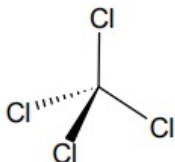


Tétrachlorométhane

Fiche toxicologique n°8 - Edition Janvier 2023

Généralités

Formule chimique



Substance(s)

Nom	Détails
Tétrachlorométhane	Famille chimique Hydrocarbures aliphatiques halogénés
	Numéro CAS 56-23-5
	Numéro CE 200-262-8
	Numéro index 602-008-00-5
	Synonymes Tétrachlorure de carbone

Etiquette



TÉTRACHLOROMÉTHANE

Danger

- H301 - Toxique en cas d'ingestion
- H311 - Toxique par contact cutané
- H331 - Toxique par inhalation
- H351 - Susceptible de provoquer le cancer
- H372 - Risque avéré d'effets graves pour les organes à la suite d'expositions répétées ou d'une exposition prolongée
- H412 - Nocif pour les organismes aquatiques, entraîne des effets néfastes à long terme
- H420 - Nuit à la santé publique et à l'environnement en détruisant l'ozone dans la haute atmosphère

Les conseils de prudence P sont sélectionnés selon les critères de l'annexe 1 du règlement CE n° 1272/2008.
200-262-8

- Selon l'annexe VI du règlement CLP. Cet étiquetage harmonisé et la classification associée sont d'application obligatoire. Cette classification harmonisée doit être complétée le cas échéant par le metteur sur le marché (autoclassification) et la substance étiquetée en conséquence (cf. § "Classification et étiquetage" du chapitre "Réglementation").
- Attention : pour les mentions de danger H301, H311, H331 et H372, se reporter au paragraphe "Classification et étiquetage" du chapitre "Réglementation".

Caractéristiques

Utilisations

Les usages du tétrachlorométhane sont strictement encadrés par le règlement (UE) n° 2024/590 relatif aux substances qui appauvrissent la couche d'ozone.

Seuls les usages cités ci-dessous sont autorisés en tant que :

- réactif de laboratoire ou à des fins d'analyses,
- intermédiaire de synthèse,
- agent de fabrication dans les conditions de l'annexe III du règlement (UE) n° 2024/590

Propriétés physiques

[1 à 3]

Le tétrachlorométhane est un liquide incolore, d'odeur caractéristique éthérée qui serait détectable à environ 96 ppm. Il est très peu soluble dans l'eau (0,8 g/L à 25 °C) mais miscible avec de nombreux solvants organiques.

En outre, il dissout un grand nombre de substances telles que l'asphalte, le caoutchouc chloré, un grand nombre de résines naturelles ou artificielles ainsi que toutes les cires, graisses et huiles.

Nom Substance	Détails
Tétrachlorométhane	Formule CCl₄
	N° CAS 56-23-5
	Etat Physique Liquide
	Masse molaire 153,82 g/mol
	Point de fusion -23 °C
	Point d'ébullition 76,7 °C
	Densité 1,59 à 20 °C
	Densité gaz / vapeur 5,3 (air = 1)
	Pression de vapeur 4,4 kPa à 0 °C 11,9 kPa à 20 °C 28,1 kPa à 40 °C
	Indice d'évaporation 12,8 (Acétate de butyle = 1)
	Coefficient de partage n-octanol / eau (log Pow) 2,83

À 20 °C et 101,3 kPa, 1ppm = 6,41 mg/m³.

Propriétés chimiques

[1 à 4]

En l'absence d'oxygène, le tétrachlorométhane commence à se décomposer lentement vers 400 °C.

En présence d'air et sous l'action de la chaleur (éviter toute surchauffe du tétrachlorométhane en particulier au-dessus de 100 °C), de l'humidité ou de radiations ultraviolettes, il s'oxyde facilement en donnant du dichlorure de carbonyle. Selon les conditions, il peut se former du phosgène, du chlorure d'hydrogène, du chlore, du tétrachloroéthylène, de l'hexachloroéthane et du dioxyde de carbone. Le tétrachlorométhane commercial peut être stabilisé par addition d'une petite quantité d'antioxydants.

Le tétrachlorométhane sec n'attaque pas les métaux usuels comme le fer et le nickel ; il réagit très lentement avec le plomb et le cuivre. S'il n'est pas spécialement stabilisé à cet effet, il réagit avec l'aluminium, le magnésium et leurs alliages, parfois de manière explosive.

Le tétrachlorométhane humide et non neutre peut entraîner une attaque corrosive des surfaces métalliques.

Le tétrachlorométhane peut réagir violemment avec les métaux alcalins ou alcalino-terreux, le béryllium, le diméthylformamide.

VLEP et mesurages

Valeurs Limites d'Exposition Professionnelle (VLEP)

[5]

Des VLEP dans l'air des lieux de travail ont été établies pour le tétrachlorométhane.

Substance	Pays	VLEP 8h (ppm)	VLEP 8h (mg/m ³)	VLEP CT (ppm)	VLEP CT (mg/m ³)	VLEP Description
Tétrachlorométhane	France (VLEP réglementaires contraignantes - 2019)	1	6,4	5	32	mention peau
Tétrachlorométhane	Allemagne (Valeurs MAK)	0,5	3,2	1	6,4	mention peau
Tétrachlorométhane	Union européenne (2017)	1	6,4	5	32	mention peau

Méthodes d'évaluation de l'exposition professionnelle

- Prélèvement au travers d'un tube absorbant rempli de charbon actif [6 à 10]. Désorption par le disulfure de carbone. Dosage par chromatographie en phase gazeuse avec détection par ionisation de flamme.
- Prélèvement au travers d'un tube absorbant rempli de chromosorb10 ou TenaxTA [11 à 13]. Désorption thermique. Dosage par chromatographie en phase gazeuse avec détection à capture d'électron.
- Possibilité de réaliser des prélèvements par diffusion de l'air après validation de la méthode en amont [14 à 17]. Désorption thermique ou par solvant. Dosage par chromatographie en phase gazeuse avec détection par ionisation de flamme.
- Utilisation possible d'appareils à réponse instantanée équipés de tubes réactifs colorimétriques Carbon tetrachloride 0.2/b, 1/a, 5/c (Draeger) ou Carbon tetrachloride n° 134L (Gastec). Ces tubes ne sont pas sélectifs, d'autres substances peuvent interférer et donner une réponse semblable.

Incendie - Explosion

Dans les conditions normales d'utilisation, le tétrachlorométhane est incombustible.

En cas d'incendie, choisir l'agent d'extinction en fonction des autres produits/matériaux impliqués. Si possible, déplacer les récipients exposés au feu. Refroidir les récipients exposés ou ayant été exposés au feu à l'aide d'eau pulvérisée.

En raison des fumées toxiques et corrosives émises par la décomposition du tétrachlorométhane (chlorure d'hydrogène, chlore, phosgène, oxyde de carbone), les personnes chargées de la lutte contre l'incendie seront équipées d'appareils de protection respiratoire autonomes isolants.

Pathologie - Toxicologie

Toxicocinétique - Métabolisme

[18, 19]

Absorbé rapidement par toutes les voies d'exposition, le tétrachlorométhane est ensuite largement distribué dans l'organisme, majoritairement dans les tissus riches en graisses. Il forme des métabolites toxiques au niveau hépatique et est éliminé sous forme de métabolites ou sous forme inchangée, principalement dans l'air exhalé et les fèces.

Chez l'animal

Absorption

Chez le rat, l'absorption par voie orale est rapide et varie selon le véhicule utilisé (pourcentage maximum en solution aqueuse, 92 %) ; le pic sanguin est mesuré 10 minutes après l'administration de 18 ou 180 mg/kg de tétrachlorométhane par gavage.

Par inhalation, l'absorption est rapide chez des rats exposés à une concentration de 100 ou 1000 ppm pendant 2 h [20]. Chez le singe, cette absorption est de l'ordre de 26 à 37 % (exposition à 46 ppm pendant 2 à 5 h) [21].

Chez la souris, le flux d'absorption cutanée est estimé à 8,3 µg/cm²/min (à partir d'une application de 0,5 ml sur 2,92 cm²) [20].

L'absorption cutanée de vapeurs de tétrachlorométhane est négligeable chez le singe (485 ou 1150 ppm pendant 240 ou 270 min).

Distribution

Le tétrachlorométhane est rapidement distribué dans tout l'organisme, en particulier dans les tissus riches en graisse (les tissus adipeux, le foie, le cerveau et la moelle osseuse notamment), du fait de ses propriétés lipophiles, et ce quelle que soit la voie d'exposition. Les pics de concentration dans ces organes sont atteints en moins de 6 heures.

