le ou les agents étiologiques, ils ont évoqué une association potentielle entre le 1,2-DCA (en se basant sur sa toxicité connue et l'exposition probable des employés), possiblement avec d'autres hydrocarbures chlorés, et les décès dus à ces cancers.

Contrairement à ce qui précède, on n'a constaté aucun risque accru de cancer (cancers pancréatique, lymphopoiétique et hématopoiétique) chez les travailleurs de l'usine de production de chlorhydrate d'éthylène et de propylène de la Dow Chemical (Olsen et coll., 1997). Les différences observées entre ces deux études de cohorte peuvent s'expliquer par plusieurs facteurs, notamment des différences dans les dates d'embauche initiale, la taille de l'échantillon, l'intensité de l'exposition, les procédés de production (procédé dans un endroit fermé à l'intérieur d'un bâtiment vs procédé dans une enceinte), les différents niveaux d'exposition, la durée de la période de suivi pour les différentes cohortes et la présence possible de facteurs confusionnels. Toutefois, comme l'indiquent les auteurs, un prolongement de 5 à 10 ans de la période de suivi pourrait être utile à des fins de comparaison avec l'étude effectuée par Benson et Teta (1993), qui avaient eu recours à une période de suivi plus longue de manière à tenir compte de la période de latence associée à ces cancers.

9.1.4 Génotoxicité

9.1.4.1 In vitro

On dispose de peu de données sur les effets génotoxiques du 1,2-DCA dans les cellules humaines *in vitro*.

Des mutations géniques ont été induites par l'exposition à du 1,2-DCA de deux lignées cellulaires lymphoblastoïdes humaines (Crespi et coll., 1985). Les résultats révèlent que le 1,2-DCA était plus mutagène (par un facteur d'environ 25) dans la lignée de cellules AHH-1 (100–1000 µg/mL) que dans la lignée de cellules TK6 (500-1000 µg/mL) en raison d'une activité de la GST supérieure (par un facteur de 5) dans la lignée de cellules AHH-1.

Des altérations chromosomiques (formation de micronoyaux) ont été induites par une exposition à du 1,2-DCA (1-5 mmol/L) dans trois lignées cellulaires humaines métaboliquement compétentes : AHH-1, h2E1 et MCL5 (Doherty et coll., 1996). Étant donné que ces trois lignées cellulaires, produites par génie génétique, peuvent exprimer des enzymes métabolisants, il n'est pas nécessaire d'utiliser de surnageant de foie de rat recueilli après centrifugation à 9 000 g (S9).

On a observé des altérations de l'ADN dans des lymphocytes humains isolés (avec activation métabolique par S9) lors d'un test alcalin en traînée de comète effectué à des concentrations de 1,2-DCA de 2 à 6 mmol/L (Tafazoli et coll., 1998).

9.1.4.2 In vivo

Les données tirées de la littérature sur les effets génotoxiques du 1,2-DCA chez les humains ne concernent qu'une étude menée par Cheng et coll. (2000). À partir d'échantillons de sang, on a déterminé la fréquence de l'échange de chromatides sœurs chez 51 hommes travaillant dans la fabrication de chloroéthane exposés à des quantités faibles à modérées de 1,2-DCA, et chez 20 travailleurs présumés n'avoir pas été exposés à cette substance. Selon cette étude, le tabagisme et l'exposition au 1,2-DCA à des concentrations d'environ 1 ppm dans l'air étaient associés à une fréquence accrue de l'échange de chromatides sœurs. Toutefois, en raison des limites inhérentes à l'étude en question, il est impossible de distinguer les effets du tabagisme de ceux de l'exposition au chloroéthane et de l'exposition au 1,2-DCA sur la fréquence de l'échange de chromatides sœurs.

9.1.5 Toxicité pour la reproduction et le développement

On ne relève aucune étude épidémiologique traitant des effets sur la reproduction et le développement de l'exposition au 1,2-DCA pris séparément. Par contre, plusieurs études ont porté sur des expositions à des substances chimiques qui comprenaient le 1,2-DCA; toutefois, étant donné que les populations ou les travailleurs avaient pu avoir été exposés à de multiples contaminants, il est difficile d'isoler les effets liés spécifiquement à l'exposition au 1,2-DCA.

Dans une étude limitée en milieu de travail, on signale un taux accru de naissances prématurées chez les travailleurs de sexe féminin (54 femmes) et les épouses de travailleurs de sexe masculin (44 hommes) employés dans une manufacture de fibres synthétiques en Chine, où du 1,2-DCA était utilisé (0,4-384 ppm); cependant, les travailleurs avaient également été exposés à d'autres substances chimiques (Zhao et coll., 1989).

Dans une étude transversale portant sur les effets de la contamination d'eau potable publique sur les naissances dans le Nord du New Jersey, la liste des contaminants visés comprenait le 1,2-DCA (Bove et coll., 1995; Bove, 1996). Les auteurs ont constaté une prévalence accrue d'anomalies cardiaques liée à des niveaux d'exposition par l'eau potable supérieurs à 1 µg/L (rapport de cotes = 2,11), qui augmentait (rapport de cotes = 2,81) lorsque les résultats étaient reclassés selon qu'on avait détecté ou non du 1,2-DCA. Il est à noter,

toutefois, que la population avait aussi été exposée à d'autres contaminants, par exemple des solvants chlorés et des trihalométhanes; ces résultats ne sont qu'une indication et doivent être interprétés avec prudence, comme le souligne une étude de l'ATSDR (2001).

Croen et coll. (1997) ont cherché à savoir s'il existait une association entre la proximité de la résidence maternelle à des sites d'enfouissement de déchets dangereux, et plus particulièrement les sites figurant sur la Liste des priorités nationales, et l'incidence de certaines malformations congénitales, par exemple les anomalies du tube neural, à la lumière des données issues d'une étude cas-témoins en population menée en Californie. On a observé une augmentation de l'incidence des anomalies du tube neural chez la progéniture des résidents d'un secteur de recensement (c.-à-d. une subdivision de comté à des fins de recensement) où se trouvait un site de la Liste des priorités nationales contaminé par du 1,2-DCA (rapport de cotes brut = 2,8, intervalle de confiance à 95 % = 1,0-7,2). Toutefois, ce risque d'anomalie du tube neural diminuait (rapport de cotes = 1,7) lorsque la résidence maternelle se trouvait dans un rayon de 1,6 km d'un site figurant sur la Liste des priorités nationales. Bien qu'ils aient fait état des risques liés à des substances chimiques prises séparément, les auteurs ont reconnu que les sites de déchets renfermaient plusieurs contaminants chimiques et que, par conséquent, les résidents auraient pu avoir été exposés à plusieurs substances chimiques.

9.2 Effets chez les animaux de laboratoire

9.2.1 Toxicité aiguë

La concentration létale médiane à 6 heures (CL₅₀) du 1,2-DCA chez des souris femelles était de 1 050 mg/m³ (Gradiski et coll., 1978). Chez les rats (différentes souches), la CL₅₀ allait de 4 000 à 6 600 mg/m³ sur une période d'exposition de 6 à 7 heures (Spencer et coll., 1951; Bonnet et coll., 1980). La dose létale médiane (DL₅₀) par voie orale pour les souris CD-1 était de 489 et de 413 mg/kg p.c. pour les mâles et les femelles, respectivement (Munson et coll., 1982). La DL₅₀ orale variait de 680 à 770 mg/kg p.c. pour les rats (McCollister et coll., 1956; Smyth et coll., 1969) et s'élevait à 860 mg/kg p.c. pour les lapins (RTECS, 2006). La DL₅₀ par voie dermique était de 3,89 mL/kg pour les lapins (Smyth et coll., 1969).

Chez les animaux de laboratoire, à la suite d'expositions aiguës par inhalation, le 1,2-DCA produisait des effets sur le système nerveux central, une irritation des poumons et des effets indésirables sur les surrénales, le foie et les reins (Spencer et coll., 1951; McCollister et coll., 1956).

Une étude menée récemment par Hotchkiss et coll. (2010) a mis en lumière des changements histopathologiques dans l'épithélium olfactif (nasal) de rats Fischer 344 (des deux sexes) exposés à du 1,2-DCA à raison de 200, 600 ou 2 000 ppm pendant 4 heures ou à raison de 100 et 150 ppm pendant 8 heures. Aucun changement histopathologique n'a été observé chez les rats exposés à 50 ppm pendant 4 ou 8 heures. À 2 000 ppm, on a noté une augmentation du poids moyen des surrénales et des reins (aussi bien relatif qu'absolu), ainsi que des changements dans le poids relatif du foie chez les deux sexes, changements qui étaient accompagnés d'altérations morphologiques tant des reins que du foie. Le lavage bronchoalvéolaire n'a produit aucun effet significatif. On a également mesuré les effets neurocomportementaux au moyen d'une batterie de tests d'observation fonctionnelle (au cours du prétraitement et aux jours 1, 8 et 15) chez un autre groupe de rats exposés à 0, 200, 600 et 2 000 ppm pendant 4 heures. Des effets liés à la dépression du système nerveux central ont été observés aux deux doses supérieures, mais seulement au jour 1. L'examen pathologique effectué au jour 15 a révélé une régénérescence (réparation) de l'épithélium nasal, ce qui évoque une réponse adaptative ou de réparation lorsqu'on compare les résultats observés directement après l'exposition de 4 heures dans la

première moitié de l'étude. À la lumière du paramètre de la dépression du système nerveux central observé au jour 1, les auteurs ont établi que la concentration sans effet observé (NOEC) se situait à 200 ppm pour la neurotoxicité comportementale. Ils ont également fixé la NOEC globale à 500 ppm pour une période allant jusqu'à 8 heures chez les rats Fischer 344 (des deux sexes), en fonction de la neuropathologie liée aux tissus les plus sensibles observés (épithélium nasal).

On a constaté des lésions pulmonaires transitoires, se manifestant par des changements dans le tissu pulmonaire, une congestion, un œdème et des changements inflammatoires interstitiels, chez 80 rats Wistar mâles auxquels on avait administré une dose unique de 1,2-DCA par gavage dans de l'huile de tournesol à raison de 136 mg/kg p.c. et qu'on avait sacrifiés à divers moments (jours 1, 5, 15 et 30) après l'exposition (Salovsky et coll., 2002). On a également noté que le 1,2-DCA augmentait la peroxydation lipidique (manifeste dans la hausse de malondialdéhyde, un marqueur de la peroxydation lipidique, dans l'homogénat de poumon) au jour 1, ce qui indiquait la présence de lésions cellulaires précoces ou d'une cytotoxicité dans les tissus pulmonaires.

On a étudié l'immunotoxicité aiguë à la suite d'expositions uniquement par inhalation d'une durée de 3 heures, à des concentrations cibles de 0, 2,5, 5 et 10 ppm chez des souris CD-1 femelles, et de 0, 100 ou 200 ppm chez des rats Sprague-Dawley mâles (Sherwood et coll., 1987). On a noté une augmentation significative de la mortalité par pneumonie à streptocoque chez les souris exposées à des concentrations de 5 et 10 ppm; à la dose supérieure, on a constaté une diminution significative du nombre de bactéries *Klebsiella pneumoniae* rendues non viables dans les poumons chez les souris, mais non chez les rats. On n'a pas relevé d'autres effets immunotoxiques, par exemple des changements dans le nombre et la viabilité des macrophages alvéolaires ou dans la fonction des cellules T et B dans les régions éloignées des poumons.

9.2.2 Exposition de courte durée

Après administration à des rats Sprague-Dawley (10 de chaque sexe) de 100 mg/kg p.c./jour de 1,2-DCA par gavage dans de l'huile de maïs pendant 10 jours consécutifs, on a observé une inflammation (multifocale à diffuse) de faible gravité de la muqueuse et de la sous-muqueuse du pré-estomac. À la dose la plus forte (300 mg/kg p.c./jour), le taux de mortalité était significatif chez les deux sexes (10/10 chez les femelles et 8/10 chez les mâles). Toujours à la dose supérieure, à l'exception de l'observation de rougeurs diffuses dans les poumons, on n'a effectué aucun examen histopathologique en raison des limites liées au protocole (Daniel et coll., 1994).

Dans une évaluation de l'immunotoxicité, on a administré à des groupes de souris CD-1 mâles (n = 48 pour les témoins et n = 32 pour chaque groupe d'exposition) du 1,2-DCA dans leur eau à boire pendant 90 jours à des concentrations de 0, 0,02, 0,20 et 2,0 mg/mL (ce qui équivalait à 0, 3, 24 et 189 mg/kg p.c./jour) (Munson et coll., 1982). Aux deux doses supérieures, on a noté une diminution de la consommation d'eau. Bien qu'on ait observé un ralentissement de la croissance proportionnel à la concentration, seule une faible suppression de l'immunité humorale (non statistiquement significative) a été relevée à la dose la plus forte. Ce résultat ne concorde pas avec l'étude de détermination des doses, dans laquelle les souris CD-1 mâles (10-12 par dose) avaient reçu du 1,2-DCA par gavage à raison de 0, 4,9 ou 49 mg/kg p.c./jour pendant 14 jours (Munson et coll., 1982). Chez les souris traitées, on avait observé une suppression de l'immunité humorale (statistiquement significative et liée à la dose) et de l'immunité à médiation cellulaire (légère mais statistiquement significative; non liée à la dose). En outre, une réduction significative (30 %) du nombre de leucocytes a été notée chez les souris ayant reçu la forte dose.

En guise d'explication, les auteurs ont avancé que les différences entre les deux études dans la réponse immunitaire pourraient être en partie attribuables à la présence d'un taux plus élevé de cellules immunocompétentes qui résulterait de l'administration en bolus (gavage) par opposition à une exposition continue (ingestion d'eau), et à l'induction d'un [TRADUCTION] « métabolisme particulier pendant la période d'exposition plus longue, qui aurait pour effet de réduire la quantité de substances chimiques atteignant les cellules immunitaires » (Munson et coll., 1982).

Dans une étude par ingestion d'eau d'une durée de 13 semaines, le NTP (1991) s'est penché sur la sensibilité au 1,2-DCA propre à la souche et à l'espèce en faisant appel à trois souches de rats (F344/N, Sprague-Dawley et Osborne-Mendel) et à une souche de souris (B6C3F1). Les rats (10 de chaque sexe par souche, par dose) et les souris (10 de chaque sexe par dose) ont été exposés à du 1,2-DCA dans leur eau à boire à raison de 0, 500, 1 000, 2 000, 4 000 ou 8 000 mg/L (soit l'équivalent de doses estimées à 0, 49-82, 86-126, 146-213, 259-428 et 492-727 mg/kg p.c./jour chez les rats et à 0, 244-249, 448-647, 781-1182, 2478-2710 et 4207-4926 mg/kg p.c./jour chez les souris). Aux concentrations de 1,2-DCA présentes dans l'eau ingérée, on n'a pas relevé de différences dans la sensibilité entre les souches de rats; par contre, on a observé, dans toutes les souches de rats et à la plupart des doses, une augmentation du poids des reins et du foie (poids absolu et/ou relatif), une diminution du gain de poids et une baisse de la consommation d'eau (jusqu'à 50-60 % en raison de la palatabilité aux concentrations supérieures). Aucun décès n'a été signalé chez les rats. On n'a pas non plus observé de lésions liées au traitement chez les rats exposés par ingestion d'eau, à l'exception des rats F344/N femelles, qui ont présenté une incidence liée à la dose de lésions bénignes des reins (régénération tubulaire rénale¹ de faible importance) à des concentrations de 1 000 mg/L et plus. Une faible régénération tubulaire rénale² a également été notée chez bon nombre de rats témoins et de rats traités appartenant à d'autres souches (des deux sexes), ainsi que chez les rats F344 mâles. Les analyses chimiques cliniques ont mis en lumière des augmentations, à des concentrations de 2 000 mg/L et plus, de l'azote uréique sanguine chez les rats mâles, bien que cette hausse n'ait pas été constante (chez les trois souches : aucune analyse biochimique n'a été effectuée chez les femelles ou chez les souris); cette augmentation n'a pas persisté au-delà du jour 45 de l'étude. Bien que le 1,2-DCA n'ait pas eu d'effet sur le poids absolu ou relatif du thymus, on a constaté une diminution significative du nombre de leucocytes aux doses élevées (8 000 mg/L) au jour 3 (rats F344) et aux jours 7 et 45 (rats Sprague-Dawley).

Selon les auteurs, les souris boivent habituellement plus d'eau que les rats sur la base d'un milligramme par kilogramme de poids corporel; par conséquent, les souris ont été exposées à une dose quotidienne estimée nettement supérieure (par un facteur d'environ 8 à 10) à celle des rats dans l'étude par ingestion d'eau (NTP, 1991). À la dose la plus forte (8 000 mg/L), on n'a relevé aucun décès chez les souris mâles, tandis que 9 des 10 souris femelles sont mortes pendant l'étude. On a par ailleurs constaté chez les souris traitées des deux sexes une diminution du poids corporel moyen et une augmentation du poids des reins et du foie (absolus et/ou relatifs). En outre, on a observé chez les souris mâles une augmentation significative des lésions rénales, y compris une régénération tubulaire rénale faible et faible à modérée, aux deux doses supérieures

¹ Selon l'ATSDR (2001), la régénération tubulaire indique une lésion tubulaire antérieure avec réparation subséquente.

² Le NTP (1991) affirme que [TRADUCTION] « des lésions régénératives sont fréquemment observées dans les reins des rats et sont associées à une néphropathie progressive chronique, qui survient chez la plupart des souches de rats albinos. L'incidence et la gravité de la néphropathie progressive sont fonction du sexe; en général, les rats mâles sont plus sensibles que les femelles, les lésions les plus précoces apparaissant à l'âge d'environ 3 mois, d'après Goldstein et coll. (1988) ».

(4 000 et 8 000 mg/L), ainsi qu'une caryomégalie, une dilatation, la présence de cylindres de protéines et une minéralisation à la dose la plus forte (8 000 mg/L).

Afin de comparer la toxicité liée à une exposition continue (étude par ingestion d'eau) et celle découlant d'une exposition par bolus (étude par gavage), on a administré à d'autres groupes de rats F344/N (10 de chaque sexe par dose) du 1,2-DCA dans de l'huile de maïs par gavage à des doses de 0, 30, 60, 120, 240 ou 480 mg/kg p.c./jour chez les mâles et de 0, 18, 37, 75, 150 ou 300 mg/kg p.c./jour chez les femelles, 5 jours par semaine pendant 13 semaines (NTP, 1991). Selon les calculs effectués, ces doses se situaient dans l'intervalle de celles administrées aux rats dans les études par ingestion d'eau décrites ci-dessus. Le 1,2-DCA s'est révélé plus toxique pour les rats F344 lorsqu'il était administré par gavage, par opposition à l'ingestion d'eau. Selon les auteurs, ce phénomène pourrait s'expliquer par la saturation de la voie métabolique et par des concentrations accrues de 1,2-DCA dans le sang. L'étude par gavage s'est soldée par une mortalité chez les deux sexes (tous les mâles aux deux doses supérieures, en particulier à la dose la plus forte, à laquelle tous les mâles sont morts à l'intérieur d'une semaine; 9 des 10 femelles sont également mortes à la dose la plus élevée). On a signalé une nécrose du cervelet chez 3 mâles à la dose de 240 mg/kg p.c./jour et chez 3 femelles à la dose de 300 mg/kg p.c./jour. De plus, on a relevé une augmentation significative ($p < 0,05$) de l'hyperplasie et de l'inflammation du pré-estomac chez les rats mâles à la dose de 240 mg/kg p.c./jour, tandis que ce phénomène était mineur chez les rats mâles et femelles ayant reçu des doses élevées. Bien qu'on ait observé une augmentation statistiquement significative de la nécrose du thymus chez les rats mâles et femelles à la dose la plus forte, les auteurs attribuent cette observation au stress ressenti par les animaux morts ou tués moribonds. Dans l'étude par gavage, on a également constaté une élévation du poids du foie et des reins (relatif et absolu) chez les rats mâles et femelles, en l'absence de signes histologiques de lésions.

Le NTP (1991) a établi des doses sans effet observé (NOEL) de 120 mg/kg p.c./jour pour les rats mâles et 150 mg/kg p.c./jour pour les rats femelles dans l'étude par gavage, et de 2 000 mg/L pour les souris mâles, en raison des lésions rénales, et 4 000 mg/L pour les souris femelles, en raison de la mortalité, dans l'étude par ingestion d'eau. L'OEHHA (1999) a déterminé une dose sans effet nocif observé (NOAEL) de 500 mg/L¹ en fonction des lésions rénales mineures (régénération tubulaire) observées chez les rats F344 femelles dans l'étude par ingestion d'eau. Pour sa part, l'ATSDR (2001) a établi à 500 mg/L² une dose minimale avec effet nocif observé (LOAEL) pour les effets sur les reins chez les rats femelles, car on considère que l'augmentation du poids des reins constitue un effet nocif précoce des lésions rénales observées à une concentration de 1 000 mg/L et plus.

