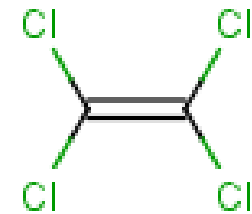


Substitution du perchloréthylène

Pour le nettoyage à sec des textiles

Tétrachloréthylène



Toxicocinétique

- Absorption
 - Très bonne absorption respiratoire des vapeurs
 - Très bonne absorption digestive du liquide
 - Passage transcutané
 - Très faible des vapeurs
 - Meilleur pour le liquide, mais absorption percutanée négligeable vis-à-vis de l'absorption respiratoire, si les voies aériennes ne sont pas protégées
- Distribution
 - Concentrations maximales
 - Dans les tissus riches en lipides (système nerveux, tissu adipeux)
 - Dans le foie, les reins, les poumons
 - Passage transplacentaire facile

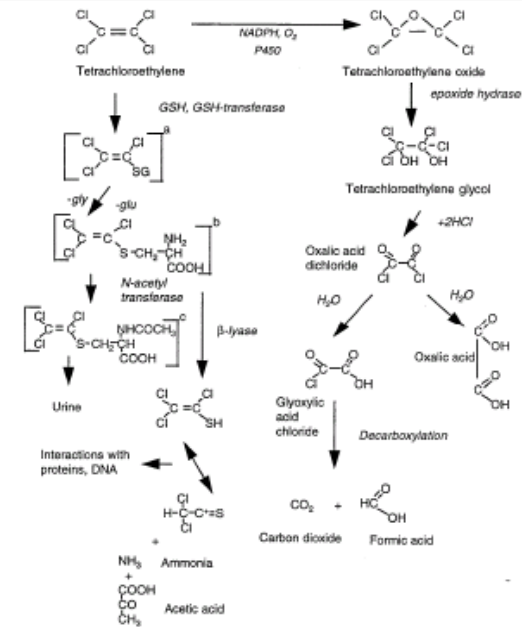
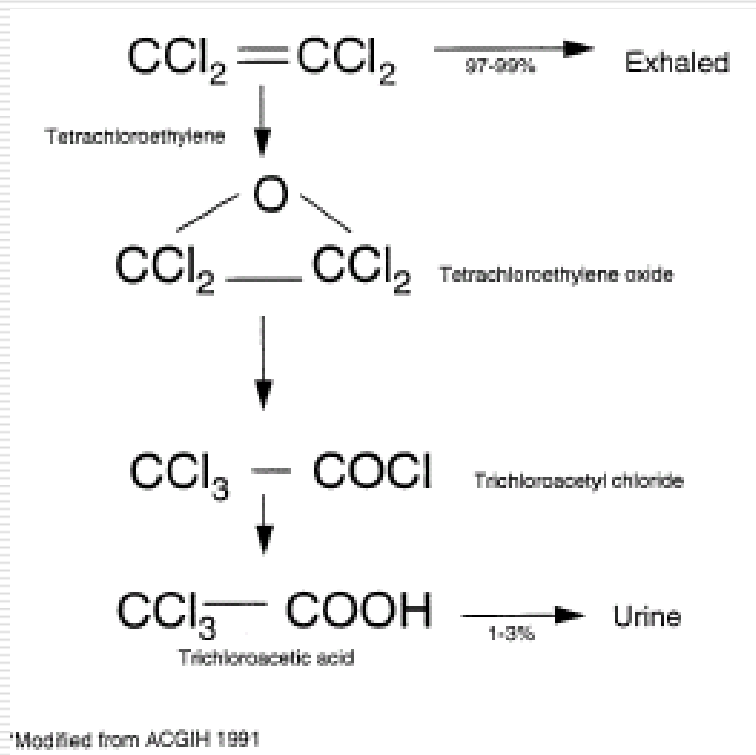
Toxicocinétique

□ Métabolisme

■ Très faiblement métabolisé

- 1-3 % transformé en acide trichloracétique
 - Variabilité interindividuelle ++
- En principe pas de production de trichloréthanol
 - Mais impuretés de trichloréthylène dans perchloréthylène du commerce
- Autres métabolites identifiés chez rongeurs
 - Acide oxalique
 - Conjugaison au GSH

Métabolisme



*Derived from Dekant et al. 1986; EPA 1985c; Green et al. 1990; Pegg et al. 1979

^aS-(1,2,2-trichlorovinyl)glutathione

^bS-(1,2,2-trichlorovinyl)cysteine

^cN-acetyl-S-(1,2,2-trichlorovinyl)-L-cysteine

gly = γ-glutamic acid; glyc = glycine

Toxicocinétique

□ Élimination

■ Demi-vie

- Plasmatique : 12-16 heures
- Musculaire : 30-40 heures
- Tissu adipeux : 55 heures

■ Excrétion respiratoire

- Perchloréthylène inchangé : > 97 %

■ Excrétion urinaire

- Métabolites : < 3 %
 - Surtout acide trichloracétique

Tétrachloroéthylène



☐ Toxicité aiguë

- Irritation
 - Dépression du SNC
 - Troubles de l'excitabilité cardiaque
 - Atteintes hépatiques et rénales (impuretés)
-

Tétrachloroéthylène



☐ Toxicité à terme

- Irritation
 - Troubles mentaux organiques
 - Atteintes hépatiques et rénales (impuretés)
 - Aggravation néphropathie préexistante
 - Augmentation du risque de sclérodermie systémique
-

Tétrachloroéthylène



Cancérogénicité

■ Souris :

- adénocarcinomes hépatocellulaires (p.o. et inh.)