Métabolisme

Le tétrachlorométhane est essentiellement métabolisé dans le foie, mais aussi au niveau des reins, des poumons et d'autres tissus riches en cytochrome P450 (CYP) [20]. Environ 50 % du tétrachlorométhane est transformé en radical trichlorométhyle, majoritairement par le CYP 2E1. Suivant les conditions (aérobie ou anaérobie), ce radical peut alors être métabolisé en hexachloroéthane, chloroforme puis trichlorométhanol, ou en radicaux trichlorométhylperoxy et dichlorométhylcarbène. Les métabolites terminaux sont le phosgène (ou dichlorure de carbonyle), l'oxyde de carbone et le dioxyde de carbone (cf. figure 1).

Excrétion

Le tétrachlorométhane est excrété principalement dans l'air expiré et les fèces et, plus faiblement, dans l'urine ; son excrétion et celle de ses métabolites varient selon l'espèce, la dose et la voie d'exposition. Après inhalation de vapeurs de tétrachlorométhane marqué au ¹⁴C (20 ppm pendant 4 h, rats, souris, hamsters), 65 à 83 % sont éliminés dans l'air expiré en 48 heures, dont 22 à 35 % sous forme de CO₂ [20].

Chez l'Homme

Très peu de données toxicocinétiques sont disponibles chez l'Homme.

L'absorption pulmonaire serait rapide (détection du tétrachlorométhane dans l'air exhalé 15 minutes après l'arrêt d'une exposition à 10 ppm pendant 180 minutes) et de l'ordre de 60 % (estimation chez un volontaire). De même, concernant l'absorption cutanée, le tétrachlorométhane est détecté dans l'air exhalé seulement 10 minutes après l'immersion de pouces dans la substance liquide pure (IRIS). Par voie orale, même si aucune donnée quantitative n'existe, les effets toxiques rapportés lors d'empoisonnements confirment son absorption. Ainsi, l'ingestion de quelques millilitres entraîne des hépatites fulminantes avec décès.

Schéma métabolique

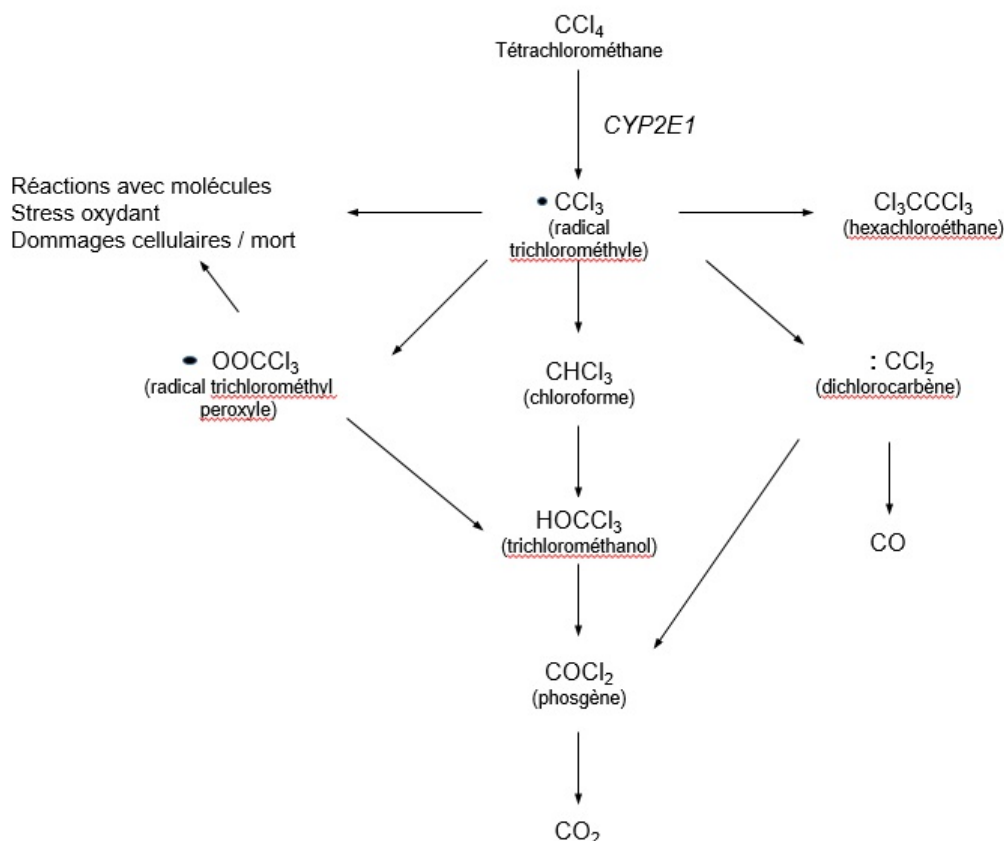


Figure 1 : Principales voies métaboliques du tétrachlorométhane (les symboles placés devant CCl_3 , OOCCl_3 indiquent que ce sont des radicaux) [19].

Mode d'action

[23]

La toxicocinétique du tétrachlorométhane renseigne sur la localisation de la toxicité du composé. La substance est bioactivée par les isoenzymes du CYP450 (principalement CYP2E1), localisées au niveau centrolobulaire hépatique. Les métabolites primaires ainsi formés sont très réactifs (radicaux libres trichlorométhyle et trichlorométhylperoxy) et se lient préférentiellement aux acides gras des membranes phospholipidiques, entraînant un mécanisme de peroxydation lipidique. S'ensuit une rupture membranaire et une libération de composés cytoplasmiques. Certains de ces sous-produits peuvent former des adduits aux protéines et à l'ADN.

Des agents antioxydants, comme le glutathion, peuvent bloquer le mécanisme de peroxydation lipidique. Quand ces systèmes sont dépassés (épuisement des réserves de glutathion par exemple), le phénomène s'amplifie entraînant au final, la destruction du matériel génétique et la mort des cellules. La régénération et la prolifération cellulaire qui s'ensuit augmentent la probabilité de fixation de mutations (induites par la peroxydation lipidique) ou l'action des endonucléases au niveau de l'ADN, pouvant entraîner un processus de cancérogenèse [25, 26].

Surveillance biologique de l'exposition

[24]

Le tétrachlorométhane sanguin en fin de poste, après plusieurs postes en cas d'exposition au long cours, a été proposé comme indicateur biologique d'exposition. Cet indicateur est bien corrélé aux concentrations atmosphériques de tétrachlorométhane.

Le tétrachlorométhane urinaire en fin de poste est corrélé avec les concentrations atmosphériques et sanguines de tétrachlorométhane mais les données sont moins nombreuses.

Une valeur biologique d'interprétation professionnelle est proposée par la Commission allemande DFG (BAT) pour le tétrachlorométhane sanguin, correspondant à une exposition au tétrachlorométhane de 0,5 ppm pendant 8 heures, sur la base de données pharmacocinétiques. En raison des données limitées, cette valeur doit être considérée comme provisoire.

Toxicité expérimentale

Toxicité aiguë

[18]

Le tétrachlorométhane provoque une dépression du système nerveux central et des atteintes hépatiques. Il est légèrement irritant pour les yeux, modérément irritant pour la peau et possède un léger potentiel sensibilisant cutané.

La DL₅₀ par voie orale est de 2900 mg/kg chez le rat, 12800 mg/kg chez la souris, 6380 mg/kg chez le lapin et 3680 mg/kg chez le hamster. Par voie cutanée, elle est supérieure à 5000 mg/kg chez le rat.

La CL₅₀ a été estimée chez le rat à 7900 ppm pour une exposition de 4 heures et chez la souris à 13435 ppm pour une exposition de 4 heures.

Les principaux effets sont rapportés au niveau du système nerveux central, du foie et des muqueuses ; leur sévérité augmente avec la dose. Dans les intoxications subaiguës, les troubles de conscience et les signes d'irritation sont discrets ou absents.

Par voie orale, les premiers effets hépatiques apparaissent dès 10 mg/kg (dose unique) et se caractérisent par une augmentation des niveaux enzymatiques chez le rat ; par la suite, une vacuolisation et une nécrose centrolobulaires se développent. Chez la souris, la nécrose centrolobulaire est observée dès 10 mg/kg (dose unique). Des effets immunitaires sont aussi détectés et se traduisent par une immunosuppression (souris, 500 mg/kg pc/j, 1 fois/jour pendant 7 jours) et une diminution de la résistance aux infections (souris, 50 mg/kg pc/j, 1 fois/jour pendant 14 jours). L'exposition à 4000 mg/kg de tétrachlorométhane est à l'origine, chez le rat, d'atélectasie, d'hémorragies et d'œdèmes aigus pulmonaires, complication fréquente de l'intoxication en lien avec les lésions directes précoces de la paroi alvéolaire (conséquence de son élimination dans l'air expiré) [27].