Daniel et coll. 1994 ont de plus noté une hausse du poids des organes, en particulier des reins et du foie, dans une étude de 90 jours menée chez des rats Sprague-Dawley (10 de chaque sexe par dose), auxquels on avait administré du 1,2-DCA dans de l'huile de maïs, par gavage, à raison de 0, 37,5, 75,0 et 150 mg/kg p.c./jour. Chez les femelles, on a observé une augmentation du poids relatif des reins aux deux doses supérieures, ainsi qu'une augmentation du poids relatif

¹ Le NTP (1991) a estimé qu'une quantité de 500 mg/L chez les rats F344 femelles équivalait à un apport quotidien de 58 mg/kg p.c./jour, qui est la valeur utilisée par Santé Canada pour la NOAEL. L'OEHHA (1999) a calculé qu'une quantité de 500 mg/L était l'équivalent de 45,3 mg/kg p.c./jour; cette estimation est dérivée des données du NTP (1991) indiquant qu'une quantité de 8 000 mg/L équivaut à un apport quotidien d'environ 500-725 mg/kg p.c./jour, mais les responsables du NTP ont utilisé la valeur supérieure (725 mg/kg p.c./jour) pour dériver la valeur de 500 mg/L.

² L'ATSDR (2001) a indiqué la même valeur que celle figurant dans l'étude du NTP (1991), dans laquelle on estimait qu'une quantité de 500 mg/L équivalait à un apport quotidien d'environ 58 mg/kg p.c./jour.

du foie à la dose la plus forte. Pour ce qui est des mâles, on a constaté une augmentation significative du poids relatif des reins, du foie et du cerveau aux deux doses supérieures ($p \leq 0,05$), de même qu'une hausse significative du poids relatif des testicules et des glandes surrénales à la dose la plus forte. Par ailleurs, on a relevé une diminution du gain de poids corporel et de la consommation alimentaire totale chez les mâles aux doses supérieures. Des changements ont aussi été notés dans les paramètres hématologiques chez les deux sexes à la dose la plus élevée, et chez les mâles (baisse significative des taux d'hémoglobine et d'hématocrite) à la dose moyenne. Aucun effet n'a été observé à la dose la plus faible. Par conséquent, les auteurs ont fixé la NOAEL à 37,5 mg/kg p.c./jour.

Une autre étude d'exposition par voie orale de 90 jours a également mis en lumière des changements dans le poids du foie, des reins et/ou du cerveau à la dose la plus forte; dans cette étude, des groupes de rats Wistar (10 de chaque sexe par dose) ont reçu du 1,2-DCA dans de l'huile d'olive à raison de 0, 10, 30 ou 90 mg/kg p.c./jour (Van Esch et coll., 1977). Toutefois, on n'a observé aucun changement histopathologique dans les tissus examinés. Bien qu'on ait également noté une augmentation des taux d'hématocrite chez les femelles à 10 mg/kg p.c./jour et plus, aucune relation dose-réponse n'a été établie. Les auteurs ont fixé la NOEL à 30 mg/kg p.c./jour. Pour leur part, Van Esch et coll. (1977) ont mené une étude de détermination des doses d'une durée de deux semaines chez des rats mâles; tous les rats mâles qui avaient reçu par gavage la dose la plus élevée (300 mg/kg p.c./jour) sont morts avant la fin de l'expérience. On a observé chez ces rats une dégénérescence lipidique du foie. On a également constaté, chez les rats mâles ayant reçu des doses allant de faible à moyenne, une élévation des taux d'hématocrite (sans relation dose-réponse). Les auteurs étaient d'avis que les effets sur les valeurs de l'hématocrite étaient contestables dans les deux études.

Dans une étude de toxicité subchronique avec inhalation, des rats (15 de chaque sexe par dose), des cobayes (8 de chaque sexe par dose), des lapins (1 femelle et 2 mâles par dose) et des singes (2 mâles par dose) ont été exposés à de la vapeur de 1,2-DCA à des concentrations de 400 et 100 ppm 7 heures par jour, 5 jours par semaine, durant 6 mois (Spencer et coll., 1951). On a observé des effets graves, notamment une hépatotoxicité et des décès, chez les rats et les cobayes exposés à la concentration de 400 ppm. Par contre, on n'a relevé aucun effet nocif chez l'une ou l'autre des quatre espèces exposées à une dose de 100 ppm. On a eu recours par la suite à d'autres animaux, soit 15 rats de chaque sexe et 8 cobayes de chaque sexe, qui ont été exposés à une concentration de 200 ppm pendant 30 et 36 semaines, respectivement; aucun effet nocif n'a été relevé chez les rats, mais les cobayes ont présenté des effets au niveau du foie (légère dégénérescence parenchymateuse avec vacuolisation).

Hofmann et coll. (1971) ont exposé des animaux de laboratoire (chats, lapins, cobayes et rats) de façon répétée à une dose de 500 ppm 6 heures par jour, 5 jours par semaine, durant 6 semaines. Tous les animaux sont morts, à l'exception des chats. On a observé des effets au foie, aux reins, au cœur et aux poumons. Les animaux de laboratoire ont également été exposés à 100 ppm, dose qui n'a causé aucune mortalité.

9.2.3 Exposition à long terme et cancérrogénicité

Dans des études d'exposition à long terme, on a signalé l'apparition de tumeurs (bénignes et malignes) à des sièges multiples chez les souris et les rats ayant été exposés par voie orale et par inhalation à du 1,2-DCA.

Dans une étude d'exposition par inhalation, on a constaté une augmentation liée à la dose de l'incidence de diverses tumeurs bénignes et malignes chez les rats mâles et les rats femelles et chez les souris femelles, tandis que les souris mâles n'ont affiché aucune tendance positive

significative (Nagano et coll., 2006). Dans cette étude par inhalation d'une durée de 104 semaines, des groupes de rats F344 (50 de chaque sexe par dose) ont été exposés à des concentrations de 0, 10, 40¹ et 160 ppm, et des groupes de souris B6F1 (50 de chaque sexe par dose), à des concentrations de 0, 10, 30 et 90² ppm, pendant 6 heures par jour, 5 jours par semaine.

Chez les rats mâles ayant reçu la dose la plus forte, on a observé une hausse statistiquement significative de l'incidence de fibroadénomes de la glande mammaire (7/49) et de l'incidence combinée d'adénomes et de fibroadénomes (7/50) de la glande mammaire; ces deux taux d'incidence révèlent des tendances positives significatives et excèdent également le taux maximal d'incidence de tumeurs relevé dans les données sur les témoins historiques. Les taux d'incidence de mésothéliomes du péritoine et de fibromes sous-cutanés chez les rats mâles affichaient également des tendances positives significatives, sans que les taux d'incidence soient statistiquement significatifs. Toutefois, les taux d'incidence de mésothéliomes du péritoine (5/50 à la dose la plus forte) et de fibromes sous-cutanés (12/50 et 15/50 aux doses moyenne et élevée, respectivement) dépassaient effectivement les taux d'incidence maximaux de tumeurs relevés dans les données sur les témoins historiques.

Chez les rats femelles ayant reçu la dose la plus forte, on a enregistré une hausse significative des taux d'incidence de fibromes sous-cutanés (5/50) et des taux de fibroadénomes (13/50) et d'adénomes (11/50) de la glande mammaire, les taux d'incidence affichant des tendances positives et significatives et dépassant les données sur les témoins historiques. Dans le cas de la glande mammaire, le taux d'incidence d'adénocarcinomes, le taux combiné d'adénomes et de fibroadénomes et le taux combiné d'adénomes, de fibroadénomes et d'adénocarcinomes révélaient des tendances positives significatives. Les taux d'incidence combinés d'adénomes et de fibroadénomes, ainsi que d'adénomes, de fibroadénomes et d'adénocarcinomes dans la glande mammaire n'étaient pas statistiquement significatifs à la dose moyenne (11/50 et 11/50), mais ils l'étaient à la dose la plus forte (22/50 et 25/50, respectivement), les deux taux aux doses moyenne et élevée dépassant les données sur les témoins historiques.

Chez les souris mâles, on a constaté une augmentation statistiquement significative (sans relation dose-réponse) du taux d'incidence d'hémangiosarcomes du foie aux doses supérieures (6/50 et 5/50, respectivement), mais l'incidence à la dose la plus élevée ne dépassait pas l'incidence maximale de tumeurs relevée dans les données sur les témoins historiques, pas plus qu'elle n'affichait de tendance positive. Selon les auteurs, ce type de tumeur n'était pas habituellement associé à une exposition au 1,2-DCA. Chez les souris femelles, les tumeurs du poumon, de l'utérus, de la glande mammaire et du foie étaient toutes associées à des tendances positives significatives. À la dose la plus élevée, on a observé une hausse non significative dans l'incidence d'adénocarcinomes de la glande mammaire (6/50), d'adénomes hépatocellulaires (6/50), de polypes endométriaux (stroma) de l'utérus (6/50) et d'adénomes bronchiolo-alvéolaires du poumon (8/50), et dans l'incidence combinée d'adénomes bronchiolo-alvéolaires et de carcinomes du poumon (11/50), les taux affichant des tendances positives significatives et excédant également les données relatives aux témoins historiques. À la dose la plus forte, on a aussi relevé une légère augmentation (non statistiquement significative) dans le taux de

¹ Nagano et coll. (2006) ont estimé que, chez les rats (des deux sexes), une exposition par inhalation de 6 heures à une concentration de 40 ppm correspondait à un apport quotidien de 1,2-DCA de 33 mg/kg p.c., en fonction d'un débit-volume de 561 mL/min et d'un taux d'absorption pulmonaire de 100 % du 1,2-DCA.

² Chez les souris femelles, Nagano et coll. (2006) ont évalué qu'une exposition par inhalation de 6 heures à une concentration de 90 ppm correspondait à un apport quotidien de 1,2-DCA de 165 mg/kg p.c., en fonction d'un débit-volume de 1,2-DCA de 100 %.

carcinomes bronchiolo-alvéolaires, ce qui évoque une tendance positive; cependant, elle ne dépassait pas les valeurs tirées des données relatives aux témoins historiques.

On n'a pas établi de différences significatives dans les taux de survie des rats ni des souris mâles traités, par rapport aux témoins. Les souris femelles affichaient un taux de survie inférieur, en particulier les femelles ayant reçu la dose moyenne (taux de survie de 38 %), observation liée à une hausse significative de lymphomes malins que les auteurs n'ont pas considérée comme étant liée au traitement. Chez aucun des animaux exposés, on n'a observé de changements significatifs liés à l'exposition dans le taux d'incidence de lésions non néoplasiques, ni aucun changement dans les paramètres hématologiques, sanguins ou urinaires (Nagano et coll., 2006).

À la différence de l'étude par inhalation décrite ci-dessus, aucune augmentation significative de l'incidence de tout type de tumeurs n'a été relevée chez les rats Sprague-Dawley (90 de chaque sexe par groupe de dose) ou les souris Swiss (90 de chaque sexe par groupe de dose; 115 mâles et 134 femelles chez les témoins) qui ont été exposés au 1,2-DCA à des doses de 5, 10, 50 ou 150 ppm pendant 7 heures par jour, 5 jours par semaine, durant 78 semaines, et qui ont été observés jusqu'à leur mort spontanée (Maltoni et coll., 1980). Le groupe recevant la dose la plus élevée avait au départ été exposé à une concentration de 250 ppm, mais cette dose a été réduite après quelques jours en raison de la grave toxicité engendrée chez les animaux. Des groupes témoins pour les souris et un groupe pour les rats (90 de chaque sexe) ont été logés dans une salle à proximité, tandis qu'on a installé un autre groupe témoin pour les rats (90 de chaque sexe) dans une chambre d'exposition soumise aux mêmes conditions que celles utilisées pour les autres animaux exposés. L'un des inconvénients de cette étude reposait dans la période de traitement de 78 semaines, laquelle n'englobait pas la durée de vie des rongeurs. En outre, le taux de survie était faible chez les rats (traités et témoins) à 104 semaines (moyenne de 27,3 %; moins élevé chez les mâles que chez les femelles) et chez les souris à 78 semaines (moyenne de 45,9 %; moins élevé chez les mâles que les femelles). Les auteurs n'ont pas indiqué le nombre de rats survivants à 78 semaines, ni le nombre de souris survivantes à 104 semaines. Par conséquent, on n'a pas pu établir de comparaison entre les espèces pour la même durée. En résumé, le taux de survie chez les deux espèces était variable (sans relation dose-réponse) dans tous les groupes, y compris les groupes témoins. Le taux de survie le plus élevé a été enregistré chez les rats recevant une faible dose, à 104 semaines. Selon l'ATSDR (2001), seul un petit nombre d'animaux survivants étaient à risque de tumeurs tardives.

Les écarts apparents dans les résultats des deux études par inhalation peuvent s'expliquer par plusieurs facteurs, par exemple la durée de l'étude, les taux de survie et les morts précoces, et l'emploi de différentes souches de rats et de souris. Il est à noter que les deux études par inhalation ont utilisé, pour les rats exposés à une forte dose, des concentrations semblables, tandis que les souris soumises aux doses supérieures dans l'étude de Nagano et coll. (2006) ont été exposées à des concentrations plus faibles de 1,2-DCA que les souris de l'étude de Maltoni et coll. (1980).

Dans l'étude par gavage menée par le National Cancer Institute des É.-U. (NCI, 1978), on a observé des tumeurs chez les rats aussi bien que chez les souris exposés au 1,2-DCA. À la lumière des études préliminaires, le NCI a établi la dose maximale tolérée (DMT) et la dose correspondant à la moitié de la DMT, qui sont devenues la dose élevée et la dose faible, respectivement, utilisées aux fins de l'étude (NCI, 1978, 1979). À partir de ces doses, on a administré du 1,2-DCA dans de l'huile de maïs, par gavage, pendant 5 jours consécutifs par semaine et durant 78 semaines, à des groupes de rats Osborne-Mendel (50 de chaque sexe par dose) et à des groupes de souris B6C3F1 (50 de chaque sexe par dose). Les autres groupes

utilisés étaient les suivants : 20 animaux qui n'ont reçu aucun traitement (témoins non traités), 20 animaux qui ont reçu le véhicule seulement pour chaque dose et chaque sexe (témoins appariés recevant le véhicule) et 60 animaux de chaque sexe qui faisaient partie de groupes témoins mis en commun dans des expériences simultanées. Après le traitement, on a poursuivi l'observation des rats pendant une période supplémentaire de 32 semaines ou moins, tandis que les souris ont été observées pendant seulement 12 à 13 semaines. Les doses choisies n'étaient pas appropriées; il a fallu procéder à plusieurs changements dans les doses administrées au cours des 78 semaines de l'étude. Les doses ont été ajustées à la hausse après la semaine 7 et, par la suite, à la baisse après la semaine 17, en raison d'une toxicité grave. En outre, à partir de la semaine 36, l'administration des doses a été interrompue pendant 1 semaine toutes les 4 semaines jusqu'à la fin de la période d'administration, soit la semaine 78. Il a donc fallu calculer des moyennes pondérées dans le temps : les rats mâles et femelles ont reçu des doses de 47 et 95 mg/kg p.c./jour; les souris mâles, 97 et 195 mg/kg p.c./jour; et les souris femelles, 149 et 299 mg/kg p.c./jour.

Chez les deux espèces, des tumeurs multiples se sont développées. Chez les rats recevant la plus forte dose, on a constaté une hausse statistiquement significative de l'incidence d'épithéliomas malpighiens spino-cellulaires du pré-estomac (9/50) dans le cas des mâles et d'adénocarcinomes de la glande mammaire (18/50), dans le cas des femelles. On a relevé des taux d'incidence significativement supérieurs d'angiosarcomes de l'appareil circulatoire (9/50, 7/50) et de fibromes du tissu sous-cutané (5/50, 6/50) chez les rats mâles aux deux doses (47 et 95 mg/kg p.c./jour). Chez les souris mâles, on a relevé une hausse statistiquement significative de l'incidence d'adénomes alvéolaires/bronchiolaires (15/48) à la dose la plus forte. Bien qu'on ait constaté une augmentation statistiquement significative de l'incidence de carcinomes hépatocellulaires chez les souris mâles traitées à la dose supérieure, il faut noter que le taux d'incidence correspondant chez les témoins historiques était également fortement variable. Chez les souris femelles, on a enregistré une augmentation statistiquement significative des taux d'incidence d'adénomes alvéolaires/bronchiolaires (7/50, 15/48), d'adénocarcinomes mammaires (9/50, 7/48) et de tumeur endométriales (5/49, 5/47) aux deux doses (149 et 299 mg/kg p.c./jour).

Une mortalité précoce a été enregistrée chez les rats au cours de l'étude. Les taux de survie étaient abaissés chez les rats (des deux sexes); 25 des 50 mâles (50 %) recevant la dose supérieure sont morts à la semaine 55, et 42/50 (84 %) sont morts à la semaine 75; chez les femelles traitées à la dose supérieure, 25/50 (50 %) sont mortes à la semaine 57, et 40/50 (80 %), à la semaine 75. Les rats recevant la dose inférieure affichaient un meilleur taux de survie : 52 % des mâles ont vécu au moins 82 semaines et 50 % des femelles, au moins 85 semaines. En outre, un fort pourcentage de rats, y compris des témoins, ont contracté une pneumonie, tandis que seulement quelques cas ont été observés chez les souris. Le taux de survie était également radicalement réduit chez les souris femelles recevant la dose supérieure (72 % sont mortes entre les semaines 60 et 80), phénomène qui, selon le NCI (1978), pourrait être relié à des tumeurs, étant donné que 25/36 des animaux (69 %) présentaient une tumeur ou plus. Par ailleurs, 50 % des mâles ayant reçu la dose supérieure ont survécu au moins 84 semaines. Ward (1980) a signalé que ces statistiques n'étaient pas ajustées selon l'âge pour tenir compte d'une mortalité précoce attribuable à la toxicité, de telle sorte que les tumeurs induites se sont en fait produites à des taux supérieurs à ceux figurant dans les tables statistiques de l'étude. De façon générale, Ward (1980) semblait attribuer les morts précoces non pas au cancer, mais plutôt à des lésions causées par le 1,2-DCA, ce qui comprenait également la pneumonie; l'auteur avance que l'exposition chimique pourrait aussi avoir rendu les animaux plus sensibles à des lésions pulmonaires, ce qui aurait entraîné le décès. On a aussi observé des modifications dans le poids :

chez les rats recevant la dose supérieure, la perte de poids était en moyenne de 12 % par semaine 50, tandis que chez les souris femelles recevant la dose supérieure, la perte était supérieure à 20 % (Ward et coll., 1980). Selon Hooper et coll. (1980), les décès précoces pourraient donner lieu à une sous-estimation de la cancérogénicité, étant donné que la plupart des tumeurs se manifestent plus tard dans la vie d'un animal de laboratoire et, ainsi, pourraient ne pas être encore apparues.

Dans le cadre d'une étude plus vaste, des rats Sprague-Dawley (50 de chaque sexe) ont été exposés à du 1,2-DCA par inhalation à raison de 0 ou 50 ppm pendant 7 heures par jour, 5 jours par semaine, durant 2 ans (Cheever et coll., 1990). On n'a enregistré aucun effet sur le poids corporel et le poids du foie, ni sur le taux de survie. Aucune hausse significative dans le taux de tumeurs n'a été observée; toutefois, une seule dose faible de 1,2-DCA a été étudiée. Dans la même étude, des rats ont également été exposés, dans leur régime alimentaire, à des doses de 50 ppm de 1,2-DCA en association avec du disulfirame à 0,05 % (dont on sait qu'il inhibe l'activité de l'aldéhyde déshydrogénase et la fonction oxydase mixte microsomale) (Cheever et coll., 1990). Le résultat a été une hausse significative, chez les deux sexes, du nombre de tumeurs (hépatiques, testiculaires et mammaires). Avec le traitement combiné, on a observé une augmentation (par un facteur de 5) des concentrations sanguines de 1,2-DCA dans sa forme inchangée et à une diminution des concentrations de métabolites; aucun changement dans la formation d'adduits à l'ADN dans le foie n'a été noté.

Dans le cadre d'une étude d'initiation/promotion de tumeurs d'une durée d'un an avec exposition par ingestion d'eau, des souris mâles B6C3F1 (35 par dose) exposées à 835 ou 2 500 mg/L (équivalant à environ à 167 ou 500 mg/kg p.c./jour¹) de 1,2-DCA seul dans de l'eau à boire n'ont pas présenté plus de tumeurs du poumon ou du foie que les témoins (Klaunig et coll., 1986). On n'a pas non plus observé une plus forte incidence de tumeurs du poumon ou du foie chez les souris avec initiation de tumeurs par du diéthylnitrosamide, traitées ensuite par du 1,2-DCA (mêmes doses), que dans les témoins avec initiation. Trois souris du groupe avec initiation ayant reçu la dose supérieure sont mortes. On a constaté une baisse significative de la consommation d'eau chez les souris traitées par la plus forte dose avec ou sans initiation; on a par ailleurs relevé une perte de poids corporel (non statistiquement significative) chez toutes les souris traitées. Cette étude comportait certaines limites, notamment le petit nombre de souris par dose (10 par dose ont été sacrifiées à la semaine 24 dans le cadre du protocole, ce qui laissait 25 souris par dose), le fait que l'exposition était plus courte que la durée de vie, l'absence d'une période d'observation à la suite de l'exposition et le fait que l'examen histologique se limitait au foie, aux poumons et aux reins.