■ Rat :

- leucémie monocyttaire (inh.)
- tumeurs rénales (inh., mâles)

■ Évaluation CIRC (1995) :

- preuves suffisantes de cancérogénicité chez l'animal
 - Aujourd'hui on dirait plutôt : preuves limitées
-

Tétrachloroéthylène



Cancérogénicité

■ Homme :

- ↑ Cancers oesophagiens dans 2 études de cohortes
- ↑ Cancers voies urinaires dans 2 études de cohortes et plusieurs études cas témoins
- ↑ Cancers rénaux dans plusieurs études épidémiologiques
- ↑ Cancers du col de l'utérus dans 3 études de cohortes
- ↑ Cancers du pancréas dans 2 études de cohortes
- ↑ Cancers bronchopulmonaires dans plusieurs études épidémiologiques
- ↑ Lymphomes non-hodgkiniens dans 3 études de cohortes
- Mais facteurs de confusion non contrôlés dans la plupart des études et pour chacun des sites, il y a aussi des études négatives

■ IARC (1995) : preuves limitées de cancérogénicité chez l'homme

IARC = Groupe 2 A ; UE = Catégorie 3

Tétrachloroéthylène



Effets sur la reproduction

■ Expérimentalement

Foetotoxique

Embryotoxique à fortes doses

■ Etudes épidémiologiques

Résultats contradictoires sur le risque d'avortement

■ Absence probable de risque à faible dose (<VME)

■ Risque possible à forte dose

Tétrachloroéthylène



Indicateurs biologiques d'exposition

■ Perchloréthylène sanguin

VGF : 1 mg/L, sang avant le dernier poste de la semaine

BEI : idem

■ Acide trichloracétique urinaire

VGF : 7 mg/L urines, fin de semaine

BEI : idem

VME : 50 ppm (335 mg/m³)

D5



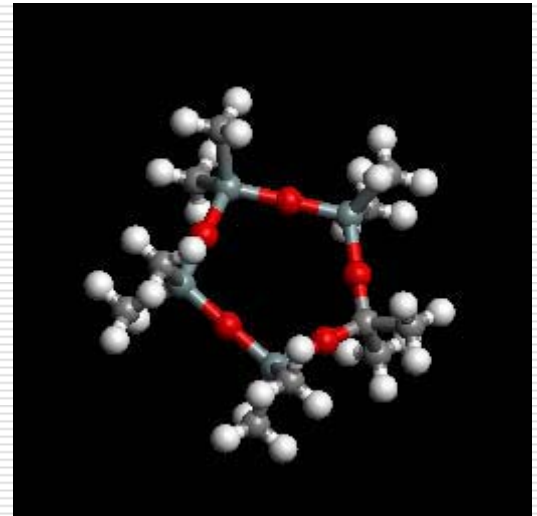
Décaméthylcyclopentasiloxane

Principales applications

- Alternative au perchloréthylène pour le nettoyage à sec
- Solvant de nettoyage (mécanique, métallurgie...)
- Solvant de support
 - Cosmétiques : produits capillaires, antiperspirants, crèmes, écrans solaires, lubrifiants..

Propriétés

- ❑ Liquide clair, inodore
- ❑ Tension de vapeur : 0,148 kPa à 23°C
 - Perchloréthylène : 2,47 à 25°C
- ❑ P ébullition : 211°C
 - Perchloréthylène : 121°C
- ❑ Pratiquement non miscible à l'eau
- ❑ Pureté préparations commerciales : 97-99 %
- ❑ 1 ppm : 15,2 mg/m³



Toxicocinétique

- Absorption
 - Respiratoire
 - Médiocre : 5-10 % (rat)
 - Percutanée
 - Très faible : 0,05 % (rat et homme)
 - Digestive
 - Médiocre : environ 20 %
 - Distribution
 - Mal caractérisée
 - Métabolisme
 - Hépatique
 - 9 métabolites identifiés chez le rat
 - Diméthylsilanediol et méthylsilanetriol sont les principaux
 - Élimination
 - Principalement respiratoire (45-72 %)
 - Fécale (16 %)
 - Urinaire (12 %)
 - Produit inchangé et métabolites
-