Par voie cutanée, des foyers nécrotiques sont observés au niveau du foie chez le cochon d'inde, suite à l'application de 513 mg/cm² de tétrachlorométhane pendant 16 heures sous pansement occlusif [28].

Par inhalation, des expositions comprises entre 10 et 100 ppm (rat, 6-7 h/j, 2 semaines) sont à l'origine d'effets hépatiques légers à modérés (augmentation du poids du foie, dégénérescence graisseuse) [29]. Les très fortes concentrations de tétrachlorométhane (rat, 4800 ppm pendant 4 heures) entraînent une nécrose centrolobulaire dans les 24 heures suivant l'exposition [30, 31]. Lorsque ces expositions se poursuivent (2 fois/semaine), une prolifération hépatocellulaire remplace les zones nécrotiques 2 à 3 semaines après, avant le développement d'une fibrose et éventuellement d'une cirrhose [30]. Une cirrhose, associée à une dégénérescence graisseuse, apparaît chez les rats exposés à 200 ou 400 ppm (7 h/j, 5 j/sem pendant 2 sem) [29].

La dépression du système nerveux central s'observe aux fortes concentrations. Chez le rat, une somnolence voire un étourdissement peuvent survenir à 4600 ppm (jusqu'à 8 heures), une ataxie et perte de connaissance (à 12000 ppm) avant le décès par arrêt respiratoire (à 19000 ppm) [29].

Les effets toxiques du tétrachlorométhane sont modifiés par de nombreux facteurs : augmentés par les alcools et diminués par le glutathion notamment.

Irritation, sensibilisation

Le tétrachlorométhane est faiblement irritant pour les yeux et modérément irritant pour la peau du lapin. Un contact prolongé avec le liquide peut entraîner des changements dégénératifs de l'épiderme.

L'exposition à des vapeurs peut irriter les voies respiratoires supérieures. Un léger potentiel sensibilisant est mis en évidence dans un essai de stimulation des ganglions lymphatiques chez la souris [3].

Toxicité subchronique, chronique

[18]

Les expositions répétées sont principalement à l'origine d'atteintes hépatiques (cirrhose, stéatose, cytolysse). On observe, dans certains cas, des atteintes glomérulaires rénales et hématologiques.

Diverses espèces animales ont été exposées à différentes concentrations, pendant 7 h/j et 5 j/semaine. À 400 ppm, plus de la moitié des animaux sont morts au 173^e jour de l'expérimentation ; tous les survivants ont une atteinte hépatique sévère (stéatose, cytolysse centrolobulaire, cirrhose) et une tubulopathie rénale discrète. À 200 ppm, les lésions constatées sont semblables, mais moins graves ; la mortalité n'est élevée que chez les cobayes et les rats. L'exposition à 100 ppm est cliniquement bien tolérée par tous les animaux, mais les atteintes hépatiques (cirrhose) et rénales sont toujours décelables histologiquement. À 50 ppm, on ne constate plus qu'une stéatose hépatique modérée chez les cobayes, les lapins et les rats. À 25 ppm, chez les mêmes espèces, les lésions hépatiques sont encore plus discrètes. À 10 ppm, les rats, les cobayes et la souris ont encore une stéatose hépatique minime. À 5 ppm, on ne note plus d'anomalie [29].

Plus récemment, des rats et des souris ont été exposés au tétrachlorométhane (0-10-30-90-270-810 ppm, 6 h/j, 5 j/sem, pendant 13 semaines). Dès 10 ppm, les analyses histologiques montrent la présence de gouttelettes lipidiques dans les hépatocytes (rats mâles et femelles, souris mâles), de globules cytoplasmiques (souris) et un relargage d'enzymes de cytolysse hépatique. La fibrose et la cirrhose ne sont observées que chez le rat à 270 ppm. Un phénomène de collapsus hépatique avec nécrose est rapporté chez la souris, à partir de 30 ppm. Des signes de néphrotoxicité (augmentation du poids des reins dès 10 ppm chez les rats mâles ; vacuolisation au niveau des tubules à partir de 270 ppm chez les rats femelles) et d'hématotoxicité (anémie chez les rats dès 90 ppm, et chez les souris femelles à 270 et 810 ppm) sont aussi mises en évidence [18].

Une diminution des niveaux d'hémoglobine et d'hématocrite est observée chez des rats femelles exposées pendant 2 ans, dès 25 ppm (6 h/j, 5 j/sem) ; ces effets sont associés à des atteintes spléniques (dépôt d'hémosidérine dès 5 ppm chez les rats mâles) et à une hématopoïèse extramédullaire (à partir de 25 ppm, chez la souris).

Des rats et des souris ont été exposés à 5 et 25 ppm de vapeurs de tétrachlorométhane pendant 2 ans (6 h/j, 5 j/sem). Aucun effet hépatique significatif n'est rapporté à 5 ppm ; à 25 ppm, les atteintes se caractérisent par une augmentation du poids du foie, une hausse des niveaux sériques en enzymes, un dépôt de céroïde (pigment jaunâtre), une fibrose, une cirrhose et une dégénérescence graisseuse. Au niveau rénal, une protéinurie apparaît dès 5 ppm (rats mâles et femelles) ; à 25 ppm, les animaux développent des néphropathies progressives chroniques et leur taux d'urée sanguine augmente. Le taux de survie des animaux exposés à 125 ppm est très faible [32].

Des atteintes neurologiques périphériques sont décrites chez plusieurs espèces animales ; toutefois, la pureté des solvants utilisés par les expérimentateurs n'est pas précisée, ce qui ne permet pas d'imputer de manière certaine ces neuropathies au tétrachlorométhane. Des analyses histologiques ont révélé des lésions dégénératives au niveau des nerfs sciatique et optique à 200 et 400 ppm, et chez quelques rats à 50 ppm. Toutefois, ces lésions ne semblent pas assez sévères pour avoir des conséquences sur la démarche ou la vision.

Par voie orale, les effets hépatotoxiques du tétrachlorométhane ont été largement étudiés chez l'animal : diminution du réticulum endoplasmique lisse et rugueux et de l'activité des enzymes associées, inhibition de la synthèse protéique, perturbation de la sécrétion de triglycérides avec accumulation de graisses, nécrose centrolobulaire, et éventuellement fibrose et cirrhose. Si les effets sont variés, les premiers effets apparaissent à partir de 10 mg/kg pc/j (12 à 13 semaines d'exposition).

Effets génotoxiques

[23]

À partir des données disponibles, le tétrachlorométhane n'est pas considéré comme génotoxique.

- *In vitro*

Dans la grande majorité des études disponibles, le tétrachlorométhane n'induit pas de mutation ponctuelle au test d'Ames sur *Escherichia coli*, avec ou sans activation métabolique. En revanche, un effet mutagène a été mis en évidence à très fortes doses chez *Saccharomyces cerevisiae*, en présence de cytotoxicité.

■ In vivo

Il n'entraîne pas d'aberration chromosomique dans les hépatocytes de rat en culture et n'augmente pas la synthèse de l'ADN dans les hépatocytes de rat exposés *in vivo*. De même, des résultats négatifs sont rapportés dans les tests des micronoyaux.

Effets cancérogènes

[33]

Le tétrachlorométhane est un cancérogène hépatique dans diverses espèces animales.

La cancérogénicité du tétrachlorométhane a fait l'objet de très nombreuses études. Tous les essais sur le rat, la souris et d'autres espèces, par diverses voies d'exposition, mettent en évidence un effet cancérogène hépatique (hépatocarcinome) associé souvent à un processus de nécrose cellulaire. Chez le rat femelle, des injections sous-cutanées de tétrachlorométhane entraînent le développement de fibroadénomes et d'adénocarcinomes de la glande mammaire.

Le tétrachlorométhane est classé cancérogène catégorie 2 par l'Union européenne et dans le groupe 2B par le CIRC [34]. La classification du CIRC est basée sur des preuves insuffisantes chez l'Homme et suffisantes chez l'animal : les organes cibles sont le foie (rat, souris et hamster) et les glandes surrénales (phéochromocytome chez la souris), par voie orale et par inhalation [18, 33].

Effets sur la reproduction

[33]

Chez les rongeurs, des effets sur les organes reproducteurs ont été observés, ainsi que des effets fœtotoxiques.