Dans deux autres études faisant appel à des voies d'exposition différentes, on a constaté que le 1,2-DCA pouvait induire une augmentation des tumeurs à des sièges éloignées du point d'application (p. ex. poumon et estomac). L'une des études consistait en un bioessai des tumeurs pulmonaires faisant appel à des souris traitées par voie intrapéritonéale par du 1,2-DCA dans de la tricapyryline, et l'autre était une étude d'application cutanée réalisée au moyen d'un promoteur, le phorbol myristate acétate (Theiss et coll., 1977; Van Duuren et coll., 1979).

Les types de tumeurs observées chez le rat et la souris dans les études de cancérogénicité sont résumés aux tableaux 1 et 2, respectivement.

¹ D'après des hypothèses par défaut établies à partir de la table de conversion de Santé Canada (1994) (annexe E), où 1 mg/L équivaut à 0,20 mg/kg p.c./jour chez la souris.

Tableau 1 : Sommaire des types de tumeurs chez le rat dans les études de longue durée

Paramètre	NCI (1978)	Maltoni et coll. (1980)	Nagano et coll. (2006)
Voie d'administration	Gavage	Inhalation	Inhalation
Période de traitement	78 sem., 5 jours/sem.	78 sem., 7 h/jour, 5 jours/sem.	104 sem., 6 h/jour, 5 jours/sem.
Période d'observation	Dose élevée : 15-23 sem. Dose inférieure : 32 sem.	Jusqu'à la mort spontanée ou pendant une période allant jusqu'à 70 sem.	Aucune
Souche de rat	Osborne-Mendel	Sprague-Dawley	F344
Dose	0, 47, 95 mg/kg p.c. (MPT)	0, 5, 10, 50, 150 ^a ppm	0, 10, 40, 160 ppm
Dose ajustée	0, 24, 48 mg/kg p.c. ^b	0, 1,6, 3,2, 16, 48 mg/kg p.c.	0, 12, 50, 200 mg/kg p.c.
Nombre d'animaux	50 de chaque sexe par dose; 20 témoins non traités, 20 témoins recevant le véhicule; 60 témoins recevant le véhicule mis en commun	90 de chaque sexe par dose (2 groupes témoins)	50 de chaque sexe par dose
Présence de tumeurs	Oui	Non	Oui

Mâles

Taux de survie (en %)	V : 50 (72 sem.) NT : 50 (87 sem.) I : 52 (82 sem.) S : 16 (75 sem.)	À 104 sem. : 13,3-17,8, 50, 14,4, 18,9, 11,1	À 104 sem. : 74, 70, 64, 74
Glande mammaire			Fibroadénomes (160 ppm : SS, TP, E) Fibroadénomes et adénomes combinés (160 ppm : SS, TP, E)
Péritoine			Mésothéliome (160 ppm : NS, TP, E)
Peau	Fibromes sous-cutanés (47, 95 mg/kg : SS)		Fibromes sous-cutanés (40, 160 ppm : NS, TP, E)
Pré-estomac	Épithéliomas malpighiens spinocellulaires (95 mg/kg : SS)		
Appareil circulatoire	Angiosarcomes (47, 95 mg/kg : SS)		

Femelles

Taux de survie (en %)	V : 50 (88 sem.) NT : 50 (106 sem.) I : 50 (85 sem.) S : 20 (75 sem.)	À 104 sem. : 24,4-40, 53,3, 28,9, 32,2, 23,3	À 104 sem. : 70, 82, 74, 76
Glande mammaire	Adénocarcinomes (95 mg/kg : SS)		Adénomes (160 ppm : SS, TP, E) Fibroadénomes (160 ppm : SS, TP, E) Adénocarcinomes (160 ppm : NS, TP, E) Adénomes et fibroadénomes combinés (40 ppm : NS, TP, E; 160 ppm: SS, TP,

			E) Adénomes, fibroadénomes et adénocarcinomes combinés (40 ppm : NS, TP, E; 160 ppm : SS, TP, E)
Peau			Fibromes sous-cutanés (160 ppm : SS, TP, E)

E : en excès des données sur les témoins historiques; S : dose supérieure; I : dose inférieure; NS : non significatif; TP : tendance positive (selon le test de Peto); SS : statistiquement significatif; MPT : moyenne pondérée dans le temps; NT : témoins non traités; V : témoins recevant le véhicule; I : dans l'intervalle des données sur les témoins historiques

^a La dose a été fixée au départ à 250 ppm; en raison d'une toxicité sévère, elle a été abaissée à 150 ppm après quelques jours.

^b En fonction des doses quotidiennes calculées et extrapolées sur la durée de vie des animaux au cours de l'expérience (d'après Hooper et coll., 1980).

^c Équivalence entre les doses établie au moyen d'un modèle PBPK (Nong, 2012).

Tableau 2 : Sommaire des types de tumeurs chez la souris dans les études de longue durée

Paramètre	NCI (1978)	Maltoni et coll. (1980)	Nagano et coll. (2006)
Voie d'administration	Gavage	Inhalation	Inhalation
Période de traitement	78 sem., 5 jours/sem.	78 sem., 7 h/jour, 5 jours/sem.	104 sem., 6 h/jour, 5 jours/sem.
Période d'observation	12-13 sem.	Jusqu'à la mort spontanée	Aucune
Souche de souris	B6C3F1	Swiss	BDF1
Dose	Mâles : 0, 97, 195 mg/kg p.c. (MPT) Femelles : 0, 149, 299 mg/kg p.c. (MPT)	0, 5, 10, 50, 150 ^a ppm	0, 10, 30, 90 ppm
Dose ajustée	Mâles : 0, 60, 120 mg/kg par jour Femelles : 0, 92,5, 185,0 mg/kg par jour	0, 56, 11, 56, 171 mg/kg par jour ^b	0, 54, 162, 486 mg/kg p.c.
Nombres d'animaux	50 de chaque sexe par dose; 20 témoins non traités ou témoins recevant le véhicule; 60 témoins recevant le véhicule mis en commun	90 de chaque sexe par dose ; groupe témoin : 115 mâles et 134 femelles	50 de chaque sexe par dose
Présence de tumeurs	Oui	Non	Oui

Mâles

Taux de survie (en %)	V : 55 (90 sem.) NT : 55 (moins de 74 sem.) I : 52 (moins de 74 sem.) S : 50 (84 sem.) et 42 (91 sem.)	À 78 sem. : 36,6, 28,9, 37,8, 33,3, 28,9	À 104 sem. : 78, 65, 70, 74
Poumon	Adénomes bronchiolo-alvéolaires (195 mg/kg p.c. : SS)		
Foie	Carcinomes hépatocellulaires (195 mg/kg p.c. : SS, mais les témoins historiques affichaient une incidence hautement variable)		Angiosarcomes (30 ppm : SS, E; 90 ppm : SS, E, aucune relation dose-réponse)

Femelles

Taux de survie (en %)	V : 80 (90 sem.) NT : 80 (91 sem.)	À 78 sem. : 56,8, 75,6, 55,6, 54,4, 48,9	À 104 sem. : témoins : 69; I: 56; M : 38; S : 52
-----------------------	---------------------------------------	--	--

Paramètre	NCI (1978)	Maltoni et coll. (1980)	Nagano et coll. (2006)
	I : 68 (91 sem.) S : 28 (60-80 sem.)		
Glande mammaire	Adénocarcinomes (149, 299 mg/kg p.c. : SS)		Adénocarcinomes (90 ppm: NS, TP, E)
Poumon (bronchiolo-alvéolaire)	Adénomes (149, 299 mg/kg p.c. : SS)		Adénomes (90 ppm : NS, TP, E) Carcinomes (90 ppm : NS, TP, I) Adénomes et carcinomes combinés (90 ppm : NS, TP, E)
Foie			Adénomes hépatocellulaires (90 ppm : NS, TP, E)
Utérus	Tumeurs endométriales (polypes et sarcomes stromaux combinés) (149, 299 mg/kg p.c. SS)		Polypes stromaux de l'endomètre (90 ppm : NS, TP, E)

E : en excès des données sur les témoins historiques; S : dose supérieure; I : dose inférieure; NS : non significatif; TP : tendance positive (selon le test de Peto); SS : statistiquement significatif; MPT : moyenne pondérée dans le temps; NT : témoins non traités; V : témoins recevant le véhicule; I : dans l'intervalle des données sur les témoins historiques

^a La dose a été fixée au départ à 250 ppm; toutefois, en raison d'une toxicité sévère, elle a été abaissée à 150 ppm après quelques jours.

^b En fonction des doses quotidiennes calculées et extrapolées sur la durée de vie des animaux au cours de l'expérience (d'après Hooper et coll., 1980).

^c Équivalence entre les doses établie au moyen d'un modèle PBPK (Nong, 2012).

9.2.4 Génotoxicité

À l'aide de divers paramètres, on a établi que le 1,2-DCA était génotoxique dans plusieurs essais *in vitro* (dans les cellules mammaliennes, eucaryotes et procaryotes) et dans des études *in vivo* (rongeurs et *Drosophila* sp.), car des lésions de l'ADN, des mutations géniques et des aberrations chromosomiques ont été relevées. Le mode d'administration influe sur la génotoxicité du 1,2-DCA, aussi bien dans les études *in vitro* que dans les études *in vivo*; lorsque le 1,2-DCA est administré pendant une courte période de temps et à de fortes concentrations, on observe davantage de lésions de l'ADN que lorsqu'il est administré sur une longue période, à de faibles concentrations (Reitz et coll., 1982; Storer et coll., 1984; Baertsch et coll., 1991; CIRC, 1999; ATSDR, 2001; Gwinn et coll., 2011).

9.2.4.1 In vitro

Au cours d'essais sur des cellules mammaliennes, on a repéré des mutations géniques dans des cellules ovariennes de hamsters chinois exposées à du 1,2-DCA (Tan et Hsie, 1981; Zamora et coll., 1983).

Le 1,2-DCA n'a pas induit de transformation dans des cellules de souris BALB/c-3T3 sans activation métabolique exogène. (Tu et coll., 1985; Milman et coll., 1988). Par contre, il a favorisé la transformation de cellules embryonnaires de hamsters syriens par l'adénovirus simien (Hatch et coll., 1983) et a transformé des cellules embryonnaires de souris ChH10T1/2, clone 8 (Schultz et coll., 1992). Chez *Saccharomyces cerevisiae*, le 1,2-DCA a faiblement induit un enjambement (Simmon, 1980).

On a établi, dans une série de tests d'Ames, que le 1,2-DCA induisait une mutation génique chez *Salmonella* Typhimurium (*S. Typhimurium*) avec activation métabolique S9 (Rannug et coll., 1978; Nestmann et coll., 1980; Barber et coll., 1981), mais en l'absence

d'activation métabolique, les résultats étaient contradictoires (Brem et coll., 1974; Kanada et Uyeta, 1978; Rannug et Beije, 1979; Cheh et coll., 1980; van Bladeren et coll., 1981; Moriya et coll., 1983; Buijs et coll., 1984; Strobel et Grummt, 1987; Milman et coll., 1988; Roldan-Arjona et coll., 1991; Oda et coll., 1996).

Les essais de mutation ont abouti à des résultats inégaux lorsque la bactérie *Escherichia coli* (*E. coli*) était exposée au 1,2-DCA (Brem et coll., 1974, King et coll., 1979, Moriya et coll., 1983); on a obtenu un résultat négatif dans un essai sur *E. coli* effectué à partir d'un milieu hôte de péritoine de souris (King et coll., 1979). Le 1,2-DCA a induit une alkylation de l'ADN chez *S. Typhimurium* (S9) (Reitz et coll., 1982).

9.2.4.2 In vivo

On a induit des lésions chromosomiques dans les cellules de l'estomac, du rein, de la vessie, du poumon, du cerveau et de la moelle osseuse de souris CD-1 mâles (Sasaki et coll., 1998), dans les cellules du foie de rats (Kitchin et Brown, 1994) et dans les cellules du foie de souris mâles B6C3F1, BALB/c et CD-1 (Storer et Conolly, 1983; Storer et coll., 1984; Taningher et coll., 1991; Sasaki et coll., 1998). On a décelé des lésions de l'ADN (ruptures) dans les cellules du foie de souris B6C3F1 à la suite d'une exposition au 1,2-DCA par injection intrapéritonéale et administration orale, mais aucune lésion n'a été observée suivant les expositions par inhalation (Storer et Conolly, 1983; Storer et coll., 1984). Les études chez le rat ont révélé une alkylation de l'ADN et d'autres lésions suivant des expositions au 1,2-DCA de 134 mg/kg p.c. (voie orale), 150 mg/kg p.c. (gavage) et 150 ppm (inhalation) (Reitz et coll., 1982; Kitchin et Brown, 1994).

Des études de liaisons de l'ADN ont donné des résultats positifs dans le pré-estomac de souris C57BL (Hellman et Brandt, 1986), dans les reins de souris C57BL (Hellman et Brandt, 1986), dans les reins de rats Wistar (Prodi et coll., 1986) et dans le foie, les poumons et l'estomac de souris BALB/c et de rats Wistar (Prodi et coll., 1986).

On a induit des lésions chromosomiques (p. ex. échange de chromatides sœurs) dans les cellules de la moelle osseuse de souris exposées à du 1,2-DCA (Giri et Que-Hee, 1988). On a obtenu des mutations géniques, mais dans une faible mesure, lors d'un essai ponctuel chez la souris (Gocke et coll., 1983).

On n'a pas réussi à induire la formation de micronoyaux par du 1,2-DCA dans des érythrocytes périphériques de souris (Armstrong et Galloway, 1993; Sasaki et coll., 1994) et dans des cellules de moelle osseuse de souris (King et coll., 1979; Jenssen et Ramel, 1980; Crebelli et coll., 1999).

Le métabolisme du 1,2-DCA est en grande partie responsable de sa génotoxicité. Dans une étude *in vivo* chez des souris B6C3F1, les métabolites produits par la voie GSH du métabolisme étaient la principale cause de la génotoxicité (Storer et Conolly, 1985). L'autre voie du métabolisme du 1,2-DCA, l'oxydation chromosomique, a entraîné la formation de métabolites, par exemple le 2-chloroéthanol et le 2-chloroaldéhyde, qui n'ont pas induit de lésions de l'ADN dans des cellules hépatiques de souris. Lorsque cette voie d'oxydation était inhibée par des moyens chimiques, on constatait une augmentation significative des lésions de l'ADN dans les cellules hépatiques des souris (4 heures après une dose intrapéritonéale de 1,2-DCA de 200 mg/kg p.c.).

Baertsch et coll. (1991) ont évalué l'indice de liaison covalente de l'ADN chez des rats F344 femelles exposées par inhalation au 1,2-DCA à une concentration de 4 400 ppm pendant quelques minutes (valeur de pointe) comparativement à ceux exposés à une concentration de 80 ppm pendant 4 heures (valeur faible constante). Dans l'ADN hépatique, différents schémas

d'exposition ont abouti à des valeurs nettement différentes pour l'indice de liaison covalente, soit 69 pour la valeur « de pointe » et 1,8 pour la valeur « faible constante ». Dans les poumons, les valeurs respectives étaient de 31 et 0,9. L'effet était environ 35 fois supérieur après l'exposition de pointe, d'où la possibilité qu'une exposition aiguë à une dose très concentrée de 1,2-DCA puisse poser un danger génotoxique supérieur à celui qui serait associé à une exposition à une dose faible pendant une période plus longue.

Des mutations géniques somatiques, liées au sexe et létales ont été observées chez *Drosophila melanogaster* exposée à du 1,2-DCA (Nylander et coll., 1978; King et coll., 1979; Romert et coll., 1990; Kramers et coll., 1991; Ballering et coll., 1993; Rodriguez-Arnaiz, 1998; Chroust et coll., 2001, 2007).

9.2.5 Toxicité pour la reproduction et le développement

De façon générale, on a constaté une toxicité maternelle (ainsi qu'une mortalité dans plusieurs études) sans qu'il y ait de toxicité pour le développement lorsque des rats et des lapins étaient exposés à du 1,2-DCA par voie orale ou par inhalation. On n'a recensé aucune étude sur la souris dans la littérature. Chez le rat, aucun effet sur la reproduction n'a été observé dans une étude par inhalation portant sur une génération, ni chez la souris dans une étude par ingestion d'eau modifiée, portant sur plusieurs générations.

9.2.5.1 Effets sur le développement

Chez des rats Sprague-Dawley, on a observé une toxicité maternelle (diminution du gain de poids corporel et 2 décès) sans qu'il y ait de toxicité pour le développement dans une étude où les animaux étaient exposés à du 1,2-DCA pendant 6 heures par jour à raison de 300 ppm aux jours 6 à 20 de la gestation (Payan et coll., 1995). Aux doses plus faibles, soit de 150, 200 et 250 ppm, aucun autre effet important n'a été relevé.

Dans une autre étude sur la toxicité pour le développement, des groupes de rates Sprague-Dawley gravides (16-30 par dose) ont été exposés à du 1,2-DCA à raison de 0, 100 ou 300 ppm pendant 7 heures par jour aux jours 6 à 15 de la gestation (Rao et coll., 1980). À la dose supérieure, on a constaté une forte mortalité maternelle (10 rates sur 16 sont mortes), ce qui a réduit le nombre de fœtus disponibles pour l'examen. Une seule rate ayant survécu à une forte dose était gravide; tous les sites d'implantation présentaient une résorption du fœtus. Par contre, à 100 ppm, aucun effet n'a été observé chez les rates ou les fœtus.

Rao et coll. (1980) ont également exposé des groupes de lapines néo-zélandaises blanches gravides au 1,2-DCA à raison de 0, 100 ou 300 ppm pendant 7 heures par jour aux jours 6 à 18 de la gestation. On a observé une mortalité maternelle aux deux doses d'exposition (4/21 et 3/19 à 100 et 300 ppm, respectivement). On a également noté des malformations chez un fœtus appartenant au groupe recevant 300 ppm, ainsi que des altérations squelettiques chez un fœtus exposé à 100 ppm. Aucun autre effet important n'a été relevé.

On a administré oralement, dans de l'huile de maïs, du 1,2-DCA à des concentrations de 0, 1,2, 1,6, 2,0 ou 2,4 mmol/kg par jour (qui correspondent à environ 0,119, 158, 199 et 238 mg/kg p.c./jour) à des groupes de rates Sprague-Dawley gravides aux jours 6 à 20 de la gestation (Payan et coll., 1995). Une toxicité maternelle (diminution du gain de poids corporel) a été rapportée aux deux doses supérieures, sans toxicité pour le développement.

Zhao et coll. (1984, 1989) ont exposé des groupes de rats femelles à du 1,2-DCA à raison de 24,8 et 207 mg/m³ 6 heures par jour durant la période allant de 2 semaines avant l'accouplement jusqu'au jour 20 de la gestation. À la dose la plus forte, l'incidence de pertes pré-implantatoires (31,0 %) était significativement plus élevée dans ce groupe que chez les

témoins (10,2 %), et le poids des petits mâles était significativement inférieur à celui des témoins. On n'a pas décelé de malformations squelettiques ou viscérales grossières. Les données sur les mères n'ont pas été indiquées. Aucun autre détail n'était fourni dans le résumé de l'étude figurant dans le rapport de Zhao et coll. (1997).

9.2.5.2 Effets sur la reproduction

Dans une étude portant sur une génération, on n'a observé aucun effet néfaste sur les indices de fécondité ou de reproduction (y compris la survie) de la progéniture de rats Sprague-Dawley exposés à du 1,2-DCA 6 heures par jour, 5 jours par semaine, à raison de 0, 25, 75 ou 100 ppm durant la période de 60 jours précédant l'accouplement, puis pendant 7 jours par semaine jusqu'au jour 20 de la gestation (Rao et coll., 1980). On a cessé l'exposition entre le jour 21 de la gestation et le jour 4 suivant la naissance pour permettre la naissance et l'élevage de la première portée, après quoi on a repris l'exposition. Par la suite, les femelles ont été fécondées de nouveau après environ 28 jours pour l'obtention d'une deuxième portée. Chaque portée a été sacrifiée après 21 jours; aucun changement histopathologique n'a été observé.

On n'a constaté aucun effet sur les indices de gestation, de fécondité, de viabilité ou de lactation dans une étude multigénérationnelle modifiée au cours de laquelle des souris Swiss ICR ont été exposées par ingestion d'eau à du 1,2-DCA à des concentrations de 0, 0,03, 0,09 ou 0,29 mg/mL (censées correspondre à des doses de 0, 5, 15 ou 50 mg/kg p.c./jour) (Lane et coll., 1982). Dans le volet tératologique de l'étude, mené sur les fœtus des générations F_{1c} et F_{2b} (jour 18 de la gestation), aucun effet tératogénique n'a été mis en évidence.

Dans le cadre d'une étude de deux ans au cours de laquelle des rats ont reçu une moulée traitée au 1,2-DCA par fumigation à des concentrations dans la moulée de 250 et 500 ppm, les chercheurs ont examiné les effets sur la reproduction et la fécondité (Alumot et coll., 1976). Aucun changement n'a été observé en ce qui concerne la fécondité des mâles et, de façon générale, le 1,2-DCA n'a pas engendré d'effets sur les paramètres de reproduction chez les mâles ou les femelles.

Dans le cadre d'une étude plus vaste, on n'a recensé aucun effet testiculaire (pas de changements de poids ni de lésions) chez des rats Sprague-Dawley mâles exposés au 1,2-DCA à raison de 153, 304 ou 455 ppm 7 heures par jour, 5 jours par semaine, durant 30 jours (Igwe et coll., 1986). Dans la même étude, un autre groupe de rats a été exposé aux mêmes concentrations de 1,2-DCA en association avec du disulfirame à 0,15 % (dont on sait qu'il inhibe l'activité de l'aldéhyde déshydrogénase et la fonction oxydase mixte microsomale) dans le régime alimentaire. Aux deux doses supérieures de l'exposition combinée, on a constaté une diminution du poids relatif des testicules ainsi que des effets testiculaires (hypertrophie à 304 ppm et atrophie à 455 ppm).

Dans le cadre d'une étude plus vaste, des rats Sprague-Dawley (50 de chaque sexe) ont été exposés par inhalation à du 1,2-DCA à raison de 0 ou 50 ppm 7 heures par jour, 5 jours par semaine, durant 2 ans (Cheever et coll., 1990). Les chercheurs ont noté des lésions testiculaires (24 % par rapport à 10 % chez les témoins), mais n'ont relevé aucune augmentation de tumeurs testiculaires. Toutefois, après avoir exposé simultanément les rats à du disulfirame à 0,05 % dans leur régime alimentaire, ils ont constaté une hausse significative du nombre de tumeurs à cellules de Leydig du testicule (11 pour le 1,2-DCA/disulfirame; 3 pour le 1,2-DCA seul; 3 pour le disulfirame seul; 2 pour les témoins).

9.2.6 Mode d'action

La formation de tumeurs constitue l'effet le plus grave de l'exposition au 1,2-DCA chez les animaux. On a observé une hausse des tumeurs chez les deux espèces étudiées (la souris et le rat), peu importe le sexe, suivant une exposition par inhalation (Nagano et coll., 2006), par voie orale (NCI, 1978), par voie intrapéritonéale (Theiss et coll., 1977) et par voie cutanée (Van Duuren et coll., 1979). Bien que les données sur les mécanismes de ces tumeurs soient limitées, ce qui empêche l'analyse approfondie du mode d'action, nous présentons dans cette section quelques points pouvant éclaircir le mode d'action. Nous nous concentrons principalement sur les tumeurs qui sont apparues à la suite d'exposition multivoie et/ou chez plusieurs espèces ou les deux sexes, soit : les adénomes mammaires, les fibroadénomes et les carcinomes; les fibromes sous-cutanés; les adénomes et carcinomes bronchiolo-alvéolaires; les adénomes et carcinomes hépatocellulaires.

Le mode d'action potentiel pour lequel on dispose du plus grand volume de données liées à la tumorigénicité du 1,2-DCA est la mutagénicité. Comme il est décrit aux sections 9.1.4 et 9.2.4, la mutagénicité est associée davantage aux métabolites réactifs formés par la conjugaison avec le GSH qu'au composé d'origine; par conséquent, le premier événement clé de ce mode d'action particulier du 1,2-DCA est la formation de métabolites par deux voies différentes, dont les deux font intervenir le GSH (voir la section 8.3 pour de plus amples précisions). Le métabolisme semble faire appel aux mêmes mécanismes pour toutes les souches (Sweeney et coll., 2008) et espèces (U.S. EPA, 1985), même si le taux de métabolisme et le niveau de saturation peuvent varier. Bien que les données concernant d'autres composés dihalogénés évoquent la possibilité que le taux de métabolisme soit plus bas chez l'humain que chez les rongeurs (Kim et Guengerich, 1990), nous ne disposons pas de données sur le métabolisme humain qui pourraient confirmer ce phénomène dans le cas du 1,2-DCA.

Le deuxième événement clé de ce mode d'action mutagène est la production d'adduits à l'ADN et de mutations subséquentes. Parmi les métabolites connus provenant de la conjugaison avec le GSH, le *S*-(2-chloroéthyl)-glutathion se transforme en ion épisulfonium (Guengerich et coll., 1987) qui, avec l'acide chloroacétique, peut se lier à des macromolécules, comme l'ADN, l'ARN et les thiols protéiques et non protéiques (CIRC, 1999). Le principal adduit, le *S*-[2-(*N*⁷-guanyl)éthyl]-glutathion, modifie l'anneau azoté de la guanine et de l'adénine en se liant à *N*⁷ et *N*¹, respectivement (Guengerich et coll., 1987; Ballering et coll., 1994). Ces lésions entraînent des erreurs ou une absence de codage et des erreurs de réparation de l'ADN (Ballering et coll., 1994). Toutefois, nous ne disposons pas de données sur le 1,2-DCA permettant de déterminer si ces lésions sont généralement réparées ou si d'autres changements (p. ex. altérations du cycle cellulaire) entraînent une réplification des lésions de l'ADN et la formation de tumeurs subséquentes. Comme mentionné à la section 9.2.4, une mutagénicité a été décelée *in vivo* dans le tissu pulmonaire et hépatique du rat et de la souris, mais aucune recherche n'a été effectuée expressément dans le tissu mammaire ou sous-cutané.

Bien que l'on constate clairement la mutagénicité du 1,2-DCA, et tout particulièrement de ses métabolites de la voie GSH, on dispose également de données évoquant d'autres modes d'action, non mutagènes, pour certains types de tumeurs. Par exemple, dans le cas de plusieurs types de tumeurs (notamment diverses tumeurs mammaires et sous-cutanées), les rats semblaient plus sensibles que les souris aussi bien dans l'étude de Nagano et coll. (2006) que dans l'étude du NCI (1978). Les données issues du modèle pharmacocinétique à base physiologique (PBPK) révèlent que les rats ont un taux de métabolisme inférieur à celui des souris et qu'ils présentent donc des concentrations plus élevées du composé d'origine ainsi que des concentrations plus

faibles de métabolites conjugués réactifs (Nong, 2012), d'où la possibilité que le composé d'origine puisse être l'entité toxique pour ces types de tumeurs. Étant donné que le composé d'origine est généralement moins mutagène que ses métabolites, ce phénomène pourrait appuyer l'existence d'un mode d'action non mutagène. D'autres données corroborent cette hypothèse : en effet, dans une étude au cours de laquelle des rats avaient été exposés à du 1,2-DCA conjointement avec du disulfirame, un inhibiteur de l'aldéhyde déshydrogénase et de la fonction oxydase mixte, on a noté une augmentation significative des tumeurs hépatiques et de la glande mammaire, en comparaison avec les rats exposés uniquement à du 1,2-DCA (Cheever et coll., 1990). Ces hausses de tumeurs pourraient être associées au composé d'origine, car les auteurs ont également établi qu'une co-exposition du 1,2-DCA et du disulfirame entraînait des concentrations sanguines accrues du composé d'origine de même que des concentrations sanguines moins élevées de métabolites; de plus, on n'a pas relevé aucune différence dans la formation d'adduits à l'ADN lorsqu'on a comparé ces rats avec ceux exposés à du 1,2-DCA seulement. Un autre élément qui appuie la possibilité d'un mode d'action non mutagène pour certains types de tumeurs repose dans le fait que ces tumeurs sont éloignées des organes présentant les plus hauts taux de métabolisme par la voie GST; étant donné que les métabolites de la voie GST sont fortement réactifs, on s'attendrait à ce que les tissus assortis des taux les plus élevés de métabolisme (p. ex. le foie et le poumon) présentent les tumeurs les plus nombreuses.

À la lumière de ce qui précède, on peut établir des hypothèses générales sur les modes d'action possibles pour les types de tumeurs pertinents. Les tumeurs sous-cutanées et de la glande mammaire sont situées loin des tissus primaires présentant un métabolisme par la voie GST; elles apparaissent plus tôt et à des taux plus élevés chez le rat que chez la souris et surviennent à des taux plus élevés chez les rats exposés à du 1,2-DCA en association avec du disulfirame, comparativement à une exposition à du 1,2-DCA seul; par conséquent, ces tumeurs semblent être attribuables principalement à un mécanisme non mutagène. L'absence de données sur le mécanisme empêche la formulation de toute hypothèse sur le mode d'action précis non génotoxique qui pourrait être associé à l'apparition de ces tumeurs après exposition à du 1,2-DCA; toutefois, les tumeurs mammaires résultent fréquemment d'une perturbation endocrinienne (Russo et Russo, 1996). À l'inverse, les tumeurs broncho-alvéolaires et hépatocellulaires apparaissaient chez les souris mais non chez les rats, et leur siège se trouvait dans les tissus assortis à taux élevés de métabolisme par la GST, d'où la possibilité qu'un mode d'action mutagène soit responsable de ces tumeurs. Ces types de tumeurs pourraient également être attribuables à d'autres modes d'action car, d'après certaines données, ces modes d'action pourraient toujours jouer un rôle dans la propagation des tumeurs. Par exemple, on a observé une cytotoxicité accompagnée de signes de peroxydation lipidique dans les poumons des rats exposés au 1,2-DCA *in vivo* (Salovsky et coll., 2002) et dans les hépatocytes de rats exposés *in vitro* à de la S-(2-chloroéthyl)-DL-cystéine, un métabolite du 1,2-DCA formant des ions épisulfonium (Webb et coll., 1987); la prolifération cellulaire consécutive à la cytotoxicité pourrait causer des tumeurs par le biais d'un mécanisme non génotoxique (Cohen et Arnold, 2011). En outre, une augmentation du nombre de nodules néoplasiques hépatiques a été observée chez les rats mâles qui étaient exposés simultanément à du 1,2-DCA et à disulfirame; cette hausse survenait parallèlement à une élévation du composé d'origine et à une baisse des métabolites, sans qu'il y ait de changement dans la liaison covalente hépatique (Cheever et coll., 1990).

Il est impossible de déterminer la pertinence pour l'humain de ces types de tumeurs en l'absence de données sur les événements clés ultérieurs dans le mode d'action des tumeurs. En outre, les données épidémiologiques sont limitées et ne portent pas spécifiquement sur le

1,2-DCA, d'où l'impossibilité de déterminer si les tumeurs observées chez les rongeurs surviendraient également chez les humains.

On a recueilli très peu de données sur lesquelles on pourrait fonder des hypothèses quant aux modes d'action possibles des effets pertinents du 1,2-DCA autres que le cancer. On a observé une inhibition de l'incorporation de [³H]thymidine dans le rein des souris mâles suivant une exposition aiguë au 1,2-DCA; cependant, on n'a pas pu déterminer si ce phénomène était dû à des lésions de l'ADN ou à une cytotoxicité (Hellman et Brandt, 1986).

10.0 Classification et évaluation

Le Centre international de recherche sur le cancer (CIRC, 1987, 1999) a classé le 1,2-DCA dans le groupe 2B des substances peut-être cancérigènes pour l'humain du fait que les preuves de cancérigénicité étaient insuffisantes chez l'humain, mais suffisantes chez les animaux de laboratoire. Le 1,2-DCA a également été classé comme un agent probablement cancérigène pour l'humain (groupe B2) par l'U.S. EPA (2009c), en raison de preuves suffisantes chez l'animal mais inadéquates ou absentes chez l'humain.

Ces classifications sont fondées sur une incidence accrue de tumeurs résultant d'une exposition orale dans les organes suivants : poumon (souris), glande mammaire (souris et rats), pré-estomac (rats mâles), angiosarcomes (rats mâles), utérus (souris) et peau (rats); elles sont également fondées sur une augmentation non significative des tumeurs du foie (souris mâles), qui sont survenues à des taux dépassant ceux des témoins historiques. On a également obtenu des résultats positifs dans les études de génotoxicité aussi bien *in vitro* qu'*in vivo*. Chez l'humain, les études épidémiologiques existantes établissant une association avec l'exposition à du 1,2-DCA sont limitées, et aucune ne traite spécifiquement du 1,2-DCA, étant donné que les travailleurs ou les populations ont également été exposés simultanément à d'autres substances chimiques. Pour ces raisons, les études épidémiologiques n'ont pas permis de conclure à un excès de cas de cancers liés au 1,2-DCA.

On a également étudié les effets non néoplasiques du 1,2-DCA chez les animaux de laboratoire; les résultats différaient selon qu'il s'agissait d'études de courte et de longue durée. On a fréquemment observé des changements dans le poids du foie et des reins à la suite d'une exposition à court terme à du 1,2-DCA par voie orale et par inhalation. On a également constaté de légères lésions aux reins chez les souris mâles et les rats femelles qui avaient reçu du 1,2-DCA dans leur eau à boire, dans le cadre d'une étude de courte durée. Par conséquent, il semble que les lésions hépatiques constituent l'effet néfaste non cancérigène le plus important résultant de l'administration par voie orale de 1,2-DCA. Par contre, la plupart des études d'exposition chronique n'ont révélé aucune augmentation significative de tumeurs du rein ou du foie; les tumeurs ont plutôt été observées dans d'autres organes ou tissus, par exemple la glande mammaire, le poumon, la peau, le pré-estomac, le péritoine, l'utérus et l'appareil circulatoire des rats et/ou des souris.

Étant donné ces différences dans les effets de l'exposition, selon que celle-ci est subchronique ou chronique, et entre les organes cibles, on a tenu compte, dans la présente évaluation du risque, aussi bien des effets non carcinogènes que des effets carcinogènes. Les résultats de ces deux approches de l'évaluation du risque sont décrits aux sections 10.1 et 10.2, respectivement.

10.1 Évaluation du risque de cancer

Comme indiqué à la section 9.2.3, des tumeurs bénignes et malignes sont apparues chez les rats et les souris à la suite d'une exposition chronique par voie orale (NCI, 1978) et par inhalation (Nagano et coll., 2006), avec une certaine constance dans les types de tumeurs d'une espèce à l'autre et d'une voie d'exposition à l'autre. Les types de tumeurs présentant une hausse significative qui se retrouvaient peu importe l'espèce et peu importe la voie d'exposition étaient les tumeurs mammaires (chez les rats et souris femelles exposés par l'une ou l'autre des voies et chez les rats mâles exposés par inhalation) et les fibromes sous-cutanés (après inhalation chez les rats mâles et femelles et après gavage oral chez les rats mâles). En outre, on a observé chez les souris exposées par les deux voies des tumeurs hépatocellulaires (chez les femelles exposées par inhalation et chez les mâles exposés par gavage), des tumeurs endométriales (chez les femelles exposées par les deux voies) et des tumeurs bronchiolo-alvéolaires (chez les femelles exposées par les deux voies et chez les mâles exposés par voie orale). Les données sur le mode d'action du 1,2-DCA sont limitées aux enquêtes sur la toxicocinétique et la génotoxicité; par conséquent, on ne dispose pas de données suffisantes pour écarter la pertinence de ces types de tumeurs chez l'humain. Sur les deux études d'exposition chronique qui ont produit des tumeurs chez les rongeurs, l'étude menée par Nagano et coll. (2006) a exposé des animaux pendant une plus longue période et a maintenu avec constance les concentrations et les calendriers d'administration, ce qui justifie son choix comme étude clé pour l'évaluation du cancer. Étant donné que les animaux ont été exposés par inhalation dans cette étude, on a eu recours à un modèle PBPK pour effectuer une extrapolation des résultats à partir de l'exposition par inhalation à l'exposition par voie orale.

Pour l'évaluation de la relation dose-réponse, on a appliqué le modèle PBPK de Sweeney et coll. (2008) de manière à pouvoir estimer les concentrations pertinentes suivant une exposition orale à partir de l'étude par inhalation de Nagano et coll. (2006). L'évaluation se concentrait sur les rats, car ils semblent plus sensibles que les souris au 1,2-DCA. On s'est servi du modèle PBPK pour estimer la concentration journalière moyenne, sur toute la vie, du 1,2-DCA dans le sang de rats exposés par inhalation selon le schéma utilisé par Nagano et coll. (2006). On a utilisé la concentration sanguine comme mesure de la dose, car elle a présumément un lien plus étroit avec les tumeurs d'intérêt pour les chercheurs que les concentrations tissulaires pour l'un ou l'autre des compartiments qui composent le modèle PBPK. En outre, on a choisi la concentration sanguine du composé d'origine plutôt que les taux et les concentrations de métabolites hépatiques générés, car on n'a pas encore déterminé si la formation de tumeurs résulte d'un métabolite spécifique ou de plusieurs métabolites. Les métabolites conjugués générés par la voie glutathion étaient considérés comme des mesures potentielles pour cette évaluation du risque étant donné que ces métabolites ont été reconnus comme l'entité mutagène pour le 1,2-DCA. Toutefois, les données figurant dans la section 9.2.6 ont fait pencher le choix en faveur du composé d'origine. D'après des données révélant une hausse significative des tumeurs de la glande mammaire chez les rats lorsque le métabolisme était ralenti et qu'on était en présence de concentrations plus élevées du composé d'origine (Cheever et coll., 1990), il semble que le composé d'origine pourrait être l'entité la plus pertinente pour la modélisation PBPK. De plus, les rats présentaient des tumeurs mammaires en plus grand nombre que les souris, et les simulations PBPK pour l'étude clé indiquaient que les rats avaient subi des expositions internes plus fortes au composé d'origine, tandis que les souris avaient généré davantage de métabolites. Bien que l'on ne dispose pas de données adéquates pour déterminer de façon concluante que les concentrations sanguines du composé d'origine constituent la meilleure mesure de la dose, on a

privilegié cette approche car elle se révèle plus prudente que le recours à des estimations de métabolites générés.

Après avoir estimé la mesure de la dose interne pour chacune des concentrations dans l'étude de Nagano et coll. (2006), on a appliqué la méthode de la dose de référence (BMD) à l'aide du logiciel BMD5 Version 2.2 (U.S. EPA, 2011c). Comme indiqué dans la section 9.2.6, des données évoquent l'existence d'un mode d'action non mutagène pour certains types de tumeurs, mais les événements clés n'ont pas été précisés pour les modes d'action non mutagènes; par conséquent, il faut présumer la présence d'un mode d'action mutagène en attendant que des données supplémentaires soient recueillies, ce qui exige une dérivation des facteurs de pente du cancer à partir du modèle multi-étapes. On a établi que le paramètre le plus sensible était la présence combinée d'un adénome mammaire, d'un fibroadénome et d'un adénocarcinome chez les rats femelles; en raison de l'absence de données adéquates sur le mode d'action du 1,2-DCA qui permettraient d'écarter la pertinence des tumeurs mammaires pour l'humain, ce paramètre a été choisi comme effet critique pour l'évaluation de la relation dose-réponse. En appliquant le facteur de pente du cancer à partir du modèle multi-étapes pour toutes les tumeurs mammaires combinées, on a estimé que les mesures de doses internes associées à des niveaux de risque de 10^{-4} , 10^{-5} et 10^{-6} étaient de 0,002 7, 0,000 27 et 0,000 027 mg/L par jour, respectivement.

Pour extrapoler la dose externe chez l'humain à partir de la dose interne chez l'animal, on a examiné deux méthodes. La première consistait en une extrapolation visant à établir la dose externe chez le rat et à appliquer un ajustement allométrique à partir de l'équation $(0,35 \text{ kg}/70 \text{ kg})^{1/4}$, où 0,35 kg et 70 kg représentent les poids corporels par défaut du rat et de l'humain, respectivement (Santé Canada, 1994). Pour la deuxième méthode, on a fait appel à un modèle humain PBPK, comme indiqué dans la section 8.5. Les deux méthodes ont abouti à des valeurs semblables, la méthode PBPK étant légèrement plus conservatrice que la méthode de l'ajustement allométrique. Étant donné que l'application du modèle PBPK permet l'incorporation de la cinétique attendue du 1,2-DCA chez l'humain, tandis que l'ajustement allométrique permet de tenir compte, de façon générique, des différences cinétiques entre l'animal et l'humain qui ne sont pas propres à la substance chimique, on a privilégié la méthode PBPK comme base de l'évaluation. Le tableau 3 indique les doses externes pour l'humain selon les estimations établies à partir des deux approches.

Tableau 3 : Calcul de la dose externe à partir de scénarios différents pour les trois niveaux de risque estimés

Niveau de risque estimé	Mesure de la dose interne	Dose externe (méthode de l'ajustement allométrique)		Dose externe (méthode PBPK)
	Rat (mg/L par jour)	Rat (mg/kg p.c./jour)	Humain ^a (mg/kg p.c./jour)	Humain (mg/kg p.c./jour)
10^{-6}	0,000 027	0,002	0,0005	0,0003
10^{-5}	0,000 27	0,019	0,005	0,003
10^{-4}	0,002 7	0,187	0,05	0,03

^a Estimation établie à partir d'une méthode reposant sur un ajustement allométrique plutôt qu'à partir des données cinétiques propres au 1,2-DCA

En se basant sur la dose externe humaine ajustée selon les paramètres cinétiques, assortie du risque correspondant, on peut calculer une valeur basée sur la santé (VBS) pour le 1,2-DCA dans l'eau potable au moyen de la formule ci-dessous; le tableau 4 fournit les VBS

correspondant à chaque niveau de risque. Les VBS sont établies à l'aide de la méthode PBPK, mais la méthode de l'ajustement allométrique a également été incluse à des fins de comparaison.

$$\text{VBS} = \frac{\text{X mg/kg p.c./jour} \times 70 \text{ kg}}{4,2 \text{ L-éq/jour}}$$

où :

- X mg/kg p.c./jour est la dose associée au niveau de risque correspondant (voir tableau 3);
- 70 kg est le poids corporel moyen d'un adulte;
- 4,2 L-éq/jour est le volume quotidien d'eau consommé par un adulte, en tenant compte des diverses voies d'exposition, tel qu'identifié dans la section 5.6.4.