Fertilité

La fertilité de rats des 2 sexes recevant pendant 2 ans une alimentation contenant 15 mg/kg pc/j n'est pas modifiée [35].

L'injection intrapéritonéale de 3 ml/kg/j pendant 15 jours, entraîne chez le rat mâle une atrophie des testicules, une dégénérescence des tubes séminifères et une perturbation de la spermatogenèse et, chez le rat femelle, une diminution du poids de l'utérus et des ovaires et des anomalies hormonales, avec suppression des œstrus et baisse de l'activité gonadatrophine hypophysaire [36 à 38].

Par inhalation, une étude ancienne rapporte une diminution de la fertilité chez des rats exposés à 200 ppm et plus (8 h/j, 5 j/sem, 10,5 mois soit 3 générations) [18].

Pour ces mêmes concentrations, une dégénérescence de l'épithélium germinatif testiculaire est observée chez des rats exposés pendant 192 jours (7 h/j, 5 j/sem) [29].

Chez la souris, le poids des testicules est augmenté à 25 ppm (6 h/j, 5 j/sem, 2 ans) [18].

Développement

Par voie orale, la période de vulnérabilité se situe entre le 6^e et le 10^e jour de gestation (GD). Des rates gestantes ont été exposées à une dose unique de 150 mg/kg de tétrachlorométhane, au 6^e, 7^e, 8^e, 10^e ou 12^e jour de gestation : les incidences de perte complète de portées ont varié de 36 à 72 % de GD 6 à 10 (maximum au 8^e jour) et 0 % au 12^e jour (4 % pour les témoins) [29]. Des rates gestantes ont été exposées à 25 ou 50 mg/kg pc/j, de GD6 à GD15, par gavage. Aucune toxicité maternelle ou développementale n'a été observée à 25 mg/kg pc/j ; par contre, à 50 mg/kg pc/j, des signes de toxicité (piloérection et baisse du poids maternel) et la perte totale de portées a été rapportée [40].

L'administration intrapéritonéale ou sous-cutanée d'une dose unique de 150 mg en fin de gestation chez la souris provoque une importante augmentation de la mortalité fœtale.

Par inhalation, l'exposition de rates du 6^e au 15^e jour de la gestation (300 ou 1000 ppm, 7 h/j) est responsable d'effets fœtotoxiques (œdème sous-cutané à 300 ppm ; anomalies sternales à 1000 ppm) ; une diminution du poids des fœtus et de la longueur vertex-coccyx est observée, en lien avec la dose [41]. Chez les mères, une diminution du poids corporel et des atteintes hépatiques sont rapportées, mais sans conséquence sur la conception, le nombre d'implantations et de résorptions, ou la taille des portées.

Toxicité sur l'Homme

L'intoxication aiguë au tétrachlorométhane se traduit par une hépatonéphrite, précédée d'une dépression du système nerveux central et de troubles gastro-intestinaux, indépendamment du mode d'absorption. Des effets locaux à type d'irritation peuvent survenir en cas de contact cutané ou oculaire. L'exposition chronique à des vapeurs ou aérosols de tétrachlorométhane peut être à l'origine d'une hépatotoxicité et de troubles mentaux organiques. Le contact cutané répété dégraisse la peau. Les données chez l'Homme évaluant le potentiel cancérogène et reprotoxique de la substance sont limitées. Il n'y a pas de données de génotoxicité ni d'ototoxicité chez les travailleurs exposés.

Toxicité aiguë

[18, 23, 42 à 45]

L'exposition à des vapeurs ou aérosols de tétrachlorométhane est à l'origine d'une dépression du système nerveux central allant du syndrome ébrié au coma, accompagnée de symptômes gastro-intestinaux.

L'intoxication aiguë grave, aussi bien par inhalation qu'ingestion, se déroule typiquement en trois phases :

- des troubles neurologiques et gastro-intestinaux se traduisant par des céphalées, vertiges, nausées, vomissements, diarrhées et douleurs abdominales ;
- un intervalle libre de symptômes pendant 1 à 4 jours suivi d'une atteinte hépatique (cytolyse survenant au plus tôt dans les 12-24 heures avec une nécrose d'abord centrolobulaire) ;
- se terminant par une atteinte rénale (tubulopathie la plus souvent oligoanurique, se manifestant quelques jours, voire quelques semaines, plus tard).

L'évolution vers l'insuffisance hépato-rénale peut conduire au décès. L'œdème aigu du poumon est fréquent lors d'expositions massives par inhalation, par atteinte alvéolaire directe et également du fait de l'insuffisance rénale. Les formes sévères peuvent conduire à des séquelles de type stéatose ou fibrose hépatique, voire à une cirrhose.

Comme la plupart des hydrocarbures halogénés, l'exposition aiguë à forte concentration sensibilise le myocarde aux catécholamines circulantes (risque de survenue de troubles du rythme cardiaque en cas de stress et/ou d'effort).

Des troubles visuels (vision périphérique restreinte, amblyopie), ainsi qu'une dégénérescence du nerf optique ont été rapportés dans des publications très anciennes, dans un nombre limité de cas.

L'exposition cutanée prolongée (du fait de la très forte volatilité de la substance) au tétrachlorométhane sous forme de liquide ou de vapeurs, est à l'origine d'un érythème transitoire ; le contact étendu est à l'origine d'effets systémiques gastro-intestinaux et neurologiques centraux, d'une hépatotoxicité et, principalement, d'une néphrotoxicité [21].

Les projections oculaires de la substance sont irritantes pour l'œil.

Les informations quantitatives sur les niveaux d'exposition associés aux effets observés sont limitées, le seuil des effets sur le système nerveux central se situant entre 20 et 50 ppm, pour une exposition de 8 heures [44]. Il y a une variabilité interindividuelle dans la susceptibilité aux effets toxiques de la substance, le principal facteur étant la co-exposition à des inducteurs du CYP2E1, notamment l'éthanol, l'isopropanol et certains médicaments.

Toxicité chronique

[18, 43 à 45]

Les études transversales disponibles chez des travailleurs exposés de façon chronique à des vapeurs et aérosols de tétrachlorométhane retrouvent principalement des effets hépatotoxiques : stéatose, élévation des transaminases, et, dans certains cas, hyperbilirubinémie se traduisant par un ictère, fibrose et cirrhose.

Des symptômes neurologiques centraux suggérant des troubles mentaux organiques et des symptômes digestifs ont aussi été décrits : maux de tête ou vertiges, dépression, irritabilité, dyspepsie, anorexie, nausées, vomissements, perte pondérale. Plus rarement, des manifestations cutanées (éruptions purpuriques) ont été observées, pouvant traduire un déficit de synthèse des facteurs de coagulation en lien avec l'hépatotoxicité.

Le contact cutané répété a un effet dégraissant pour la peau, à l'origine de dermatites irritatives de contact. Un cas de polynévrite a aussi été décrit suite à des contacts cutanés répétés. Les rares cas de sensibilisation cutanée seraient dus aux impuretés et additifs du produit technique.

Effets génotoxiques

Aucune étude de génotoxicité chez des travailleurs exposés au tétrachlorométhane n'a été identifiée à la date de publication de cette fiche.

Effets cancérogènes

[18, 23, 34]

Trois cas de carcinome hépatocellulaire, accompagnés d'une fibrose ou d'une cirrhose, ont été rapportés : deux survenant respectivement 4 et 7 ans après une intoxication aiguë par le tétrachlorométhane ; l'autre chez une femme utilisant professionnellement ce solvant depuis 3 ans et ayant des antécédents de coliques biliaires.

Quelques études épidémiologiques ont évalué les relations potentielles entre l'exposition au tétrachlorure de carbone et l'incidence ou la mortalité par cancer. Les résultats sont variables selon la localisation, certaines études suggérant un lien avec des cancers hématopoïétiques [46], basées sur un petit nombre de cas, mais la majorité concerne des résultats sans association ou non significatifs (poumon, rein, pancréas, cerveau, tête et cou, colon et rectum, mélanome intraoculaire, sein) [47 à 50]. Comme ces études sont caractérisées par des expositions mixtes (aucune ne concerne une exposition exclusive ou majoritaire au tétrachlorométhane) et un manque de données sur l'exposition, toute contribution du tétrachlorométhane ne peut être identifiée de manière précise.

Des polymorphismes génétiques du CYP2E1 ont été associés à un risque accru de lymphome non hodgkinien chez les personnes exposées au tétrachlorométhane [51].