Tableau 4 : VBS pour trois différents niveaux de risque estimés

Niveau de risque estimé	VBS (mg/L)
10^{-6}	0,005
10^{-5}	0,05
10^{-4}	0,5

En résumé, les valeurs basées sur la santé pour les paramètres du cancer vont de 0,005 à 0,5 mg/L (5 à 500 µg/L), ce qui correspond à des niveaux de risque estimés de 10^{-6} à 10^{-4} chez l'humain.

Le mode d'action du composé d'origine a été utilisé pour estimer les doses correspondantes chez l'humain. Si on avait utilisé plutôt le taux de formation du métabolite hépatique, les limites correspondantes dans l'eau potable protégeraient moins la santé (c.-à-d. 1,3, 0,13 et 0,013 mg/L, respectivement, pour des risques d'exposition à vie de 10^{-4} , 10^{-5} et 10^{-6}).

10.2 Évaluation du risque d'effets autres que le cancer

En ce qui concerne les effets de l'exposition au 1,2-DCA autres que le cancer, il est possible de calculer un apport quotidien tolérable (AQT) en prenant en considération toutes les études disponibles et en choisissant l'effet critique constaté à la plus faible dose, ainsi qu'une dose (point de départ) à laquelle cet effet critique n'est pas observé ou se produirait à une fréquence relativement faible (p. ex. 10 %), puis en appliquant à cette dose un facteur d'incertitude afin de tenir compte des différences entre les conditions de l'étude et celles de l'exposition environnementale des êtres humains. Bien que la méthode reposant sur la AQT ne soit pas généralement employée lorsqu'il s'agit d'évaluer des substances chimiques considérées comme cancérogènes, cette méthode a été examinée dans le cas du 1,2-DCA en raison des effets nocifs constatés dans les études de courte durée.

L'étude la plus appropriée pour l'évaluation du risque d'effets autres que le cancer est l'étude de toxicité subchronique réalisée par le NTP (1991), car elle a été menée dans les règles de l'art et portait sur les voies d'exposition pertinentes, comme l'eau potable (plusieurs souches différentes de rats et une souche de souris étudiées) et le gavage par voie orale (une souche de

rats). On a analysé aussi bien les paramètres rénaux que les paramètres immunologiques pour évaluer la relation dose-réponse.

Dans l'étude du NTP (1991), on a relevé certains signes d'une progression d'effets nocifs sur le foie chez les rongeurs. Des augmentations significatives du poids relatif et absolu des reins ont été observées chez la plupart des femelles exposées de toutes les souches et espèces et chez bon nombre des groupes de mâles exposés, en particulier ceux recevant les doses les plus élevées. En outre, on a constaté une élévation de l'azote uréique du sang – pouvant indiquer une filtration glomérulaire accrue, mais pouvant également être influencée par la déshydratation et d'autres facteurs (Schnellmann, 2008) – chez les rats mâles (aucune analyse biochimique n'a été effectuée chez les femelles ou chez les souris); mais cette hausse n'était toutefois pas constante et n'a pas persisté au-delà du jour 45 de l'étude. Enfin, on a noté une régénération tubulaire rénale chez les rats mâles et femelles et chez les souris dans toutes les études par ingestion d'eau. Bien que les chercheurs aient affirmé que ces effets n'étaient pas reliés à la dose (données non présentées) dans le cas de la plupart des souches, et que le NTP (1991) ait déclaré que [traduction] « des lésions régénératives du rein du rat sont fréquemment observées et sont associées à une néphropathie progressive chronique, qui survient chez la plupart des souches de rats albinos », ce paramètre a été pris en considération pour l'évaluation de la relation dose-réponse étant donné qu'on avait observé des hausses liées à la dose de la régénération tubulaire chez les rats F344 femelles et chez les souris B6C3F1 mâles. Vu qu'aucun rongeur n'avait été sacrifié avant la fin de l'étude, on ne connaît pas les types de lésions qui auraient pu précéder la régénération. Les souris B6C3F1 mâles affichaient, en présence de la dose la plus forte, des hausses significatives d'autres lésions rénales, notamment une caryomégalie, une dilatation, des cylindres de protéines et une minéralisation.

Bien que moins fréquents dans l'ensemble de l'étude du NTP (1991) que les effets sur le rein, les effets immunologiques indésirables étaient suffisamment importants pour être pris en considération dans l'évaluation de la relation dose-réponse. L'exposition au 1,2-DCA n'avait pas d'effet sur le poids absolu ou relatif du thymus, mais une baisse significative des leucocytes a été observée aux doses supérieures dans les études par ingestion d'eau au jour 3 (rats F344) et aux jours 7 et 45 (rats Sprague-Dawley); de plus, les rats F344 mâles et femelles ayant reçu la dose supérieure par gavage ont présenté une nécrose du thymus à des taux significativement supérieurs. D'autres éléments viennent appuyer l'immunotoxicité possible du 1,2-DCA, par exemple une baisse du nombre de leucocytes et de l'immunité humorale ou à médiation cellulaire chez les souris mâles (Munson et coll., 1982), ainsi qu'une activité bactéricide diminuée et une vulnérabilité accrue à la mortalité par pneumonie à streptocoque chez les souris femelles (Sherwood et coll., 1987).

On s'est servi de la méthode fondée sur la BMD pour calculer les points de départ de la régénération tubulaire et de la nécrose du thymus. Bien que l'étude déterminante ait permis d'établir des NOAEL, c'est la méthode de la BMD qui a servi à calculer un point de départ, car la valeur est calculée à partir des données tirées de l'ensemble de la courbe dose-réponse pour l'effet critique, plutôt que d'un groupe de dose unique à la NOAEL (PISSC, 1994). On a suggéré une limite de confiance inférieure de la dose de référence (BMDL) comme substitut approprié de la NOAEL (Crump, 1984). Plus précisément, on a considéré qu'une BMDL appropriée est une estimation de la limite inférieure de l'intervalle de confiance à 95 % de la dose correspondant à un niveau de risque de 1 % à 10 % de plus que les niveaux de fond. Cette définition de la BMD comme étant la limite de confiance inférieure tient compte de la puissance statistique et de la qualité des données (PISSC, 1994). La BMD et sa limite inférieure de l'intervalle de confiance à 95 % correspondant à une augmentation de 10 % du risque excédentaire ont été calculées pour

chacun des effets indésirables au moyen du logiciel de l'U.S. EPA pour la BMD (U.S. EPA, 2011c). La BMD₁₀, la BMDL₁₀, le modèle choisi et le degré d'acceptabilité de la validité d'ajustement pour chaque paramètre sont présentés au tableau 5. On s'est servi, comme point de départ de l'évaluation du risque d'effets autres que le cancer, de la valeur la plus prudente, soit la BMDL₁₀ de 78 mg/kg p.c./jour associée à une régénération tubulaire rénale chez les rats F344 femelles exposés par ingestion d'eau.

Tableau 5 : Résultats de l'analyse fondée sur la BMD

Paramètre	Sexe, souche, espèce (voie d'administration)	Modèle présentant le meilleur ajustement	Valeur <i>p</i>	BMD ₁₀ (mg/kg p.c./jour)	BMDL ₁₀ (mg/kg p.c./jour)
Régénération tubulaire rénale	Rats F344 femelles (ingestion d'eau)	Weibull	0,8273	142	78
	Souris B6C3F1 mâles (ingestion d'eau)	Linéaire quantique	0,967	212	146
Nécrose du thymus	Rats F344 femelles (gavage)	Log-logistique et Weibull	1	268 ^a	135 ^a
	Rats F344 mâles (gavage)	Log-logistique	1	217	140

^a Les valeurs fournies sont des moyennes du modèle log-logistique et du modèle Weibull car les données sont ajustées aussi bien à un modèle qu'à l'autre.

On ne dispose pas d'une base de données globale complète pour le 1,2-DCA. Les études sur le 1,2-DCA avec exposition par inhalation sont plus nombreuses que les études faisant appel à la voie orale, notamment l'ingestion d'eau. Toutefois, ceci ne constitue pas une limite importante de la base de données, car il est possible, grâce au modèle PBPK, d'effectuer des extrapolations de l'exposition par inhalation à l'exposition par voie orale. Les rats et les souris ont été exposés au 1,2-DCA pendant 2 ans dans un seul des essais biologiques sur la durée de la vie (exposition par inhalation), alors que dans les autres essais de longue durée (par voie orale et par inhalation), les animaux de laboratoire n'ont été exposés que pendant 78 semaines ou moins. La base de données sur les études de toxicité pour le développement et la reproduction était limitée. Une étude multigénérationnelle (modifiée) par ingestion d'eau n'a été menée que chez les souris et, dans le cas des rats, une étude monogénérationnelle n'a exposé les animaux que par inhalation. La plupart des études de toxicité pour le développement ont fait appel à une exposition par inhalation chez les rats aussi bien que chez les lapins, et une seule étude de toxicité pour le développement avec exposition par ingestion d'eau n'a porté que sur des rats. En outre, bon nombre de ces études de toxicité pour le développement ont fait appel à des doses qui causaient une toxicité maternelle significative se traduisant par une mortalité maternelle, ce qui signifie que les doses choisies étaient trop élevées. Un facteur d'incertitude additionnel de 10 a été utilisé pour tenir compte d'une base de données incomplète.

L'AQT pour le 1,2-DCA se calcule comme suit :

$$\begin{aligned} \text{AQT} &= \frac{78 \text{ mg/kg p.c./jour}}{1000} \\ &= 0,078 \text{ mg/kg p.c./jour} \end{aligned}$$

où :

- 78 mg/kg p.c./jour est la BMDL₁₀ pour la régénération tubulaire rénale chez les rats F344 femelles exposés par ingestion d'eau dans le cadre de l'étude du NTP (1991) (tel que calculé plus haut);
- 1000 est le facteur d'incertitude : ×10 pour la variabilité inter-espèce, ×10 pour la variabilité intra-espèce, et ×10 pour les lacunes de la base de données pour tenir compte des données incomplètes pour la reproduction et le développement, et pour l'extrapolation à partir d'une étude de toxicité subchronique (Ritter et coll., 2007).

À l'aide cet AQT, on a calculé la VBS pour le 1,2-DCA dans l'eau potable en ce qui concerne les effets autres que le cancer. Le calcul est le suivant :

$$\begin{aligned} \text{VBS} &= \frac{0,078 \text{ mg/kg p.c. par jour} \times 70 \text{ kg} \times 0,20}{4,2 \text{ L-éq/jour}} \\ &= 0,26 \text{ mg/L (260 } \mu\text{g/L)} \end{aligned}$$

où :

- 0,078 mg/kg p.c./jour est l'AQT, telle que calculée plus haut;
- 70 kg est le poids corporel moyen d'un adulte;
- 0,20 est le facteur d'attribution par défaut pour l'eau potable; il est été utilisé comme valeur seuil, étant donné que l'eau potable n'est pas une source importante d'exposition au 1,2-DCA, et que des données indiquent la présence importante du 1,2-DCA dans un des autres milieux (c.-à-d. l'air; Krishnan et Carrier, 2013) ; et
- 4,2 L-éq/jour est la contribution de l'eau potable à l'exposition quotidienne totale d'un adulte, en tenant compte des diverses voies d'exposition (voir la section 5.6.4).

10.3 Comparaison des évaluations de risque de cancer et d'effets autres que le cancer

La concentration de 1,2-DCA dans l'eau potable associée à un excès de risque pendant la vie entière de tumeurs mammaires (combinées) de 10^{-6} a été établie à 0,005 mg/L pour l'exposition pendant la vie entière. La VBS pour les risques autres que le cancer a été calculée à 0,26 mg/L. Comme l'évaluation du risque de cancer a donné une valeur plus prudente, pour le 1,2-DCA dans l'eau potable, que l'évaluation du risque d'effets autres que le cancer, on considère que l'évaluation du risque de cancer est le facteur le plus approprié pour fixer la CMA dans l'eau potable. En fonction d'un excès de risque de cancer estimé pour la vie entière de 10^{-6} , une CMA de 0,005 mg/L (5 µg/L) pour le 1,2-DCA permettrait d'assurer une protection contre le cancer et les effets autres que le cancer.

10.4 Considérations internationales

Dans les évaluations du risque menées par diverses agences (U.S. EPA, CIRC, OMS, California EPA et National Health and Medical Research Council of Australia), l'angiosarcome chez les rats mâles mis en évidence dans l'étude du NCI (1978) a été choisi comme base pour les estimations du risque de cancer. Toutefois, on a relevé bon nombre de lacunes dans cette étude par gavage, notamment la durée de l'étude (moins de 2 ans), de faibles taux de survie et des problèmes liés aux doses.

Le Maximum Contaminant Level (MCL) fixé pour le 1,2-DCA par l'U.S. EPA est actuellement de 0,005 mg/L (5 µg/L), en fonction de la faisabilité analytique (U.S. EPA, 1987a). Dans un document du Federal Register de 2010 qui annonçait la révision des normes actuellement applicables à l'eau potable, l'U.S. EPA a décidé à l'époque de ne pas réviser le MCL (U.S. EPA, 2010). Toutefois, cet organisme envisage actuellement de réglementer le 1,2-DCA de même que 15 autres COV dont on sait ou dont on soupçonne qu'ils causent le cancer comme groupe de substances, en vertu de la nouvelle stratégie sur l'eau potable (U.S. EPA, 2011d). Ce groupe de COV sera le premier groupe de contaminants dont traitera cette nouvelle stratégie. Il est à noter que le 1,2-DCA ne fait pas partie de la Liste 3 des contaminants candidats de l'U.S. EPA (2011b). L'U.S. EPA (2009c) a classé le 1,2-DCA comme agent cancérigène probable pour l'humain (classe B2). Cet organisme a calculé un facteur de pente de $0,091 \text{ (mg/kg p.c./jour)}^{-1}$ pour le risque de cancer associé à l'exposition au 1,2-DCA (U.S. EPA, 1991c) à partir du taux d'incidence de l'angiosarcome chez les rats mâles (NCI, 1978) en se servant d'une méthode multi-étapes linéaire avec analyse du délai avant la mortalité.

Pour sa part, l'Organisation mondiale de la Santé (OMS, 2003) a fixé, pour l'eau potable, une directive de 0,03 mg/L (ou 30 µg/L) à partir de l'étude du NCI (1978) menée sur une période de 78 semaines, en appliquant un modèle multi-étapes linéaire fondé sur le taux d'incidence de l'angiosarcome chez les rats mâles. Cette valeur recommandée est associée à une limite supérieure d'excès de risque de cancer pendant la vie entière de 10^{-5} .

Le Department of Health Services de la Californie a fixé la MCL pour le 1,2-DCA à 0,5 µg/L (CDHS, 2005). Par ailleurs, la California Environmental Protection Agency a établi un objectif de santé publique pour le 1,2-DCA qui est de 0,0004 mg/L (0,4 µg/L) dans l'eau potable (OEHHA, 1999). Cet objectif se fonde sur l'observation d'un taux accru d'angiosarcome chez les rats mâles (à partir de l'étude d'exposition par gavage de longue durée, menée par le NCI, 1978), sur une valeur de puissance du cancer estimative de $0,047 \text{ (mg/kg p.c./jour)}^{-1}$ et sur un excès de risque de cancer individuel théorique *de minimis* de 10^{-6} .

Du côté de l'Australie, la limite recommandée pour le 1,2-DCA dans l'eau potable est de 0,003 mg/L (NHMRC, 2004), qui est fondée sur le calcul effectué par l'OMS (2003) pour l'excès de risque; toutefois, l'Australie a adopté une valeur plus prudente pour la limite supérieure de l'excès de risque de cancer pendant la vie entière, qui est de 10^{-6} plutôt que de 10^{-5} tel qu'établi par l'OMS (2003).

11.0 Justification

Le 1,2-DCA n'est plus produit au Canada, mais il peut y être importé pour utilisation. L'analyse de ses propriétés physicochimiques ainsi que les résultats des tests de laboratoire ont révélé que le 1,2-DCA est très volatil et que, par conséquent, il s'évaporerait assez rapidement des eaux de surface. Cependant, il pourrait en être différent pour les eaux souterraines, dans lesquelles le 1,2-DCA pourrait persister plus longtemps. Étant donné qu'il s'agit d'un COV, on a également estimé son rôle dans une exposition par inhalation et une exposition cutanée lors du bain et de la douche, par une approche reposant sur une exposition multivoie.

Le 1,2-DCA est classé par Santé Canada et l'U.S. EPA comme un agent cancérigène probable pour l'humain, sur la base d'éléments probants insuffisants quant à sa cancérigénicité pour l'humain, mais suffisants quant à ses effets sur les animaux, tandis que le CIRC considère le 1,2-DCA comme un cancérigène possible pour l'humain (groupe 2B). Toutefois, la littérature semble indiquer que le cancer pourrait ne se développer qu'après une exposition à de fortes

concentrations qui satureraient l'une des voies métaboliques (voie du cytochrome P450), comme c'est le cas de substances chimiques semblables, par exemple le dichlorométhane. En conséquence, pour le calcul de la CMA, on a utilisé aussi bien les paramètres liés au cancer que ceux liés à d'autres effets.

Plusieurs études chez l'animal ont révélé une association entre l'exposition au 1,2-DCA et une incidence accrue de divers types de tumeurs (tumeurs bénignes et malignes chez le rat ou la souris : glande mammaire, poumon, utérus, péritoine, foie, peau et appareil circulatoire) aussi bien au siège d'application qu'à des sièges éloignés. En outre, il a été établi, à la lumière des études *in vitro* et *in vivo* disponibles, que le 1,2-DCA est génotoxique, ce qui permet de conclure que le 1,2-DCA est un cancérigène génotoxique possible. Bien qu'il existe des études épidémiologiques sur l'association entre le 1,2-DCA et le cancer, toutes portaient sur des co-expositions avec d'autres substances chimiques.

Une valeur basée sur la santé applicable au 1,2-DCA dans l'eau potable de 0,005 mg/L (5 µg/L) peut être établie à partir de l'évaluation du risque de cancer. Cette évaluation suppose un excès de risque de cancer *de minimis* de 10^{-6} , qui est considéré comme essentiellement négligeable. Parmi les effets autres que le cancer, ce sont les changements histopathologiques (régénération tubulaire) dans les reins des rats femelles qui constituent le paramètre le plus sensible. À partir de l'évaluation du risque d'effets autres que le cancer, on peut calculer une valeur basée sur la santé de 0,26 mg/L (260 µg/L) pour le 1,2-DCA dans l'eau potable. La plus basse des deux VBS calculées (0,005 mg/L) est choisie à titre de CMA, car elle assure une protection aussi bien pour le cancer que pour les effets autres que le cancer.

Par conséquent, une CMA de 0,005 mg/L (5 µg/L) est établie pour le 1,2-DCA à la lumière des considérations suivantes :

- Cette valeur se situe dans la plage considérée comme présentant un risque « essentiellement négligeable »;
- La CMA peut être mesurée par les méthodes analytiques courantes et est atteignable par les techniques de traitement de l'eau aux échelles municipale et résidentielle;
- Il existe un certain nombre de dispositifs résidentiels de traitement de l'eau qui peuvent abaisser la concentration du 1,2-DCA dans l'eau potable à 5 µg/L ou moins.

Santé Canada continuera, dans le cadre de son processus continu de révision des recommandations, de suivre les nouvelles recherches dans ce domaine et recommandera toute modification jugée appropriée.

12.0 Bibliographie

ACFPC (2005). Réduction des émissions 14 : inventaire des émissions en 2005. Association canadienne des fabricants de produits chimiques, Ottawa, Ontario, 83 p.

ACFPC (2007). Réduction des émissions 17 : inventaire des émissions en 2007. Association canadienne des fabricants de produits chimiques, Ottawa, Ontario, 75 p. Disponible à : www.chimiecanadienne.ca/LinkClick.aspx?fileticket=C7IaL6OpcBk%3d&tabid=185

Adams, J.Q. et Clark, R.M. (1991). Evaluating the costs of packed-tower aeration and GAC for controlling selected organics. *J. Am. Water Works Assoc.*, 83(1): 49–57.

AEC (1989). Sediment analysis of the North Saskatchewan River downstream of the Dow Chemical Fort Saskatchewan plant. Données non publiées de l'Alberta Environmental Centre, Vegreville, Alberta [cité dans *Environnement Canada et Santé Canada*, 1994].

AEC (1992). Final effluent analysis of Dow Chemical, Fort Saskatchewan, Alberta plant. Données non publiées de l'Alberta Environmental Centre, Vegreville, Alberta [cité dans Environnement Canada et Santé Canada, 1994].

Agence canadienne d'inspection des aliments (2007). Communication personnelle de H. Bietlot, Résidus chimiques, Ottawa, Ontario.

Alberta Environment (2011). Communication personnelle de D. Reid, Provincial Programs Section, Regional Integration Branch, Environmental Operations Division.

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.

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

Armstrong, M.J. et Galloway, S.M. (1993). Micronuclei induced in peripheral blood of E mu-PIM-1 transgenic mice by chronic oral treatment with 2-acetylaminofluorene or benzene but not with diethyl-nitrosamine or 1,2-dichloroethane. *Mutat. Res.*, 302(1): 61–70.