Effets sur la reproduction

Une étude prospective menée en Allemagne dans les années 80 évaluant l'association entre l'exposition à plusieurs agents chimiques (estimée par matrice emploi-exposition) et le risque de petits poids pour l'âge gestationnel à la naissance n'a pas retrouvé de lien avec le tétrachlorométhane. Cependant, la puissance de l'étude est limitée : parmi les 1 865 naissances, seules 64 mères avaient des expositions potentielles au tétrachlorométhane, qualifiées de « faibles » ou « modérées » [52].

Les données disponibles concernant les risques de retard de croissance fœtale et de malformations (tube neural, fente orofaciale, gastroschisis) lors de l'exposition maternelle aux solvants chlorés restent imprécises et ne permettent pas d'évaluer le rôle du tétrachlorométhane [53 à 55].

L'exposition aux solvants organiques dans leur ensemble a été associée à une augmentation du risque d'avortements spontanés. Dans un contexte de polyexpositions, la distinction des effets induits par le tétrachlorométhane seul, de ceux résultants d'une exposition à d'autres substances n'a pas été étayée.

Réglementation

Rappel : la réglementation citée est celle en vigueur à la date d'édition de cette fiche : janvier 2023.

Les textes cités se rapportent essentiellement à la prévention du risque en milieu professionnel et sont issus du Code du travail et du Code de la sécurité sociale. Les rubriques "Protection de la population", "Protection de l'environnement" et "Transport" ne sont que très partiellement renseignées.

Sécurité et santé au travail

Mesures de prévention des risques chimiques (agents chimiques dangereux)

- Articles R. 4412-1 à R. 4412-57 du Code du travail.
- Circulaire DRT du ministère du travail n° 12 du 24 mai 2006 (non parue au JO).

Aération et assainissement des locaux

- Articles R. 4222-1 à R. 4222-26 du Code du travail.
- Circulaire du ministère du Travail du 9 mai 1985 (non parue au JO).
- Arrêtés des 8 et 9 octobre 1987 (JO du 22 octobre 1987) et du 24 décembre 1993 (JO du 29 décembre 1993) relatifs aux contrôles des installations.

Valeurs limites d'exposition professionnelle (Françaises)

- Article R.4412-149 du Code du travail (décret n° 2019-1487 du 27 décembre 2019 fixant des VLEP contraignantes - JO du 29/12/2019).

Valeurs limites d'exposition professionnelle (Européennes)

- Directive (UE) 2017/164 de la Commission du 31 janvier 2017 (JOUE du 1^{er} février 2017).

Maladies à caractère professionnel

- Articles L. 461-6 et D. 461-1 et annexe du Code de la sécurité sociale : déclaration médicale de ces affections.

Maladies professionnelles

- Article L. 461-4 du Code de la sécurité sociale : déclaration obligatoire d'emploi à la Caisse primaire d'assurance maladie et à l'inspection du travail ; tableaux n° 11 et n° 84.

Travaux interdits

- Jeunes travailleurs de moins de 18 ans : article D. 4153-17 du Code du travail. Des dérogations sont possibles sous conditions : articles R. 4153-38 à R. 4153-49 du Code du travail.
- Salariés sous contrat de travail à durée déterminée et salariés temporaires : articles D. 4154-1 à D. 4154-4, R. 4154-5 et D. 4154-6 du Code du travail.

Entreprises extérieures

- Article R. 4512-7 du Code du travail et arrêté du 19 mars 1993 (JO du 27 mars 1993) fixant la liste des travaux dangereux pour lesquels il est établi par écrit un plan de prévention.

Classification et étiquetage**a) substance tétrachlorométhane**

Le règlement CLP (règlement (CE) n° 1272/2008 du Parlement européen et du Conseil du 16 décembre 2008 (JOUE L 353 du 31 décembre 2008)) introduit dans l'Union européenne le système général harmonisé de classification et d'étiquetage ou SGH. La classification et l'étiquetage harmonisés du tétrachlorométhane figurent dans l'annexe VI du règlement CLP. La classification est :

- Toxicité aiguë (par voie orale), catégorie 3 (*) ; H301
- Toxicité aiguë (par voie cutanée), catégorie 3 (*) ; H311
- Toxicité aiguë (par inhalation), catégorie 3 (*) ; H331
- Cancérogénicité, catégorie 2 ; H351
- Toxicité spécifique pour certains organes cibles – Exposition répétée, catégorie 1 ; H372 (**)
- Dangers pour le milieu aquatique – Danger chronique, catégorie 3 ; H412
- Dangereux pour la couche d'ozone – catégorie 1 ; H420

(*) Cette classification est considérée comme une classification minimale ; la classification dans une catégorie plus sévère doit être appliquée si des données accessibles le justifient. Par ailleurs, il est possible d'affiner la classification minimum sur la base du tableau de conversion présenté en Annexe VII du règlement CLP quand l'état physique de la substance utilisée dans l'essai de toxicité aiguë par inhalation est connu. Dans ce cas, cette classification doit remplacer la classification minimale.

(**) Selon les règles de classification préexistante, la classification s'appliquait pour une voie d'exposition donnée uniquement dans les cas où il existait des données justifiant la classification en fonction de cette voie. Le règlement CLP prévoit que la voie d'exposition ne doit être indiquée dans la mention de danger que s'il est formellement prouvé qu'aucune autre voie ne peut conduire au même danger. Faute d'informations sur les voies d'exposition non classées (absence de données ou absence d'effet), la classification préexistante a été convertie en classification CLP mais sans précision de voie d'exposition.

Certains fournisseurs proposent de compléter cette classification avec l'ajout des dangers suivants (autoclassification) :

- Sensibilisation cutanée, catégorie 1B ; H317
- Cancérogénicité, catégorie 1B ; H350

Pour plus d'informations, se reporter au site de l'ECHA (<https://chem.echa.europa.eu/> et <https://echa.europa.eu/fr/regulations/clp/classification>).

b) mélanges contenant du tétrachlorométhane

- Règlement (CE) n° 1272/2008 modifié.

Des limites spécifiques de concentration ont été fixées pour le tétrachlorométhane quant à la toxicité spécifique pour certains organes cibles.

Interdiction / Limitations d'emploi**Substances qui appauvrissent la couche d'ozone**

Le tétrachlorométhane est inscrit sur la liste des substances qui appauvrissent la couche d'ozone et qui sont soumises à interdiction (Annexe I du Règlement (UE) n° 2024/590 du Parlement européen et du Conseil du 7 février 2024). Des exceptions d'interdiction existent pour cette substance.

Produits cosmétiques

Le tétrachlorométhane est inscrit sur la liste des substances interdites dans les produits cosmétiques (Annexe II du Règlement (CE) n° 1223/2009 modifié du Parlement européen et du Conseil du 30 novembre 2009)

Protection de la population

Se reporter aux règlements modifiés (CE) 1907/2006 (REACH) et (CE) 1272/2008 (CLP). Pour plus d'information, consulter les services du ministère chargé de la santé.

Protection de l'environnement

Installations classées pour la protection de l'environnement : les installations ayant des activités, ou utilisant des substances, présentant un risque pour l'environnement peuvent être soumises au régime ICPE. Pour consulter des informations thématiques sur les installations classées, veuillez consulter le site (<https://aida.ineris.fr>) ou le ministère chargé de l'environnement et ses services (DREAL (Directions Régionales de l'Environnement, de l'Aménagement et du Logement) ou les CCI (Chambres de Commerce et d'Industrie)).

Transport

Se reporter entre autre à l'Accord européen relatif au transport international des marchandises dangereuses par route (dit " Accord ADR ") en vigueur (<https://unece.org/fr/about-adr>). Pour plus d'information, consulter les services du ministère chargé du transport.

Recommandations

En raison de la grande toxicité du tétrachlorométhane, des mesures très strictes de prévention et de protection s'imposent lors de son stockage et de son utilisation. Chaque fois que l'usage et le procédé le permettent, il est recommandé de substituer cette substance.

Au point de vue technique

Information et formation des travailleurs

- **Instruire le personnel** des risques présentés par la substance, des précautions à observer, des mesures d'hygiène à mettre en place ainsi que des mesures d'urgence à prendre en cas d'accident.
- **Former les opérateurs** à la manipulation des moyens d'extinction (extincteurs, robinets d'incendie armés...).
- Observer une **hygiène corporelle et vestimentaire** très stricte : lavage soigneux des mains (savon et eau) après manipulation et changement de vêtements de travail. Ces vêtements de travail sont fournis gratuitement, nettoyés et remplacés si besoin par l'entreprise. Ceux-ci sont rangés séparément des vêtements de ville. En aucun cas les salariés ne doivent quitter l'établissement avec leurs vêtements et leurs chaussures de travail.
- Ne pas **fumer, vapoter, boire** ou **manger** sur les lieux de travail.

Manipulation

- N'entreposer dans les ateliers que **des quantités réduites de substance** et ne dépassant pas celles nécessaires au travail d'une journée.
- **Éviter tout contact** de produit avec la **peau** et les **yeux**. **Éviter l'inhalation** de vapeurs et d'aérosols. Effectuer en **système clos** toute opération industrielle qui s'y prête. Dans tous les cas, prévoir une **aspiration** des vapeurs à leur source d'émission, ainsi qu'une **ventilation** des lieux de travail conformément à la réglementation en vigueur [56].
- **Réduire** le nombre de personnes exposées au tétrachlorométhane.
- Éviter tout rejet atmosphérique de tétrachlorométhane.
- Faire évaluer **annuellement** l'exposition des salariés au tétrachlorométhane présent dans l'air par un **organisme accrédité** et s'assurer du respect de la ou des valeurs limites d'exposition professionnelle réglementaires (§ Méthodes d'évaluation de l'exposition professionnelle).
- En raison des risques de décomposition et d'émission de produits toxiques (phosgène par exemple), éviter toute surchauffe du tétrachlorométhane en particulier au-dessus de 100 °C. De même, tout appareil susceptible de produire une flamme ou de porter à haute température une surface métallique (brûleurs, arcs électriques, fours) sera banni des locaux de travail.
- Au besoin, les espaces dans lesquels la substance est stockée et/ou manipulée doivent faire l'objet d'une **signalisation** [57].
- Ne jamais procéder à des travaux sur ou dans des cuves et réservoirs contenant ou ayant contenu du tétrachlorométhane sans prendre les précautions d'usage [58].
- Supprimer toute source d'exposition par contamination en procédant à un **nettoyage régulier** des locaux et postes de travail.

Équipements de Protection Individuelle (EPI)

Leur choix dépend des conditions de travail et de l'évaluation des risques professionnels. Une attention particulière sera apportée lors du **retrait des équipements** afin d'éviter toute contamination involontaire. Ces équipements seront éliminés en tant que déchets dangereux [59 à 62].

- Appareils de protection respiratoire : si un appareil filtrant peut être utilisé, il doit être muni d'un filtre de type A lors de la manipulation de la substance [63].
- Gants : les matériaux préconisés pour **un contact prolongé** sont les suivants : Viton[®], Viton[®]/caoutchouc butyle (élastomères fluorés) et Silver Shield[®] PE/EVAL/PE (matériaux multicouches). D'autres matériaux peuvent également être recommandés pour des **contacts intermittents** ou **en cas d'éclaboussure** : caoutchouc nitrile. Certains matériaux sont à éviter : les caoutchoucs butyle, néoprène et naturel [64 à 66].
- Vêtements de protection : quand leur utilisation est nécessaire (en complément du vêtement de travail), leur choix dépend de l'**état physique** de la substance. **Seul le fabricant du vêtement** peut confirmer la protection effective d'un vêtement contre les dangers présentés par la substance. Dans le cas de vêtements réutilisables, il convient de **se conformer strictement à la notice du fabricant** [67].
- Lunettes de sécurité : la rubrique 8 « Contrôles de l'exposition / protection individuelle » de la FDS peut renseigner quant à la nature des protections oculaires pouvant être utilisées lors de la manipulation de la substance [68].

Stockage

- Stocker le tétrachlorométhane dans des locaux frais et sous ventilation mécanique permanente. **Tenir impérativement à l'écart de la chaleur, des surfaces chaudes et de toute autre source d'inflammation** (étincelles, flammes nues, rayons solaires...).
- Le stockage du tétrachlorométhane s'effectue habituellement dans des récipients en acier inoxydable, en polytétrafluoroéthylène (téflon) ou en caoutchouc fluoré [1]. Dans tous les cas, il convient de s'assurer auprès du fournisseur de la substance ou du matériau de stockage de la **bonne compatibilité** entre le matériau envisagé et la substance stockée.
- **Fermer soigneusement** les récipients et les étiqueter conformément à la réglementation. Reproduire l'étiquetage en cas de fractionnement.
- Le sol des locaux sera **imperméable** et formera **une cuvette de rétention** afin qu'en cas de déversement, la substance ne puisse se répandre au dehors.
- Mettre à disposition dans ou à proximité immédiate du local/zone de stockage des moyens d'extinction adaptés à l'ensemble des produits stockés.

Déchets

- Le stockage des déchets doit suivre les mêmes règles que le stockage des substances à leur arrivée (§ stockage).
- Ne pas rejeter à l'égout ou dans le milieu naturel les eaux polluées par le tétrachlorométhane.
- Conserver les déchets et les produits souillés dans des récipients spécialement prévus à cet effet, **clos et étanches et à l'écart de toute source de chaleur**. Les éliminer dans les conditions autorisées par la réglementation en vigueur.

En cas d'urgence

- En cas de déversement accidentel de liquide, récupérer le produit en l'épongeant avec un **matériau absorbant inerte** (diatomite, vermiculite, sable). Laver à grande eau la surface ayant été souillée [69].
- Si le déversement est important, **aérer** la zone et **évacuer** le personnel en ne faisant intervenir que des opérateurs **entraînés et munis d'un équipement de protection approprié**. Supprimer toute source d'inflammation potentielle.
- Des appareils de protection respiratoire isolants autonomes sont à prévoir **à proximité et à l'extérieur** des locaux pour les interventions d'urgence.
- Prévoir l'installation de **fontaines oculaires** et de **douches de sécurité** [70].
- Si ces mesures ne peuvent pas être réalisées sans risque de sur-accident ou si elles ne sont pas suffisantes, contacter les équipes de secours interne ou externe au site.

Au point de vue médical

Lors des visites initiale et périodiques

- Rechercher particulièrement lors de l'interrogatoire et l'examen clinique, des antécédents de pathologies hépatiques, rénales et neurologiques chroniques, des symptômes gastro-intestinaux et d'irritation de la peau, ainsi que des symptômes évocateurs de troubles mentaux organiques.
- La périodicité des examens médicaux et la nécessité ou non d'effectuer des examens complémentaires (bilan sanguin évaluant les fonctions hépatique et rénale, tests psychométriques) seront déterminées par le médecin du travail en fonction des données de l'examen clinique et de l'appréciation de l'importance de l'exposition.

Femmes enceintes et/ou allaitantes

- Exposer le moins possible à cette substance les femmes enceintes ou allaitantes en raison de l'effet famille des solvants organiques. Dans tous les cas, l'exposition ne devra pas dépasser le niveau déterminé en appliquant les recommandations de la Société française de médecine du travail.
- Si malgré tout, une exposition durant la grossesse se produisait, informer la personne qui prend en charge le suivi de cette grossesse, en lui fournissant toutes les données concernant les conditions d'exposition ainsi que les données toxicologiques.
- Rappeler aux femmes en âge de procréer l'intérêt de déclarer le plus tôt possible leur grossesse à l'employeur, et d'avertir le médecin du travail.

Surveillance biologique

- Le dosage du tétrachlorométhane sanguin en fin de poste, après plusieurs postes en cas d'exposition au long cours, est proposé pour la surveillance biologique de l'exposition au tétrachlorométhane. Une valeur biologique d'interprétation professionnelle pour cet indicateur est établie par la Commission allemande DFG (BAT) [24].

Autres

- Les travailleurs potentiellement exposés au tétrachlorométhane doivent être informés de l'effet synergique de l'ingestion d'éthanol.