Arnts, R.R., Seila, R.L. et Bufalini, J.J. (1989). Determination of room temperature OH rate constants for acetylene, ethylene dichloride, ethylene dibromide, *p*-dichlorobenzene, and carbon disulfide. *J. Air Pollut. Control Assoc.*, 39: 453–460.

ATSDR (2001). Toxicological profile for 1,2-dichloroethane. Agency for Toxic Substances and Disease Registry, Public Health Service, U.S. Department of Health and Human Services, Atlanta, Georgia. Disponible à : www.atsdr.cdc.gov/toxprofiles/tp38.pdf

Austin, S.G. et Schnatter, A.R. (1983a). A cohort mortality study of petrochemical workers. *J. Occup. Med.* 25(4): 304-312.

Austin, S.G. et Schnatter, A.R. (1983b). A case-control study of chemical exposures and brain tumors in petrochemical workers. *J. Occup. Med.*, 25: 313–320.

AWWA (1991). Organics Contaminant Control Committee report: Existing VOC treatment installations; design, operation and cost. Water Quality Division, American Water Works Association, Denver, Colorado (Rapport n° 0033986).

Baertsch, A., Lutz, W.K. et Schlatter, C. (1991). Effect of inhalation exposure regimen on DNA binding potency of 1,2-dichloroethane in the rat. *Arch. Toxicol.*, 65: 169–176.

Ballering, L.A., Nivard, M.J. et Vogel, E.W. (1993). Characterization of the genotoxic action of three structurally related 1,2-dihaloalkanes in *Drosophila melanogaster*. *Mutat. Res.*, 285(2): 209–217.

Ballering, L.A., Nivard, M.J. et Vogel, E.W. (1994). Mutation spectra of 1,2-dibromoethane, 1,2-dichloroethane and 1-bromo-2-chloroethane in excision repair proficient and repair deficient strains of *Drosophila melanogaster*. *Carcinogenesis*, 15(5): 869–875.

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.

Benson, L.O. et Teta, M.J. (1993). Mortality due to pancreatic and lymphopietic cancers in chlorohydrin production workers. *Br. J. Ind. Med.*, 50(8): 710–716.

Bonnet, P., Francin, J.-M., Gradiski, D., Raoult, G. et Zissu, D. (1980). Détermination de la concentration léthale₅₀ des principaux hydrocarbures aliphatiques chlorés chez le rat. *Arch. Mal. Prof.*, 41(6–7): 317–321.

- Bosma, T.N.P., Van Aalst-van Leeuwen, M.A., Gerritse, J. et van Heiningen, E. (1998). Intrinsic dechlorination of 1,2-dichloroethane at an industrial site. Dans : Wickramanayake, G.B. et Hincee, R.E. (éditeurs). Natural attenuation: Chlorinated and recalcitrant compounds. Columbus, Ohio: Battelle Press, pages 7-11. (cité dans ATSDR, 2001)
- Bove, F.J. (1996). Public drinking water contamination and birthweight, prematurity, fetal deaths, and birth defects. *Toxicol. Ind. Health*, 12(2): 255–266.
- 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.
- Bowler, R.M., Gysens, S. et Hartney, C. (2003). Neuropsychological effects of ethylene dichloride exposure. *Neurotoxicology*, 24: 553–562.
- Brem, H., Stein, A.B. et Rosenkranz, H.S. (1974). The mutagenicity and DNA-modifying effect of haloalkanes. *Cancer Res.*, 34: 2576–2579.
- Buijs, W., Van der Gen, A., Mohn, G.R. et Breimer, D.D. (1984). The direct mutagenic activity of alpha, omega-dihalogenoalkanes in *Salmonella typhimurium*. Strong correlation between chemical properties and mutagenic activity. *Mutat. Res.*, 141: 11–14.
- Capel, P.D. et Larson S.J. (1995). A chemodynamic approach for estimating losses of target organic chemicals from water during sample holding time. *Chemosphere* 30:1097-1107 (cité dans ASTDR, 2001).
- Capital Regional District (2010). Water quality data tables of Greater Victoria's drinking water quality. Victoria, British Columbia. Disponible à : www.crd.bc.ca/water/waterquality
- Castro, K. et Zander, A.K. (1995). Membrane air-stripping: effects of pretreatment. *J. Am. Water Works Assoc.*, 87(3):50–61.
- CCN (2014). Répertoire des organismes de certification de produits et de services accrédités. Conseil canadien des normes, Ottawa, Ontario. Disponible à : www.scc.ca/fr/accreditation/product-and-service-certification/directory-of-accredited-clients
- CDHS (2005). Status of MCL reviews in response to PHGs. March 2005 update. California Department of Health Services, Sacramento, California. Révisé le 22 mars 2004 [cité dans OEHHA, 2005].
- Centre du commerce international (2010). Trade Map – Canada, Recherche et analyse des marchés, Centre du commerce international, Genève. Disponible à : www.trademap.org/canada/Index.aspx
- Cheever, K., Cholakis, J.M., El-Hawari, M., Kovatch, R.M. et Weisburger, E.K. (1990). Ethylene dichloride. The influence of disulfiram or ethanol on oncogenicity, metabolism, and DNA covalent binding in rats. *Fundam. Appl. Toxicol.*, 14: 243–261.
- Cheh, A.M., Hooper, A.B., Skochdopole, J., Henke, C.A. et McKinnell, R.G. (1980). A comparison of the ability of frog and rat S-9 to activate promutagens in the Ames test. *Environ. Mol. Mutagen.*, 2: 487–508.
- Chemical Marketing Reporter (1992). Chemical profile: Ethylene dichloride. *Chem. Market. Report.*, 241(19): 42.
- Cheng, T.J., Chou, P.Y., Huang, M.L., Du, C.L., Wong, R.H. et Chen, P.C. (2000). Increased lymphocyte sister chromatid exchange frequency in workers with exposure to low level of ethylene dichloride. *Mutat. Res.*, 470: 109–114.
- Chroust, K., Jowett, T., Farid-Wajidi, M.F., Huang, J.H., Ryskova, M., Wolf, R. et Holoubek, I. (2001). Activation or detoxification of mutagenic and carcinogenic compounds in transgenic *Drosophila* expressing human glutathione S-transferase. *Mutat. Res.*, 498(1–2): 169–179.

- Chroust, K., Pavlova, M., Prokop, Z., Mendel, J., Bozkova, K., Kubat, Z., Zajickova, V. et Damborsky, J. (2007). Quantitative structure–activity relationships for toxicity and genotoxicity of halogenated aliphatic compounds: Wing spot test of *Drosophila melanogaster*. *Chemosphere*, 67(1): 152–159.
- Cohen, S.M. et Arnold, L.L. (2011). Chemical carcinogenesis. *Toxicol. Sci.*, 120(Suppl. 1): S76–S92.
- CIS (2004a). CPI product profiles: Ethylene dichloride. Camford Information Services Inc., Toronto.
- CIS (2004b). CPI product profiles: Vinyl chloride. Camford Information Services Inc., Toronto.
- Crebelli, R., Carere, A., Leopardi, P., Conti, L., Fassio, F., Raiteri, F., Barone, D., Ciliutti, P. et Vericat, J.A. (1999). Evaluation of 10 aliphatic halogenated hydrocarbons in the mouse bone marrow micronucleus test. *Mutagenesis*, 14(2): 207–215.
- Crespi, C.L., Seixas, G.M., Turner, T.R., Ryan, C.G. et Penman, B.W. (1985). Mutagenicity of 1,2-dichloroethane and 1,2-dibromoethane in two human lymphoblastoid cell lines. *Mutat. Res.*, 142: 133–140.
- Crittenden, J.C., Cortright, R.D., Rick, B., Tang, S. et Perram, D. (1988). Using GAC to remove VOCs from air-stripper off-gas. *J. Am. Water Works Assoc.*, 80(5): 73–84.
- Crittenden, J.C., Trussell, R.R., Hand, D.W., Howe, K.J. et Tchobanoglous, G. (2005). *Water treatment: Principles and design*. 2^{ème} édition. John Wiley & Sons, Inc.
- 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(4): 347–354.
- Crump, K.S. (1984). A new method for determining allowable daily intakes. *Fundam. Appl. Toxicol.*, 4: 854–871.
- 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.
- D’Souza, R., Francis, W.R. et Andersen, M.E. (1988). Physiological model for tissue glutathione depletion and increased resynthesis after ethylene dichloride exposure. *J. Pharmacol. Exp. Ther.*, 245(2): 563–568.
- D’Souza, R., Francis, W.R., Bruce, R.D. et Andersen, M.E. (1987). Physiologically based pharmacokinetic model for ethylene dichloride and its application in risk assessment. Dans : *Pharmacokinetics in risk assessment: Drinking water and health*. Vol. 8. National Research Council, Washington, DC. p. 286–301.
- Daft, J.L. (1989). Determination of fumigants and related chemicals in fatty and non fatty foods. *J. Agric. Food Chem.*, 37: 560–564.
- Daft, J.L. (1991). Fumigants and related chemicals in food: Review of residue findings, contamination sources, and analytical methods. *Sci. Total Environ.*, 100: 501–518.
- Daniel, F.B., Robinson, M., Olson, G.R., York, R.G. et Condie, L.W. (1994). Ten and ninety-day toxicity studies of 1,2-dichloroethane in Sprague-Dawley rats. *Drug Chem. Toxicol.*, 17(4): 463–477.
- Dilling, W.L. (1977). Interphase transfer process: II. Evaporation rates of chloromethanes, ethanes, ethylenes, propanes, and propylenes from dilute aqueous solutions: Comparison with theoretical predictions. *Environ. Sci. Technol.*, 11: 405–409.
- Dilling, W.L., Tefertiller, N.B. et Kallos, G.J. (1975). Evaporation rates and reactivities of methylene chloride, chloroform, 1,1,1-trichloroethane, trichloroethylene, tetrachloroethylene, and other chlorinated compounds in dilute aqueous solutions. *Environ. Sci. Technol.*, 9: 833–838.

- Doherty, A.T., Ellard, S., Parry, 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(3): 247–274.
- Dow Chemical Canada Inc. (2006). Future remains positive for Dow Chemical Canada. News Centre, Dow Chemical Canada Inc., 31 août.
- Dow Chemical Canada Inc. (2007). Environmental performance agreement respecting the management of 1,2-dichloroethane (ethylene dichloride). Rapport final. Soumis à Environnement Canada par Dow Chemical Canada Inc., 15 décembre. 21 p. (EDC EPA 2002-2007). Disponible à : www.dow.com/PublishedLiterature/dh_016b/0901b8038016b849.pdf?filepath=facilities/pdfs/noreg/722-00095.pdf&fromPage=GetDoc
- Dow Chemical Inc. (2007). Product safety assessment: Vinyl chloride monomer. Révisé le 12 janvier 2007. Disponible à : www.dow.com/productsafety/finder/vcm.htm
- Dyksen, J.E. (2005). Aeration and air stripping. Dans : *Water treatment plant design*. 4^{ème} édition. American Water Works Association; McGraw Hill.
- Dyksen, J.E., Hess, A.F. et Hildebrand, D.J. (1984). Interpreting packed column pilot test data for VOC removal. *Proceedings of the 1984 American Water Works Association Annual Conference*, Juin. p. 645–664.
- Dzombak, D.A., Roy, B.S. et Fang, H.J. (1993). Air stripper design and costing computer program. *J. Am. Water Works Assoc.*, 85(10): 63–72.
- Ellington, J.J., Stancil, F.E., Payne, W.D. et Trusty, C.D. (1988). Measurement of hydrolysis rate constants for evaluation of hazardous waste land disposal. Vol. III. Data on 70 chemicals. U.S. Environmental Protection Agency, Athens, Georgia. (EPA/600/3-88/028).
- Environ (2004). Application of a PBPK model for cancer and noncancer risk assessment of 1,2-dichloroethane. Phase 1: Evaluation of issues related to the use of a PBPK model for DCA. n° de référence 2W2E59, QT-DC-030000387 [cité dans Sweeney et coll., 2008; Nong, 2012].
- Environnement Canada (1992). Données non publiées de T. Dann, Pollution Measurement Division, Environmental Technology Centre, Environment Canada, Ottawa, Ontario [cité dans Environnement Canada et Santé Canada, 1994].
- Environnement Canada (2006). Options stratégiques pour la gestion des substances toxiques, 1-2 dichloroéthane. Environnement Canada, Gatineau, Québec.
- Environnement Canada (2007). Communication personnelle de T. Dann, Division de l'analyse et de la qualité de l'air, Centre de technologie environnementale, Environnement Canada, Ottawa, Ontario, juillet.
- Environnement Canada et Santé Canada (1994). Loi canadienne sur la protection de l'environnement. Liste des substances d'intérêt prioritaire, rapport d'évaluation : 1,2-dichloroéthane. Gouvernement du Canada, Ottawa, Ontario. Disponible à : http://www.hc-sc.gc.ca/ewh-semt/alt_formats/hecs-sesc/pdf/pubs/contaminants/ps11-lsp1/1_2_dichloroethane/1_2_dichloroethane-fra.pdf
- ESE (1984). Technologies and costs for the removal of volatile organic chemicals from potable water supply (draft). Environmental Science and Engineering, Inc. (n° de l'ESE 84-912-0300).
- Fellin, P., Barnett, S.E. et Tran, Q.A. (1992). Results of a national pilot survey of airborne volatile organic compounds in Canadian residences. Vol. 1. Préparé par Concord Environmental Corporation pour Santé et Bien-être social Canada, Ottawa, Ontario.
- Frasch, H.F. et Barbero, A.M. (2009). A paired comparison between human skin and hairless guinea pig skin *in vitro* permeability and lag time measurements for 6 industrial chemicals. *Cutan. Ocul. Toxicol.*, 28(3): 107–113.

- Fronk, C. et Lykins, B.W. (1998). Removal of chlorinated and brominated alkanes from drinking water using reverse osmosis. *Aqua (Oxford)*, 47(4): 183–195.
- Gargas, M.L., Andersen, M.E. et Clewell, H.J., III (1986b). A physiologically based simulation approach for determining metabolic constants from gas uptake data. *Toxicol. Appl. Pharmacol.*, 86: 341–352.
- Gargas, M.L., Clewell, H.J., III et Andersen, M.E. (1986a). Metabolism of inhaled dihalomethane *in vivo*: Differentiation of kinetic constants for two independent pathways. *Toxicol. Appl. Pharmacol.*, 82: 211–223.
- Giri, A.K. et Que-Hee, S.S. (1988). *In vivo* sister chromatid exchange induced by 1,2-dichloroethane on bone marrow cells of mice. *Environ. Mol. Mutagen.*, 12: 331–334.
- Gocke, E., Wild, D., Eckhardt, K. et King, M.T. (1983). Mutagenicity studies with the mouse spot test. *Mutat. Res.*, 117: 201–212.
- Golder Associates (1987). Testing of specific compounds in soils in background in urban area: Port Credit and Oakville/Burlington, Ontario. Golder Associates, Mississauga, Ontario (Document de travail pour Shell Canada ltée et Texaco Canada ltée).
- Goldstein, R.S., Tarloff, J.B. et Hook, J.B. (1988). Age-related nephropathy in laboratory rats. *Fed. Am. Soc. Exp. Biol. J.*, 2: 2241–2251 [cité dans NTP, 1991].
- Government of the Northwest Territories (2011). Communication personnelle avec D. Fleming, Department of Health & Social Services, Government of the Northwest Territories.
- Gradiski, D., Bonnet, P., Raoult, G. et Magadur, J.L. (1978). Toxicité aiguë comparée par inhalation des principaux solvants aliphatiques chlorés. *Arch. Mal. Prof.*, 39(4–5): 249–257.
- Greater Vancouver Regional District (2010). Quality control annual report. Vols. 1 and 2. Metro Vancouver, Burnaby, Colombie-Britannique. Disponible à : www.metrovancouver.org/services/water/qualitytreatment/Pages/default.aspx
- Guengerich, F.P., Kim, D.H. et Iwasaki, M. (1991). Role of human cytochrome P-450 IIE1 in the oxidation of many low molecular weight cancer suspects. *Chem. Res. Toxicol.*, 4(2): 168–179.
- Guengerich, F.P., Peterson, L.A., Cmarik, J.L., Koga, N. et Inskeep, P.B. (1987). Activation of dihaloalkanes by glutathione conjugation and formation of DNA adducts. *Environ. Health Perspect.*, 76: 15–18.
- Gwinn, M.R., Johns, D.O., Bateson, T.F. et Guyton, K.Z. (2011). A review of the genotoxicity of 1,2-dichloroethane (EDC). *Mutat. Res.*, 727: 42–53.
- Hager, D.G., Loven, C.G. et Giggi, C.L. (1987). Chemical oxidation destruction of organic contaminants in groundwater. Dans : Superfund '87. Proceedings of the 8th national conference, Washington, DC, November 16–18, 1987. Bennett, G. et Bennett, J. (éditeurs). The Hazardous Material Control Research Institute, p. 174–178.
- Hansen, J. (2000). Elevated risk for male breast cancer after occupational exposure to gasoline and vehicular combustion products. *Am. J. Ind. Med.*, 37: 349–352.
- Harrison, D.P., Valsaraj, K.T. et Wetzell, D.M. (1993). Air stripping of organics from groundwater. *Waste Manage.*, 13(5–7): 417–429.
- Hatch, G.G., Mamay, P.D., Ayer, M.L., Casto, B.C. et Nesnow, S. (1983). Chemical enhancement of viral transformation in Syrian hamster embryo cells by gaseous and volatile chlorinated methanes and ethanes. *Cancer Res.*, 43: 1945–1950.

- Heikes, D.L. et Hopper, M.L. (1986). Purge and trap method for determination of fumigants in whole grains, milled grain products, and intermediate grain-based foods. *J. Assoc. Off. Anal. Chem.*, 69(6): 990–996.
- Heikes, D.L., Jensen, S.R. et Fleming-Jones, M.E. (1995). Purge and trap extraction with GC-MS determination of volatile organic compounds in table-ready foods. *J. Agric. Food Chem.*, 43: 2869–2875.
- Hellman, B. et Brandt, I. (1986). Effects of carcinogenic halogenated aliphatic hydrocarbons on [³H]thymidine incorporation into various organs of the mouse: A comparison between 1,2-dibromoethane and 1,2-dichloroethane. *Mutat. Res.*, 163: 193–199.
- Henson, J.M., Yates, M.V., Cochran, J.W. et Shackelford, D.L. (1988). Microbial removal of halogenated methanes, ethanes, and ethylenes in an aerobic soil exposed to methane. *FEMS Microbiol. Lett.*, 53: 193–201.
- Héroux, M-E., Gauvin, D., Gilbert, N.L., Guay, M., Dupuis, G, Legris, M. et Lévesque, B. (2007). Housing characteristics and indoor concentrations of selected volatile organic compounds (VOCs) in Quebec City, Canada. *Indoor Built Environ*, 17(2): 128-137.
- Hess, A.F., Busch, P.L., Barnes, M.J. et Dyksen, J.E. (1981). GAC treatment designs and cost for controlling volatile organic compounds in ground water. Paper presented at the National American Chemical Society Meeting, Atlanta, Georgia, March 30 – April 3, 1981. Malcolm Pirnie, Inc., Paramus, New Jersey.
- Hill, J., Kollig, H.P., Paris, D.F., Wolfe, N.L. et Zepp, R.G. (1976). Dynamic behaviour of vinyl chloride in aquatic ecosystems. U.S. Environmental Protection Agency, Athens, Georgia (n° EPA/600/3-76/001).
- Hofmann, H.T., Birnsteil, H. et Jobst, P. (1971). [The inhalation toxicity of 1,1- and 1,2-dichloroethane.] *Arch. Toxikol.*, 27: 248–265 (en allemand). [cité dans U.S. EPA, 1985]
- Hogstedt, C., Rohlén, O., Berndtsson, B.S., Axelson, O. et Ehrenberg, L. (1979). A cohort study of mortality and cancer incidence in ethylene oxide production workers. *Br. J. Ind. Med.*, 36: 276–280.
- Holliger, C., Schraa, G. et Stam, A.J.M. (1990). Reductive dechlorination of 1,2-dichloroethane and chloroethane by cell suspensions of methanogenic bacterial. *Biodegradation*, 1: 253–261.
- Hooper, K., Gold, L.S. et Ames, B.N. (1980). The carcinogenic potency of ethylene dichloride in two animal bioassays: A comparison of inhalation and gavage studies. Dans : Ames, B., Infante, P. et Reitz, R. (éditeurs.). *Ethylene dichloride: A potential health risk? Banbury Report No. 5*. Cold Spring Harbor Laboratory, Cold Spring Harbor, New York, New York. p. 65–81.
- Hotchkiss, J.A., Andrus, A.K., Johnson, K.A., Krieger, S.M., Woolhiser, M.R. et Maurissen, J.P. (2010). Acute toxicologic and neurotoxic effects of inhaled 1,2-dichloroethane in adult Fischer 344 rats. *Food Chem. Toxicol.*, 48: 470–481.
- Hughes, K., Meek, M.E. et Caldwell, I. (1994). 1,2-Dichloroethane: Evaluation of risks to health from environmental exposure in Canada. *J. Environ. Sci. Health C, Environ. Carcinog. Ecotoxicol. Rev.*, 12(2): 293–303.
- CIRC (1987). Overall evaluations of carcinogenicity. An updating of IARC monographs volumes 1 to 42. Centre International de Recherche sur le Cancer. Lyon, France (IARC Monographs on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans, Suppl. 7).
- CIRC (1999). 1,2-Dichloroethane. Dans : Re-evaluation of some organic chemicals, hydrazine and hydrogen peroxide. Centre International de Recherche sur le Cancer. Lyon, France. p. 501–529 (IARC Monographs on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans, Vol. 71). Disponible à : <http://monographs.iarc.fr/ENG/Monographs/vol71/mono71-21.pdf>
- Igwe, O.J., Que Hee, S.S. et Wagner, W.D. (1986). Interaction between 1,2-dichloroethane and disulfiram. *Fundam. Appl. Toxicol.*, 6: 733–746.