Conduites à tenir en cas d'urgence

- **En cas de contact cutané**, appeler immédiatement un SAMU ou un centre antipoison, faire transférer la victime en milieu hospitalier dans les plus brefs délais. Retirer les vêtements souillés (avec des gants adaptés) et laver la peau immédiatement et abondamment à grande eau pendant au moins 15 minutes. Si la victime est inconsciente, la placer en position latérale de sécurité et mettre en œuvre, s'il y a lieu, des manœuvres de réanimation.
- **En cas de projection oculaire**, rincer immédiatement et abondamment les yeux à l'eau courante pendant au moins 15 minutes, paupières bien écartées. En cas de port de lentilles de contact, les retirer avant le rinçage. Si une irritation oculaire apparaît, consulter un ophtalmologiste et le cas échéant lui signaler le port de lentilles.
- **En cas d'inhalation**, appeler immédiatement un SAMU ou un centre antipoison, faire transférer la victime en milieu hospitalier dans les plus brefs délais. Transporter la victime en dehors de la zone polluée en prenant toutes les précautions nécessaires pour les sauveteurs. Si la victime est inconsciente, la placer en position latérale de sécurité et mettre en œuvre, s'il y a lieu, des manœuvres de réanimation. Si la victime est consciente, la maintenir au maximum au repos. Si nécessaire, retirer les vêtements souillés (avec des gants adaptés) et commencer une décontamination cutanée et oculaire (laver immédiatement et abondamment à grande eau pendant au moins 15 minutes).
- **En cas d'ingestion**, appeler immédiatement un SAMU ou un centre antipoison, faire transférer la victime en milieu hospitalier dans les plus brefs délais. Si la victime est inconsciente, la placer en position latérale de sécurité et mettre en œuvre, s'il y a lieu, des manœuvres de réanimation. Si la victime est consciente, faire rincer la bouche avec de l'eau, ne pas faire boire, ne pas faire manger, ne pas tenter de provoquer des vomissements ; la maintenir au maximum au repos.

Bibliographie

- 1 | Carbon tetrachloride. In : Gestis Substance Database on hazardous substance. IFA (<https://gestis-database.dguv.de/>).
- 2 | Carbon tetrachloride. In : Pubchem. US NLM (<https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/>).
- 3 | Carbon tetrachloride - Dossier d'enregistrement REACH, ECHA (<https://echa.europa.eu/fr/home>).
- 4 | Carbon tetrachloride. In : Fiche IPCS. ICSC 0024. International Labour Organization (ILO), 2000 (<https://www.ilo.org/dyn/icsc/showcard.home>).
- 5 | Tétrachlorométhane. In : Base de données « Valeurs limites d'exposition professionnelle (VLEP) – Substances chimiques ». INRS (<https://www.inrs.fr/publications/bdd/vlep.html>).
- 6 | Hydrocarbons, Halogenated. Method 1003. In : NIOSH Manual of Analytical Methods (NMAM), 4th edition. NIOSH, 2003 (<https://www.cdc.gov/niosh/nmam>).
- 7 | Volatile organic compounds in air Laboratory method using pumped solid sorbent tubes, solvent desorption and gas chromatography. MDHS 96. Methods for the Determination of Hazardous Substances. HSE, March 2000 (<https://www.hse.gov.uk/pubns/mdhs/pdfs/mdhs96.pdf>).

- 8 | INSHT MTA/MA-042/A99 - Determinación de hidrocarburos clorados II (tetracloruro de carbono, cloroformo, clorobenceno) en aire - Método de adsorción en carbón activo / Cromatografía de gases (<https://www.insst.es/documentacion>).
- 9 | Qualité de l'air des lieux de travail - Échantillonnage et analyse des composés organiques volatils par désorption au solvant/chromatographie en phase gazeuse - Partie 1 : méthode d'échantillonnage par pompage. Norme NF ISO 16200-1 (indice de classement X 43-272-1). La Plaine Saint Denis : AFNOR ; 2001
- 10 | Air des lieux de travail - Détermination des hydrocarbures chlorés vaporeux - Méthode d'analyse par tube à charbon actif/désorption des solvants/chromatographie en phase gazeuse. Norme ISO 9486. La Plaine Saint Denis : AFNOR : 1991.
- 11 | DFG Method n°2, Air Monitoring Methods vol 13 - Tschickardt, M. 2012. Carbon tetrachloride [Air Monitoring Methods, 2012]. The MAK Collection for Occupational Health and Safety. 93-107.
- 12 | Air intérieur, air ambiant et air des lieux de travail - Échantillonnage et analyse des composés organiques volatils par tube à adsorption/désorption thermique/chromatographie en phase gazeuse sur capillaire - Partie 1 : échantillonnage par pompage. Norme NF EN ISO 16017-1 (indice de classement X 43-510-1). La Plaine Saint Denis : AFNOR : Mars 2001.
- 13 | Volatile organic compounds in air Laboratory method using pumped solid sorbent tubes, thermal desorption and gas chromatography. MDHS 72. In Methods for the Determination of Hazardous Substances. HSE, March 1993 (<http://www.hse.gov.uk/pubns/mdhs/pdfs/mdhs72.pdf>)
- 14 | Volatile organic compounds in air Laboratory method using diffusive solid sorbent tubes, thermal desorption and gas chromatography. MDHS 80. In Methods for the Determination of Hazardous Substances. HSE, August 1995 (<https://www.hse.gov.uk/pubns/mdhs/pdfs/mdhs80.pdf>)
- 15 | Volatile organic compounds in air Laboratory method using diffusive samplers, solvent desorption and gas chromatography. MDHS 88. Methods for the Determination of Hazardous Substances. HSE December 1997 (<https://www.hse.gov.uk/pubns/mdhs/pdfs/mdhs88.pdf>)
- 16 | Qualité de l'air des lieux de travail - Échantillonnage et analyse des composés organiques volatils par désorption au solvant/chromatographie en phase gazeuse - Partie 2 : méthode d'échantillonnage par diffusion. NF ISO 16200-2 (indice de classement X 43-272-2). La Plaine Saint Denis : AFNOR : Juin 2000.
- 17 | Air intérieur, air ambiant et air des lieux de travail - Échantillonnage et analyse des composés organiques volatils par tube à adsorption/désorption thermique/chromatographie en phase gazeuse sur capillaire - Partie 2 : échantillonnage par diffusion. NF EN ISO 16017-2 (indice de classement X 43-510-2). La Plaine Saint Denis : AFNOR : 2003.
- 18 | Carbon tetrachloride. Toxicological profile n° 30. ATSDR, 2005 (<https://www.atsdr.cdc.gov/>).
- 19 | Carbon tetrachloride. Toxicological review in support of summary information on the integrated risk information system (IRIS). US EPA, 2010.
- 20 | Sanzgiri UY, Kim HJ, Muralidhara S, Dallas CE *et al.* - Effect of route and pattern of exposure on the pharmacokinetics et acute hepatotoxicity of carbon tetrachloride. *Toxicol Appl Pharmacol.* 1995 ; 134 : 148-154.
- 21 | Tétrachlorure de carbone. Fiche de données toxicologiques et environnementales des substances chimiques. INERIS, 2005.
- 22 | Tsuruta H - Percutaneous absorption of organic solvents. Comparative study of the *in vivo* percutaneous absorption of chlorinated solvents in mice. *Ind Health.* 1975 ; 13 : 227-236.
- 23 | Élaboration de VTR chronique par voie respiratoire pour le tétrachlorure de carbone. Avis de l'Anses. Rapport d'expertise collective. 2017 (<https://www.anses.fr/fr>).
- 24 | Tétrachlorure de carbone. In base de données Biotox. INRS, 2022 (<https://www.inrs.fr/publications/bdd/biotox.html>).
- 25 | Eastmond DA - Evaluating genotoxicity data to identify a mode of action and its application in estimating cancer risk at low doses : a case study involving carbon tetrachloride. *Environ Mol Mutagen.* 2008 ; 49(2) : 132-141.
- 26 | Manibusan MK, Odin M et Eastmond DA - Postulated carbon tetrachloride mode of action : a review. *J Environ Sci Health, Part C: Environ Carcinog Ecotoxicol Rev.* 2007 ; 25(3) : 185-209.
- 27 | Gould VE et Smuckler EA - Alveolar injury in acute carbon tetrachloride intoxication. *Arch Intern Med.* 1971 ; 128 : 109-117.
- 28 | Kronevi T, Wahlberg J et Holmberg B - Histopathology of skin, liver, and kidney after epicutaneous administration of five industrial solvents to guinea pigs. *Environ Res.* 1979 ; 19 : 56-69.
- 29 | Adams EM, Spencer HC, Rowe VK *et al.* - Vapor toxicity of carbon tetrachloride determined by experiments on laboratory animals. *AMA Arch Ind Hyg Occup Med.* 1952 ; 6 : 50-66.
- 30 | Belyaev ND, Budker VC, Deriy LV, Smolenskaya IA *et al.* - Liver plasma membrane-associated fibroblast growth : Stimulatory and inhibitory activities during experimental cirrhosis. *Hepatology.* 1992 ; 15 : 525-531.
- 31 | Magos L, Snowden R, White INH, Butler WH *et al.* - Isotoxic oral and inhalation exposure of carbon tetrachloride in Porton-Wistar and Fischer rats. *J Appl Toxicol.* 1982 ; 2 : 238-240.
- 32 | Nagano K, Nishizawa T, Yamamoto S et Matsushima T - Inhalation carcinogenesis studies of six halogenated hydrocarbons in rats and mice. In : Chiyotani K, Hosoda Y, Aizawa Y, eds. *Advances in the prevention of occupational respiratory diseases.* 1998 : 741-746.
- 33 | Carbon tetrachloride. In : 15th Report on Carcinogens. NTP, 2021.
- 34 | Carbon tetrachloride. In : Re-evaluation of some organic chemicals, hydrazine and hydrogen peroxide. IARC Monographs on the Evaluation of the Carcinogenic Risk of Chemicals to Humans. Volume 71. IARC, 1999 (<https://monographs.iarc.who.int/monographs-available/>).
- 35 | Alumot E, Nachtomi E, Mandel E, Holstein P *et al.* - Tolerance and acceptable daily intake of chlorinated fumigants in the rat diet. *Food Cosmet Toxicol* 1976 ; 14 : 105-110.
- 36 | Chatterjee A - Testicular degeneration in rats by carbon tetrachloride intoxication. *Experientia.* 1966 ; 226 : 395-396.
- 37 | Chatterjee A - Effect of carbon tetrachloride on gonadal physiology in female rats. *Acta Anat.* 1998 ; 71 : 82-86.
- 38 | Kalla NR et Bansal MP - Effect of carbon tetrachloride on gonadal physiology in male rats. *Acta Anat.* 1975 ; 91 : 380-385.
- 39 | Narotsky MG, Brownie CF et Kavlock RJ - Critical period of carbon tetrachloride-induced pregnancy loss in Fischer-344 rats, with insights into the detection of resorption sites by ammonium sulfide staining. *Teratology.* 1997a ; 56(4) : 252-261.