- Isacson, P., Bean, J.A., Splinter, R., Olson, D.B. et Kohler, J. (1985). Drinking water and cancer incidence in Iowa: III. Association of cancer with indices of contamination. *Am. J. Epidemiol.*, 121(6): 856–869.
- Jafvert, C.T. et Wolfe, N.L. (1987). Degradation of selected halogenated ethanes in anoxic sediment–water systems. *Environ. Toxicol. Chem.*, 6: 827–837.
- 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.
- Janssen, D.B., Scheper, A., Dukhuizen, L. et Witholt, B. (1985). Degradation of halogenated aliphatic compounds by *Xanthobacter autotrophicus* GJ10. *Appl. Environ. Microbiol.*, 49(3): 673–677.
- Jean, P.A. et Reed, D.J. (1992). Utilization of glutathione during 1,2-dihaloethane metabolism in rat hepatocytes. *Chem. Res. Toxicol.*, 5: 386–391.
- Jeffers, P.M., Ward, L.M., Woytowitch, L.M. et Wolfe, N.L. (1989). Homogenous hydrolysis rate constants for selected chlorinated methanes, ethanes, ethenes and propane. *Environ. Sci. Technol.*, 23(8): 965–969.
- Jenssen, D. et Ramel, C. (1980). The micronucleus test as part of a short-term mutagenicity test program for the prediction of carcinogenicity evaluated by 43 agents tested. *Mutat. Res.*, 75: 191–202.
- Kanada, T. et Uyeta, M. (1978). Mutagenicity screening of organic solvents in microbial systems. *Mutat. Res.*, 54: 215 (résumé).
- Kim, D.H. et Guengerich, F.P. (1990). Formation of the DNA adduct *S*-[2-(*N*⁷-guanyl)ethyl]glutathione from ethylene dibromide: Effects of modulation of glutathione and glutathione *S*-transferase levels and lack of a role for sulfation. *Carcinogenesis*, 11(3): 419–424.
- King, L. et Sherbin, G. (1986). Point sources of toxic organics to the upper St. Clair River. *Water Pollut. Res. J. Can.*, 21(3): 433–446.
- King, M.T., Beikirch, K., Eckhardt, K., Gocke, E. et Wild, D. (1979). Mutagenicity studies with X-ray-contrast media, analgesics, antipyretics, antirheumatics and some other pharmaceutical drugs in bacterial, *Drosophila* and mammalian systems. *Mutat. Res.*, 66: 33–43.
- Kitchin, K.T. et Brown, J.L. (1994). Dose–response relationship for rat liver DNA damage caused by 49 rodent carcinogens. *Toxicology*, 88: 31–49.
- Klaunig, J.E., Ruch, R.J. et Pereira, M.A. (1986). Carcinogenicity of chlorinated methane and ethane compounds administered in drinking water to mice. *Environ. Health Perspect.*, 69: 89–95.
- Kliest, J., Fast, T., Boley, J.S.M., Van de Wiel, H. et Bloemen, H. (1989). The relationship between soil contaminated with volatile organic compounds and indoor air pollution. *Environ. Int.*, 15: 419–425.
- Kramers, P.G., Mout, H.C., Bissumbhar, B. et Mulder, C.R. (1991). Inhalation exposure in *Drosophila* mutagenesis assays: Experiments with aliphatic halogenated hydrocarbons, with emphasis on the genetic activity profile of 1,2-dichloroethane. *Mutat. Res.*, 252: 17–33.
- Krishnan, K. (2003a). Evaluation of the relative importance of dermal and inhalation routes of exposure for trihaloethylene. Rapport soumis au Bureau de la qualité de l'eau et de la santé, Programme de la sécurité des milieux, Santé Canada, Ottawa, Ontario. 20 p.
- Krishnan, K. (2003b). Evaluation of the relative importance of dermal and inhalation routes of exposure for developing drinking water guidelines for trihalomethanes. Rapport soumis au Bureau de la qualité de l'eau et de la santé, Programme de la sécurité des milieux, Santé Canada, Ottawa, Ontario. 21 p.

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 soumis au Bureau de la qualité de l'eau et de la santé, Programme de la sécurité des milieux, Santé Canada, Ottawa, Ontario. (Contrat n° 602-453088364).

Krishnan, K. et Carrier, R. (2008). Approaches for evaluating the relevance of multiroute exposure in establishing guideline values for drinking water contaminants. *J. Environ. Sci. Health C, Environ. Carcinog. Ecotoxicol. Rev.*, 26: 300–316.

Krishnan, K. et Carrier, R. (2013). The use of exposure source allocation factor in the risk assessment of drinking-water contaminants. *J. Toxicol. Environ. Health, Part B: Crit. Rev.*, 16 (1): 39-51.

Lane, R.W., Riddle, B.L. et Borzelleca, J.F. (1982). Effects of 1,2-dichloroethane and 1,1,1-trichloroethane in drinking water on reproduction and development in mice. *Toxicol. Appl. Pharmacol.*, 63: 409–421.

Leffingwell, S.S., Waxweiler, R., Alexander, V., Ludwig, H.R. et Halperin, W. (1983). Case-control study of gliomas of the brain among workers employed by a Texas City, Texas chemical plant. *Neuroepidemiology*. 2: 179–195.

Lesage, S., McBride, R.A., Cureton, P.M. et Brown, S. (1993). Fate of organic solvents in landfill leachates under simulated field conditions and in anaerobic microcosms. *Waste Manage. Res.*, 11: 215–226.

Lewis, R.J., Sr. (éditeur) (2001). *Hawley's condensed chemical dictionary*. 14^{ème} édition. John Wiley & Sons, Inc., New York, New York. p. 464–465.

Lide, D.R. (2011). *CRC handbook of chemistry and physics: A ready-reference book of chemical and physical data*. 91st edition. CRC Press, Taylor and Francis Group, Boca Raton, Florida.

Love, O.T. et Eilers, R.G. (1982). Treatment of drinking water containing trichloroethylene and related industrial solvents. *J. Am. Water Works Assoc.*, 74(8): 413–425.

Love, O.T., 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.

Luznikov, E.A., Lisovik, G.A. et Novikovskaya, T.V. (1985). [Metabolism of 1,2-dichloroethane in human organisms after acute poisonings.] *Forensic Med. Expert.*, 2: 47–49 (en russe) [cité dans PISSC, 1995; CIRC, 1999].

Lykins, B.W., 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).

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., Clark, R.M. et Fronk, C.A. (1988). Reverse osmosis for removing synthetic organics from drinking water: A cost and performance evaluation. Dans : *AWWA Annual Conference Proceedings*, Orlando, Florida. p. 1433–1457.

Maltoni, C., Valgimigli, L. et Scarnato, C. (1980). Long-term carcinogenic bioassays on ethylene dichloride administered by inhalation to rats and mice. Dans : Ames, B.N., Infante, P. et Reid, R. (éditeurs.). *Ethylene dichloride: A potential health risk?* Banbury Report No. 5. Cold Spring Harbor Laboratory, Cold Spring Harbor, New York, New York. p. 3–33.

McCollister, D.D., Hollingsworth, R.L., Oyen, F. et Rowe, V.K. (1956). Comparative inhalation toxicity of fumigant mixtures. Individual and joint effect of ethylene dichloride, carbon tetrachloride, and ethylene dibromide. *Arch. Ind. Health*, 13: 1–7 [cité dans PISSC, 1995].

- McKinnon, R.J. et Dyksen, J.E. (1984). Removing organics from groundwater through aeration plus GAC. *J. Am. Water Works Assoc.*, 76(5): 42–47.
- McKone, T.E. et Knezovich, J.P. (1991). The transfer of trichloroethylene from shower to indoor air: Experimental measurements and their implications. *J. Air Waste Manage. Assoc.*, 41: 832–837.
- Milman, H.A., Story, D.L., Riccio, E.S., Sivak, A., Tu, A.S., Williams, G.M., Tong, C. et Tyson, C.A. (1988). Rat liver foci and *in vitro* assays to detect initiating and promoting effects of chlorinated ethanes and ethylenes. *Ann. N.Y. Acad. Sci.*, 534: 521–530.
- Ministère de la Santé du Nouveau-Brunswick (2006). Communication personnelle de R. Albert.
- Ministère de l'Environnement de l'Ontario (1992). Twelve months of monitoring data report. October 1, 1989, to September 30, 1990. Organic Chemical Manufacturing Sector, Direction des ressources en eau, Toronto, Ontario.
- Ministère du Développement durable, de l'Environnement et des Parcs du Québec (2011). Communication personnelle de C. Robert.
- Mitoma, C., Steeger, T., Jackson, S.E., Wheeler, K.P., Rogers, J.H. et Milman, H.A. (1985). Metabolic disposition study of chlorinated hydrocarbons in rats and mice. *Drug Chem. Toxicol.*, 8(3): 183–194.
- Miyahara, M., Toyoda, M. et Ushijima, K. (1995). Volatile halogenated hydrocarbons in foods. *J. Agric. Food Chem.*, 44: 320–326.
- 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 Fischer 344 rat. *Environ. Res.*, 55(1): 51–63.
- Moriya, M., Ohta, T., Watanabe, K., Miyazawa, T., Kato, K. et Shirasu, Y. (1983). Further mutagenicity studies on pesticides in bacterial reversion assay systems. *Mutat. Res.*, 116: 185–216.
- Munson, A.E., Sanders, V.M., Douglas, K.A., Sain, L.E., Kauffmann, B.M. et White, K.L. (1982). *In vivo* assessment of immunotoxicity. *Environ. Health Perspect.*, 43: 41–52.
- Nagano, K., Umeda, Y., Senoh, H., Gotoh, K., Arito, H., Yamamoto, S. et Matsushima, T. (2006). Carcinogenicity and chronic toxicity in rats and mice exposed by inhalation to 1,2-dichloroethane for two years. *J. Occup. Health*, 48: 424–436.
- NCI (1978). Bioassay of 1,2-dichloroethane for possible carcinogenicity. National Cancer Institute, National Institutes of Health, Department of Health, Education and Welfare, Bethesda, MD (DHEW (NIH) Publication No. 78-1361. Disponible à l'adresse : http://ntp.niehs.nih.gov/ntp/htdocs/LT_rpts/tr055.pdf
- NCI (1979). Report on carcinogenesis bioassay of 1,2-dichloroethane. National Cancer Institute, National Institutes of Health, Department of Health, Education and Welfare, Bethesda, Maryland. *Clin. Toxicol.* 14(2): 225-230
- Nestmann, E.R., Lee, E.G., Matula, T.I., Douglas, G.R. et Mueller, J.C. (1980). Mutagenicity of constituents identified in pulp and paper mill effluents using *Salmonella*/mammalian-microsome assay. *Mutat. Res.*, 79(3): 203–212.
- NHMRC (2004). Australian drinking water guidelines. National Health and Medical Research Council, Australian Government, Canberra. Disponible à : www.nhmrc.gov.au/publications/synopses/eh19syn.htm
- NIOSH (1976). Criteria for a recommended standard: Occupational exposure to ethylene dichloride (1,2-dichloroethane). National Institute for Occupational Safety and Health, Center for Disease Control, Public Health Service, U.S. Department of Health, Education, and Welfare, Mars. 158 p. (HEW Publication No. (NIOSH) 76-139. Disponible à : <http://www.cdc.gov/niosh/docs/1970/76-139.html>

Nong, A. (2012). Assessing the oral and inhalation dosimetry of 1,2-dichloroethane using physiologically-based pharmacokinetic models. Division de l'exposition et de la biosurveillance, Bureau de la science et de la recherche en santé environnementale, Santé Canada, Ottawa, Ontario. Rapport interne, avril.

Nova Scotia Department of Environment and Labour (2011). Communication personnelle de C.L. Mosher, Water and Wastewater Branch, Nova Scotia Department of Environment and Labour.

NSF/ANSI (2013a). Standard 53: Drinking water treatment units—health effects. NSF International and American National Standards Institute.

NSF/ANSI (2013b). Standard 58: Reverse osmosis drinking water treatment system. NSF International and American National Standards Institute.

NTP (1991). NTP report on the toxicity studies of 1,2-dichloroethane (ethylene dichloride) in F344/N rats, Sprague Dawley rats, Osborne-Mendel rats, and B6C3F1 mice (drinking water and gavage studies). National Toxicology Program, National Institute of Environmental Health Sciences, National Institutes of Health, Public Health Service, U.S. Department of Health and Human Services, Research Triangle Park, North Carolina. Disponible à : http://ntp.niehs.nih.gov/ntp/htdocs/ST_rpts/tox004.pdf

Nylander, P.O., Olofsson, H., Rasmuson, B. and Svahlin, H. (1978). Mutagenic effects of petrol in *Drosophila melanogaster*. I. Effects of benzene and 1,2-dichloroethane. *Mutat. Res.*, 57: 163–167.

Occidental Petroleum Corporation (Oxy) (2013). Manufacturing sites. Consulté le 1er octobre 2013. Disponible à : www.oxy.com/OurBusinesses/Chemicals/Pages/ManufacturingSites.aspx

Oda, Y., Yamazaki, H., Their, R., Ketterer, B., Guengerich, F.P. et Shimada, T. (1996). A new *Salmonella typhimurium* NM5004 strain expressing rat glutathione S-transferase 5-5: use in detection of genotoxicity of dihaloalkanes using an SOS/*umu* test system. *Carcinogenesis*, 17(2): 297–302.

OEHHA (1999). Public health goal for 1,2-dichloroethane in drinking water. Office of Environmental Health Hazard Assessment, California Environmental Protection Agency, Sacramento, California. Disponible à : www.oehha.ca.gov/water/phg/pdf/12dca_f.pdf

OEHHA (2005). Memorandum. Update of the public health goal for 1,2-dichloroethane. Office of Environmental Health Hazard Assessment, California Environmental Protection Agency, Sacramento, California. Disponible à : <http://oehha.ca.gov/water/phg/pdf/12dcamemo.pdf>

Oldenhuis, R., Vink, R.L.J.M., Janssen, D.B. et Witholt, B. (1989). Degradation of chlorinated aliphatic hydrocarbons by *Methylosinus trichosporium* OB3b expressing soluble methane monooxygenase. *Appl. Environ. Microbiol.*, 55(11): 2819–2826.

Oliver, B.G. et Pugsley, C.W. (1986). Chlorinated contaminants in St. Clair River sediments. *Water Pollut. Res. J. Can.*, 21(3): 368–379.

Olsen, G.W., Lacy, S.E., Bodner, K.M., Chao, M., Arceneaux, T.G., Cartmill, J.B., Ramlow, J.M. et Boswell, J.M. (1997). Mortality from pancreatic and lymphopietic cancer among workers in ethylene and propylene chlorohydrin production. *Occup. Environ. Med.*, 54: 592–598.

OMS (2003). 1,2-Dichloroethane in drinking water. Background document for development of WHO Guidelines for Drinking-water Quality. Organisation mondiale de la Santé, Genève, Suisse (WHO/SDE/WSH/03.04/67). Disponible à : www.who.int/water_sanitation_health/dwq/chemicals/12-Dichloroethane.pdf

OMS (2011). Annex 5: Treatment methods and performance. Dans : Guidelines for drinking-water quality. 4ème édition. Organisation mondiale de la Santé, Genève, Suisse. Disponible à : www.who.int/water_sanitation_health/publications/2011/dwq_guidelines/en/index.html

Payan, J.P., Beydon, D., Fabry, J.P., Brondeau, M.T., Ban, M. et De Ceaurriz, J. (1993). Urinary thiodiglycolic acid and thioether excretion in male rats dosed with 1,2-dichloroethane. *J. Appl. Toxicol.*, 13: 417–422.

Payan, J.P., Saillenfait, A.M., Bonnet, P., Fabry, J.P., Langonne, I. et Sabate, J.P. (1995). Assessment of the developmental toxicity and placental transfer of 1,2-dichloroethane in rats. *Fundam. Appl. Toxicol.*, 28: 187–198.

PISSC (1994). Assessing human health risks of chemicals: Derivation of guidance values for health-based exposure limits. Programme international sur la sécurité des substances chimiques, Organisation mondiale de la Santé. Genève, Suisse. (Environmental Health Criteria 170).

PISSC (1995). 1,2-Dichloroethane. 2^{ème} édition. Programme international sur la sécurité des substances chimiques, Organisation mondiale de la Santé. Genève, Suisse. 148 p. (Environmental Health Criteria 176). Disponible à : www.inchem.org/documents/ehc/ehc/ehc176.htm

PISSC (1998). 1,2-Dichloroethane. Programme international sur la sécurité des substances chimiques, Organisation mondiale de la Santé. Genève, Suisse. (Concise International Chemical Assessment Document). Disponible à : www.who.int/ipcs/publications/cicad/en/cicad01.pdf

Prodi, G., Arfellini, G., Colacci, A., Grilli, S. et Mazzullo, M. (1986). Interaction of halocompounds with nucleic acids. *Toxicol. Pathol.*, 14(4): 438–444.

Querishi, N. et Ulrich, M. (2007). Air stripping provides a cost effective solution for VOC removal. Three new plants address capacity, quality issues. *Opflow*, 33(3): 10 ([www.pce.com/media/Opflow\\$20Article-Blaine.pdf](http://www.pce.com/media/Opflow$20Article-Blaine.pdf)).

Rannug, U. et Beije, B. (1979). The mutagenic effect of 1,2-dichloroethane on *Salmonella typhimurium*. II. Activation by the isolated perfused rat liver. *Chem. Biol. Interact.*, 24(3): 265–285.

Rannug, U., Sundvall, A. et Ramel, C. (1978). The mutagenic effect of 1,2-dichloroethane on *Salmonella typhimurium* I. Activation through conjugation with glutathione *in vitro*. *Chem. Biol. Interact.*, 20(1): 1–16.

Rao, K.S., Murray, J.S., Deacon, M.M., John, J.A., Calhoun, L.L et Young, J.T. (1980). Teratogenicity and reproduction studies in animals inhaling ethylene dichloride. Dans : Ames, B., Infante, P. et Reitz, R. (éditeurs.). Ethylene dichloride: A potential health risk? Banbury Report No. 5. Cold Spring Harbor Laboratory, Cold Spring Harbor, New York, New York. p. 149–166.

Reitz, R.H., Fox, T.R., Domoradzki, D., Quast, J.F., Langvardt, P. et Watanabe, P.G. (1980). Pharmacokinetics and macromolecular interactions of ethylene dichloride: Comparison of oral and inhalation exposures. Dans : Ames, B., Infante, P. et Reitz, R. (éditeurs.). Ethylene dichloride: A potential health risk? Banbury Report No. 5. Cold Spring Harbor Laboratory, Cold Spring Harbor, New York, New York. p. 135–148.

Reitz, R.H., Fox, T.R., Ramsey, J.C., Quast, J.F., Langvardt, P.W. et Watanabe, P.G. (1982). Pharmacokinetics and macromolecular interactions of ethylene dichloride in rats after inhalation or gavage. *Toxicol. Appl. Pharmacol.*, 62(2): 190–204.

Ritter, L., Totman, C., Krishnan, K., Carrier, R., Vézina, A. and Morisset, V. (2007). Deriving uncertainty factors for threshold chemical contaminants in drinking water. *J. Toxicol. Env. Health Part B*, 10: 527–557.

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, Ohio (EPA-600/D-83-011).

Rodriguez-Arnaiz, R. (1998). Biotransformation of several structurally related 2B compounds to reactive metabolites in the somatic w/w⁺ assay of *Drosophila melanogaster*. *Environ. Mol. Mutagen.*, 31: 390–401.

Roldan-Arjona, T., Garcias-Pedrajas, M.D., Luque-Romero, R.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.

Romert, L., Magnusson, J. et Ramel, C. (1990). The importance of glutathione and glutathione transferase for somatic mutations in *Drosophila melanogaster* induced *in vivo* by 1,2-dichloroethane. *Carcinogenesis*, 11: 1399–1402.

RTECS (2006). RTECS No.: KI052500. Ethane, 1,2-dichloro-. CAS No.: 107-06-2. Registre des effets toxiques des substances chimiques, National Institute for Occupational Safety and Health, Cincinnati, Ohio. Disponible à : <http://ccinfoweb.cchst.ca/rtecs/search.html>

Ruffalo, C.A., Gouvier, W.D., Pinkston, J.B., Tucker, K.A., Hartman, D.E., Dahlgreen, J.G. et Parker, F.M. (2000). Ethylene dichloride: Neuropsychological effects of chronic exposure. *Arch. Clin. Neuropsychol.*, 15: 726–727 (abstract).