- 40 | Narotsky MG, Pegram RA et Kavlock RJ - Effect of dosing vehicle on the developmental toxicity of bromodichloromethane and carbon tetrachloride in rats. *Fundam Appl Toxicol*. 1997b ; 40 : 30-36.
- 41 | Schwetz BA, Leong BKJ et Gehring PJ - Embryo- and fetotoxicity of inhaled carbon tetrachloride, 1,1-dichloroethane and methyl ethyl ketone in rats. *Toxicol Appl Pharmacol*. 1974 ; 28 : 452-464.
- 42 | Carbon tetrachloride. In : Corap dossier, ECHA 2019 (<https://echa.europa.eu/fr/home>).
- 43 | Testud F – Toxicologie médicale professionnelle et environnementale. Editions ESKA Paris (2018).
- 44 | Baud F, Garnier R (Eds) – Toxicologie clinique. 6^e édition. Paris : Lavoisier Médecine-Sciences ; 2017 : 1654 p.
- 45 | Carbon tetrachloride. Environmental Health Criteria 208. World Health Organization, 1999.
- 46 | Callahan CL, Stewart PA, Friesen MC, Locke S *et al.* - Case-control investigation of occupational exposure to chlorinated solvents and non-Hodgkin's lymphoma. *Occup Environ Med*. 2018 Jun ;75(6) :415-420.
- 47 | Barul C, Fayossé A, Carton M, Pilorget C *et al.* - ICARE study group. Occupational exposure to chlorinated solvents and risk of head and neck cancer in men : a population-based case-control study in France. *Environ Health*. 2017 Jul 24 ;16(1) :77.
- 48 | Carton M, Barul C, Menvielle G, Cyr D *et al.* - ICARE Study Group. Occupational exposure to solvents and risk of head and neck cancer in women : a population-based case-control study in France. *BMJ Open*. 2017 Jan 9 ;7(1) :e012833.
- 49 | Purdue MP, Stewart PA, Friesen MC, Colt JS *et al.* - Occupational exposure to chlorinated solvents and kidney cancer : a case-control study. *Occup Environ Med*. 2017 Mar ;74(4) :268-274.
- 50 | Su LJ, Young SG, Collins J, Matich E *et al.* - Geospatial Assessment of Pesticide Concentration in Ambient Air and Colorectal Cancer Incidence in Arkansas, 2013-2017. *Int J Environ Res Public Health*. 2022 Mar 10 ;19(6) :3258.
- 51 | Barry KH, Zhang Y, Lan Q, Zahm SH *et al.* - Genetic variation in metabolic genes, occupational solvent exposure, and risk of non-hodgkin lymphoma. *Am J Epidemiol*. 2011 Feb 15 ;173(4) :404-13.
- 52 | Seidler A, Raum E, Arabin B, *et al* – Maternal occupational exposure to chemical substances and the risk of infants small-for-gestational-age. *Am J Ind Med* ; 1999 ; 36(1) :213-222.
- 53 | Desrosiers TA, Lawson CC, Meyer RE, Stewart PA *et al.* - National Birth Defects Prevention Study – Assessed occupational exposure to chlorinated, aromatic and Stoddard solvents during pregnancy and risk of fetal growth restriction. *Occup Environ Med*. 2015 Aug ;72(8) :587-93..
- 54 | Desrosiers TA, Lawson CC, Meyer RE, Richardson DB *et al.* - National Birth Defects Prevention Study – Maternal occupational exposure to organic solvents during early pregnancy and risks of neural tube defects and orofacial clefts. *Occup Environ Med*. 2012 Jul ;69(7) :493-9.
- 55 | Spinder N, Almli LM, Desrosiers TA, Arnold KE *et al.* – Maternal occupational exposure to solvents and gastroschisis in offspring - National Birth Defects Prevention Study 1997-2011. *Occup Environ Med*. 2020 Mar ;77(3) :172-178.
- 56 | Principes généraux de ventilation. Guide pratique de ventilation ED 695. INRS (<https://www.inrs.fr>).
- 57 | Signalisation de santé et de sécurité au travail - Réglementation. Brochure ED 6293. INRS (<https://www.inrs.fr>).
- 58 | Cuves et réservoirs. Interventions à l'extérieur ou à l'intérieur des équipements fixes utilisés pour contenir ou véhiculer des produits gazeux, liquides ou solides. Recommandation CNAM R 435. Assurance Maladie, 2008 (https://www.ameli.fr/val-de-marne/entreprise/tableau_recommandations).
- 59 | Risques chimiques ou biologiques. Retirer sa tenue de protection en toute sécurité. Cas n°1 : Décontamination sous la douche. Dépliant ED 6165. INRS (<https://www.inrs.fr>).
- 60 | Risques chimiques ou biologiques. Retirer sa tenue de protection en toute sécurité. Cas n°3 : Sans décontamination de la tenue. Dépliant ED 6167. INRS (<https://www.inrs.fr>).
- 61 | Risques chimiques ou biologiques. Retirer ses gants en toute sécurité. Gants à usage unique. Dépliant ED 6168. INRS (<https://www.inrs.fr>).
- 62 | Risques chimiques ou biologiques. Retirer ses gants en toute sécurité. Gants réutilisables. Dépliant ED 6169. INRS (<https://www.inrs.fr>).
- 63 | Les appareils de protection respiratoire - Choix et utilisation. Brochure ED 6106. INRS (<https://www.inrs.fr>).
- 64 | Des gants contre le risque chimique. Fiche pratique de sécurité ED 112. INRS (<https://www.inrs.fr>).
- 65 | Forsberg K, Den Borre AV, Henry III N, Zeigler JP – Quick selection guide to chemical protective clothing. 7th ed. Hoboken : John Wiley & Sons ; 293 p.
- 66 | Tétrachlorométhane. In : ProtecPo Logiciel de pré-sélection de matériaux de protection de la peau. INRS-IRSST, 2011 (<https://protecpo.inrs.fr/ProtecPo/jsp/Accueil.jsp>).
- 67 | Quels vêtements de protection contre les risques chimiques. Fiche pratique de sécurité ED 127. INRS (<https://www.inrs.fr>).
- 68 | Les équipements de protection individuelle des yeux et du visage - Choix et utilisation. Brochure ED 798. INRS (<https://www.inrs.fr>).
- 69 | Les absorbants industriels. Aide-mémoire technique ED 6032. INRS (<https://www.inrs.fr>).
- 70 | Equipements de premiers secours en entreprise : douches de sécurité et lave-œil. Fiche pratique de sécurité ED 151. INRS (<https://www.inrs.fr>).

Historique des révisions

1 ^e édition	1965
2 ^e édition (mise à jour complète)	1987
3 ^e édition (mise à jour partielle)	1997
4 ^e édition (mise à jour partielle)	2009

5 ^e édition (mise à jour complète)	Janvier 2023
---	--------------