Russo, I.H. et Russo, J. (1996). Mammary gland neoplasia in long-term rodent studies. *Environ. Health Perspect.*, 104(9): 938–967.

Saghir, S.A., Clark, A.J., Gilles, M.M., Mielke, M.S., Krieger, S.M. et Rick, D.L. (2006). 1,2-Dichloroethane (EDC): Limited pharmacokinetics and metabolism study in Fischer 344 rats. The Dow Chemical Company. p. 1–57 (Study ID: 041093).

Saint-Fort, R. (1991). Ground water contamination by anthropogenic organic compounds from waste disposal sites: Transformation and behavior. *J. Environ. Sci. Health A Environ. Sci. Eng. Toxicol.*, 26: 13–62.

Salovsky, P., Shopova, V., Dancheva, V., Yordanov, Y. et Marinov, E. (2002). Early pneumotoxic effects after oral administration of 1,2-dichloroethane. *J. Occup. Environ. Med.*, 44(5): 475–480.

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. Disponible à l'adresse : www.hc-sc.gc.ca/ewh-semt/pubs/contaminants/approach/index-fra.php

Santé Canada (2010a). Étude d'évaluation de l'exposition à Windsor (2005-2006) : sommaire des données d'échantillonnage des composés organiques volatiles. 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. 84 p.

Santé Canada (2010b). Étude de la qualité de l'air intérieur à Regina (2007) : sommaire des données d'échantillonnage des composés organiques volatiles. 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. 163 p.

Santé Canada (2011a). Communication personnelle de K. Taracha, Direction générale de la santé des Premières nations et des Inuits, Ottawa, Ontario.

Santé Canada (2011b). Communication personnelle de H. Shum, Direction générale de la santé des Premières nations et des Inuits, Vancouver, British Columbia.

Santé et Bien-être social Canada (1994). Principes et techniques de traitement de l'eau : manuel de production d'eau potable. Santé et Bien-être social Canada, Ottawa, Ontario.

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(1–3): 13–20.

Sasaki, Y.F., Sakaguchi, M., Yamada, H. et Matsubashi, T. (1994). Evaluation of micronucleus induction in mice by four organochlorine pesticides: 1,2-Dibromo-3-chloropropane, 1,3-dichloropropene, 1,2-dichloroethane, and nitrofen. *Mamm. Mutagen. Study Group Commun.*, 2:87–93.

Saskatchewan Ministry of Environment (2011). Communication personnelle de S. Ferris, Municipal Branch., 13 juin.

Schnellmann, R.G. (2008). Toxic responses of the kidney. Dans : Klaassen, C.D. (éditeur). *Casarett and Doull's toxicology: The basic science of poisons*. 7^{ème} édition. McGraw-Hill Medical, New York, New York.

Schultz, K., Ghosh, L. et Baneejee, S. (1992). Neoplastic expression in murine cells induced by halogenated hydrocarbons. *In Vitro Cell. Dev. Biol.*, 28A: 267–272.

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.

Sherwood, R.L., O'Shea, W., Thomas, P.T., Ratajczak, H.V., Aranyi, C. et Graham, J.A. (1987). Effects of inhalation of ethylene dichloride on pulmonary defenses of mice and rats. *Toxicol. Appl. Pharmacol.*, 91: 491–496.

Simmon, V.F. (1980). Review of non-bacterial tests of the genotoxic activity of ethylene dichloride. Dans : Ames, B., Infante, P. et Reitz, R. (éditeurs.). *Ethylene dichloride: A potential health risk? Banbury Report No. 5*. Cold Spring Harbour Laboratory, Cold Spring Harbor, New York, New York. pp. 97–103.

Smyth, H.F., Jr., Carpenter, C.P., Weil, C., Pozzani, U.C., Striegel, J.A. et Nycum, J.S. (1969). Range-finding toxicity data. *List VII. Am. Ind. Hyg. Assoc. J.*, 30: 470–476.

Snoeyink, V.L. (1990). Adsorption of organic compounds. Dans : *Water quality and treatment*. 4^{ème} édition. American Water Works Association, Denver, Colorado.

Speitel, G.E. et Closmann, F.B. (1991). Chlorinated solvent biodegradation by methanotrophs in unsaturated soils. *J. Environ. Eng.*, 117: 541–548.

Spence, H.C. et Hanst, P.L. (1978). Oxidation of chlorinated ethanes. *J. Air Pollut. Control Assoc.*, 28(3): 250–253.

Spencer, H.C., Rowe, V.K., Adams, E.M., McCollister, D.D. et Irish, D.D. (1951). Vapor toxicity of ethylene dichloride determined by experiments on laboratory animals. *Am. Med. Assoc. Arch. Ind. Hyg. Occup. Med.*, 4: 482–493.

Speth, T.F. (1990). Removal of volatile organic compounds from drinking water by adsorption. Dans : Ram, N.M., Christman, R.F. et Cantor, K.P. (éditeurs.). *Significance and treatment of volatile organic compounds in water supplies*. Lewis Publishers, Inc.

Spreatico, F., Zuccato, E., Marcucci, F., Sironi, M., Paglialong, S., Madonna, M. et Mussini, E. (1980). Pharmacokinetics of ethylene dichloride in rats treated by different routes and its long-term inhalatory toxicity. Dans : Ames, B., Infante, P. et Reitz, R. (éditeurs.). *Ethylene dichloride: A potential health risk? Banbury Report No. 5*. Cold Spring Harbour Laboratory, Cold Spring Harbor, New York, New York. p. 107–133.

Spreatico, F., Zuccato, E., Marcurci, M., Sironi, M., Pagliabinga, S., Madonna, M. et Mussini, E. (1979). Distribution and metabolism of 1,2-dichloroethane (EDC) in experimental animals: Reports 3 and 4 to Chemical Manufacturers Association, New York, New York [cité dans Igwe et coll., 1986].

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

Storer, R.D. et Conolly, R.B. (1983). Comparative *in vivo* genotoxicity and acute hepatotoxicity of three 1,2-dihaloethanes. *Carcinogenesis*, 4: 1491–1494.

Storer, R.D. et Conolly, R.B. (1985). An investigation of the role of microsomal oxidative metabolism in the *in vivo* genotoxicity of 1,2-dichloroethane. *Toxicol. Appl. Pharmacol.*, 77: 36–46.

Storer, R.D., Jackson, N.M. et Conolly, R.B. (1984). *In vivo* genotoxicity and acute hepatotoxicity of 1,2-dichloroethane in mice: Comparison of oral, intraperitoneal, and inhalation routes of exposure. *Cancer Res.*, 44: 4267–4271.

Strobel, K. et Grummt, T. (1987). Aliphatic and aromatic halocarbons as potential mutagens in drinking water. III. Halogenated ethanes and ethenes. *Toxicol. Environ. Chem.*, 15: 101–128.

Sweeney, M.H., Beaumont, J.J., Wasweiler, R.J. et Halperin, W.E. (1986). An investigation of mortality from cancer and other causes of death among workers employed at an east Texas chemical plant. *Arch. Environ. Health*, 41(1): 23–28.

Sweeney, M.H., Saghir, S.A. et Gargas, M.L. (2008). Physiologically based pharmacokinetic model development and simulations for ethylene dichloride (1,2-dichloroethane) in rats. *Regul. Toxicol. Pharmacol.*, 51: 311–323.

Tafazoli, M., Baeten, A., Geerlings, P. et Kirsch-Volders, M. (1998). *In vitro* mutagenicity and genotoxicity of a number of short-chain chlorinated hydrocarbons using the micronucleus test and the alkaline single cell electrophoresis technique (comet assay) in human lymphocytes: A structure–activity relationship (QSAR) analysis of the genotoxic and cytotoxic potential. *Mutagenesis*, 13(2): 115–126.

Tan, E.L. et Hsie, A.W. (1981). Mutagenicity and cytotoxicity of haloethanes as studied in the CHO/HGPRT system. *Mutat. Res.*, 90: 183–191.

Taningher, M., Parodi, S., Grilli, S., Colacci, A., Mazzullo, M., Bordone, R. et Santi, L. (1991). Lack of correlation between alkaline DNA fragmentation and DNA covalent binding induced by polychloroethanes after *in vivo* administration. Problems related to assessment of a carcinogenic hazard. *Cancer Detect. Prev.*, 15: 35–39.

Teta, J., Ott, G. et Schnatter, R. (1991). An update of mortality due to brain neoplasms and other causes among employees of a petrochemical facility. *J. Occup. Med.*, 33(1): 45–51.

Theiss, J.C., Stoner, G.D., Shimkin, M.B. et Weisberger, E.K. (1977). Test for carcinogenicity of organic contaminants of United States drinking waters by pulmonary tumor response in strain A mice. *Cancer Res.*, 37: 2717–2720.

Tsuruta, H. (1975). Percutaneous absorption of organic solvents: 1) Comparative study of the *in vivo* percutaneous absorption of chlorinated solvents in mice. *Ind. Health*, 13: 227–236.

Tsuruta, H. (1977). Percutaneous absorption of organic solvents: 2) A method for measuring the penetration rate of chlorinated solvents through excised rat skin. *Ind. Health*, 15: 131–139.

Tu, A.S., Murray, T.A., Hatch, K.M., Sivak, A. et Milman, H.A. (1985). *In vitro* transformation of BALB/c-3T3 cells by chlorinated ethanes and ethylenes. *Cancer Lett.*, 28(1): 85–92.

U.S. EPA (1980). Acquisition and chemical analysis of mother's milk for selected toxic substances. Office of Pesticides and Toxic Substances, U.S. Environmental Protection Agency, Washington, DC (EPA 560/13-80-029) [cité dans ATSDR, 2001].

U.S. EPA (1982). An exposure and risk assessment for dichloroethanes. Office of Water Regulations and Standards, U.S. Environmental Protection Agency, Washington, DC (WH-553; EPA-440/4-85-009).

U.S. EPA (1985). Health assessment document for 1,2-dichloroethane. Office of Research and Development, U.S. Environmental Protection Agency, Research Triangle Park, North Carolina.

U.S. EPA (1987a). National primary drinking water regulations—synthetic organic chemicals; monitoring for unregulated contaminants; final rule. [U.S. Environmental Protection Agency.] Fed. Regist., 52(130): 25690

U.S. EPA (1987b). 1,2-Dichloroethane health advisory. Office of Drinking Water, U.S. Environmental Protection Agency, March 31, 1987. Disponible à : <http://yosemite.epa.gov/water/owrccatalog.nsf/9da204a4b4406ef885256ae0007a79c7/327acf7898fc38a185256d83004fd970!OpenDocument>

U.S. EPA (1990). Environmental pollution control alternatives: Drinking water treatment for small communities. Technology Transfer Network, U.S. Environmental Protection Agency (EPA 625-5-90-025).

U.S. EPA (1991a). 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 (1991b). 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 (1991c). Dichloroethane (CASRN 107-06-2). Integrated Risk Information System (IRIS), National Center for Environmental Assessment, Office of Research and Development, U.S. Environmental Protection Agency, Washington, DC. Disponible à : www.epa.gov/iris/subst/0149.htm

U.S. EPA (1995). Methods for determinations 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 (1998). 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 (2000). Ethylene dichloride (1,2-dichloroethane) 107-06-2 hazard summary. Technology Transfer Network, U.S. Environmental Protection Agency, Washington, DC. Disponible à : www.epa.gov/ttnatw01/hlthef/diethan.html

U.S. EPA (2003). 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). Disponible à : www.epa.gov/safewater/standard/review/pdfs/support_6yr_analytical_final.pdf

U.S. EPA (2009a). Analytical feasibility support document for the second six-year review of existing national primary drinking water regulations. Office of Water, U.S. Environmental Protection Agency, Washington, DC (EPA 815-B-09-003).

U.S. EPA (2009b). Measurement of purgeable organic compounds in water by capillary column gas chromatography/mass spectrometry. Technical Support Center, Office of Groundwater and Drinking Water, U.S. Environmental Protection Agency, Cincinnati, Ohio (EPA 815-B-09-009).

U.S. EPA (2009c). 2009 edition for the drinking water standards and health advisories. Office of Water, U.S. Environmental Protection Agency, Washington, DC, October (EPA 822-R-09-011).

U.S. EPA (2009d). Development of estimated quantitation levels for the second six-year review of National Primary Drinking Water Regulations. Office of Water, U.S. Environmental Protection Agency, Cincinnati, Ohio (EPA 815-B-09-005)

U.S. EPA (2010). National primary drinking water regulations; announcement of the results of EPA's review of existing drinking water standards and request for public comment and/or information on related issues. U.S. Environmental Protection Agency. Fed. Regist., 75(75): 15534. Disponible à :

www.federalregister.gov/articles/2010/03/29/2010-6624/national-primary-drinking-water-regulations-announcement-of-the-results-of-epas-review-of-existing

U.S. EPA (2011a). EPI Suite™ version 4.10. Software available for download from the U.S. Environmental Protection Agency. Disponible à l'adresse : www.epa.gov/opptintr/exposure/pubs/episuite.htm

U.S. EPA (2011b). Contaminant Candidate List 3 – CCL. U.S. Environmental Protection Agency. Disponible à l'adresse : <http://water.epa.gov/scitech/drinkingwater/dws/ccl/ccl3.cfm>

U.S. EPA (2011c). Benchmark Dose Software (BMDS) version 2.2. Software available for download from the U.S. Environmental Protection Agency. Disponible à : www.epa.gov/NCEA/bmds/index.html

U.S. EPA (2011d). Basic questions and answers for the drinking water strategy contaminant groups effort. Office of Water, U.S. Environmental Protection Agency, January (EPA 815-F-11-002). Disponible à : http://water.epa.gov/Lawsregs/rulesregs/sdwa/dwstrategy/upload/FactSheet_DrinkingWaterStrategy_VOCs.pdf

U.S. EPA (2011e). Analytical methods approved for drinking water compliance monitoring of organic contaminants. U.S. Environmental Protection Agency. Disponible à : http://water.epa.gov/scitech/drinkingwater/Labcert/upload/methods_organic.pdf

Urusova, T.P (1953). [The possible presence of dichloroethane in human milk with exposure in industrial conditions.] *Gig. Sanit.*, 18: 36–37 (en russe) [cité dans U.S. EPA, 1985; ATSDR, 2001].

Van Bladeren, P.J., Breimer, D., Rotteveel-Smijs, G.M.T., De Knijff, P., Mohn, G.R., Van Meeteren-Wäilchli, B., Buijs, W. et Van der Gen, A. (1981). The relation between the structure of vicinal dihalogen compounds and their mutagenic activation via conjugation to glutathione. *Carcinogenesis*, 2: 499–505.

Van den Wijngaard, A.J., Van der Kamp, K.W.H.J., Van der Ploeg, J., Pries, F., Kazemier, B. et Janssen, D.B. (1992). Degradation of 1,2-dichloroethane by *Ancylobacter aquaticus* and other facultative methylotrophs. *Appl. Environ. Microbiol.*, 58(3): 976–983.

Van der Zaan, B., De Weert, J., Rijnaarts, H., De Vos, W.M., Smidt, H. et Gerritse, J. (2009). Degradation of 1,2-dichloroethane by microbial communities from river sediment at various redox conditions. *Water Res.*, 43: 3207–3216.

Van Duuren, B.L., Goldschmidt, B.M., Loewengart, G., Smith, A.C., Melchionne, S., Seldman, I. et Roth, D. (1979). Carcinogenicity of halogenated olefinic and aliphatic hydrocarbons in mice. *J. Natl. Cancer Inst.*, 63(6): 1433–1439.

Van Esch, G.J., Kroes, R., Van Logten, M.J. et Tonkelaar, D. (1977). Ninety-day toxicity study with 1,2-dichloroethane (DCA) in rats. National Institute of Public Health and Environmental Protection (RIVM), Bilthoven (RIVM Report No. 195/77).

Verma, S., Valsaraj, K.T., Wetzel, D.M. et Harrison, D.P. (1994). Direct comparison of countercurrent and cascade cross flow air stripping under field conditions. *Water Res.*, 28(11): 2253–2261.

Verschueren, K. (2001). Handbook of environmental data on organic chemicals. 4th ème édition. Van Nostrand Reinhold Company, New York, New York. p. 1103–1105.

Wallace, L.A., Pellizzari, E., Leaderer, B., Zelon, H. et Sheldon, L. (1987). Emissions of volatile organic compounds from building materials and consumer products. *Atmos. Environ.*, 21: 385–393.

Ward, J.M. (1980). The carcinogenicity of ethylene dichloride in Osborne-Mendel rats and B6C3F1 mice. Dans : Ames, B., Infante, P. et Reitz, R. (éditeurs.). Ethylene dichloride: A potential health risk? Banbury Report No. 5. Cold Spring Harbor Laboratory, Cold Spring Harbor, New York, New York. p. 35–53.

Waxweiler, R.J., Alexander, V., Leffingwell, S.S., Haring, M. et Lloyd, J.W. (1983). Mortality from brain tumor and other causes in a cohort of petrochemical workers. *J. Natl. Cancer Inst.*, 70: 75–81.

Webb, W.W., Elfarrar, A.A., Webster, K.D., Thom, R.E. et Anders, M.W. (1987). Role for an episulfonium ion in S-(2-chloroethyl)-DL-cysteine-induced cytotoxicity and its reaction with glutathione. *Biochemistry*, 26: 3017–3023.

Wilson, I. et Norris, M. (1992). Effects of organic chemicals in contaminated land on buried services, Final report to the department of the environment. Report No: DoE 2982/1. Disponible à : <http://dwi.defra.gov.uk/research/completed-research/reports/dwi0441.pdf>

Wirtschafter, Z.T. et Schwartz, W.D. (1939). Acute ethylene dichloride poisoning. *J. Ind. Hyg. Toxicol.*, 21: 126–131.

Withey, J.R. et Karpinski, K. (1985). The fetal distribution of some aliphatic chlorinated hydrocarbons in the rat after vapour phase exposure. *Biol. Res. Pregnancy Perinatol.*, 6(2): 79–88.

Withey, J.R., Collins, B.T. et Collins, P.G. (1983). Effect of vehicle on the pharmacokinetics and uptake of four halogenated hydrocarbons from the gastrointestinal tract of the rat. *J. Appl. Toxicol.*, 3(5): 249–253.

Yukon Environmental Health (2011). Communication personnelle de Brooks, Yukon Environmental Health, Whitehorse, Yukon.

Zamora, P.O., Benson, J.M., Li, A.P. et Brooks, A.L. (1983). Evaluation of an exposure system using cells grown on collagen gels for detecting highly volatile mutagens in the CHO/HGPRT mutation assay. *Environ. Mutagen.*, 5: 795–801.

Zhao, S.F., Zhang, X.C. et Bao, Y.S. (1984). [The study on the effects of 1,2-dichloroethane on the development of mice.] *Chin. J. Ind. Hyg. Occup. Dis.*, 2: 343–346 (en chinois) [cité dans Zhao et coll., 1997].

Zhao, S.F., Zhang, X.C. et Bao, Y.S. (1989). [The study on the effects of 1,2-dichloroethane on reproductive function.] *Chin. J. Prev. Med.*, 23: 199–202 (en chinois) [cité dans Zhao et coll., 1997; ATSDR, 2001].

Zhao, S.F., Zhang, X.C., Zhang, L.F., Zhou, S.S., Zhang, F., Wang, Q.F., Wang, Y.L. et Bao, Y.S. (1997). The evaluation of developmental toxicity of chemicals exposed occupationally using whole embryo culture. *Int. J. Dev. Biol.*, 41: 275–282.

Zhu, J., Newhook, R., Marro, L. et Chan, C.C. (2005). Selected volatile organic compounds in residential air in the City of Ottawa, Canada. *Environ. Sci. Technol.*, 39: 3964–3971.

Annexe A : Liste des acronymes

1,2-DCA	1,2-dichloroéthane
ADN	acide désoxyribonucléique
ANSI	American National Standards Institute
AQT	apport quotidien tolérable
ARN	acide ribonucléique
ATG	aération par tour à garnissage
BMD	dose de référence
BMDL	limite de confiance inférieure de la dose de référence
CAG	charbon actif en grains
CAP	charbon actif en poudre
CCN	Conseil canadien des normes
CIRC	Centre international de recherche sur le cancer
CMA	concentration maximale acceptable
COV	composé organique volatil
DMT	dose maximale tolérée
EPA	Environmental Protection Agency (É.-U.)
GSH	glutathion
GST	glutathion <i>S</i> -transférase
K_p	coefficient de perméabilité de la peau
LC ₅₀	concentration létale médiane
LD ₅₀	dose létale médiane
LDM	limite de détection pour la méthode
L-éq	litre-équivalent
LOAEL	dose minimale avec effet nocif observé
MCL	maximum contaminant level (É.-U.)
NCI	National Cancer Institute (É.-U.)
NEEQ	niveau estimé d'évaluation quantitative
NOAEL	dose sans effet nocif observé
NOEC	concentration sans effet observé
NOEL	dose sans effet observé
NPEQ	niveau pratique d'évaluation quantitative
NSF	NSF International
NTP	National Toxicology Program (É.-U.)
OMS	Organisation mondiale de la Santé
p.c.	poids corporel
PBPK	pharmacocinétique à base physiologique
ppm	parties par million
TCFV	temps de contact en fût vide
UV	ultraviolet
VBS	valeur basée sur la santé