Tolérance locale

Non irritant

- Pas d'effet décelable ou discrète injection conjonctivale après instillation intra-oculaire chez le lapin
- Pas d'irritation cutanée après application répétée chez l'homme

Non sensibilisant

- Après application cutanée répétée chez le cobaye et chez l'homme
-

Toxicité aiguë

Orale

- Pas de signe d'intoxication systémique après administration de 4800 mg/kg chez le rat

Par inhalation

- Dans une étude

- Hyperhémie du parenchyme pulmonaire à 434 ppm x 4 heures et au-delà, chez le rat

- CL50 : 560 ppm dans une étude

- Dans une autre étude

- Aucun signe de toxicité à 545 ppm x 4 heures

Toxicité subaiguë

- Par voie orale
 - Augmentation du poids du foie dès 25 mg/kg/j x 2 semaines, chez le rat
 - Idem, sans autre anomalie macroscopique à 1500 mg/kg/j x 5j/sem x 4 sem, chez le rat

- Par inhalation (rat)
 - Augmentation du poids du foie, hyperplasie cellules à mucus nasales, signes mineurs d'inflammation pulmonaire à 197 ppm x 6h/j x 5j/sem x 4 sem
 - Discrète augmentation VGM, leucocytes et lymphocytes dès 96 ppm
 - Prolifération des cellules à mucus nasales dès 10 ppm et augmentation du poids du foie à 160 ppm dans une autre étude de même durée
 - Pas d'anomalie histologique systémique observée
 - Anomalies nasales et hépatiques régressives à l'arrêt de l'exposition
 - Augmentation du poids du foie dès 28 ppm dans une troisième étude
 - NOAEL : 5 ppm

- Par voie cutanée
 - RAS à 1600 mg/kg/j x 6h/j x 7j/sem X 4 sem chez le rat
 - RAS à 960 mg/kg/j x5 j/sem x 3 sem, chez le lapin

Toxicité subchronique

- Par voie orale
 - Rat : 100-1000 mg/kg/j x 13 sem
 - Augmentation du poids du foie dès 100 mg/kg/j
 - Pas d'anomalie histologique
 - Pas d'autre anomalie, clinique, biologique, macroscopique ou histologique
- Par inhalation
 - Rat : 28,6-233 ppm x 6h/j x 5j/sem X 13 sem
 - Pas de modification comportement
 - Augmentation du poids du foie, à partir de 49,2 ppm
 - Élévation activité GGT dose-dépendante chez les femelles
 - Hyperplasie interstitielle ovarienne à 233 ppm
 - Discrète diminution (NS) des poids des testicules et des ovaires

Génotoxicité

- In vitro
 - Pas d'induction de mutations
 - *S typhimurium* et *E coli*
 - Cellules de lymphome de souris
 - Avec ou sans activation métabolique
 - Pas d'induction d'aberrations chromosomiques
 - Cellules pulmonaires V79 de hamster chinois
 - Avec ou sans activation métabolique
- In vivo
 - Pas d'induction de synthèse non-programmée de l'ADN au niveau des hépatocytes, chez le rat
 - Pas d'induction de micronoyaux au niveau des cellules moelle osseuse, chez le rat

Cancérogénicité

- Rat : 10, 40 ou 160 ppm x 6 h/j x 5 j/sem x 24 mois
 - Inclusions hyalines de l'épithélium nasal à 160 ppm
 - Aucune anomalie macro ou microscopique à M12
 - Polypes adénomateux et adénocarcinomes utérins chez rattes exposées 12 mois et suivies 24
 - Adénocarcinomes utérins et polypes adénomateux de l'utérus chez femelles exposées 24 mois
 - Augmentation dose-dépendante
-

Effets sur la reproduction

- Pas d'effet sur la fertilité (M et F) chez le rat
 - 26-160 ppm
- Pas d'effet foetotoxique, embryotoxique ou tératogène
 - NOAEL 160 ppm

Études spéciales

- Hépatotoxicité et induction enzymatique
 - Augmentation réversible du poids du foie chez le rat
 - Induction de plusieurs isoenzymes du cytochrome P450
- Effet œstrogène-like
 - Pas d'effet détecté in vivo et in vitro
- Effet dopaminergique
 - D5 bloque la sécrétion de prolactine induite par la réserpine
 - Cet effet est prévenu par un prétraitement par un antagoniste des récepteurs dopaminergiques (sulpiride)
 - ⇒ D5 est un agoniste des récepteurs dopaminergiques

Au total

- ❑ D5 moins volatil que le perchloréthylène
- ❑ Absorptions respiratoire et transcutanée très faibles
- ❑ Métabolites urinaires qui devraient permettre un biomonitoring
- ❑ Moins irritant que le perchloréthylène
- ❑ Toxicité aiguë plus faible que celle du perchloréthylène
- ❑ Toxicité chronique faible
 - Augmentation du poids du foie
 - ❑ Traduit probablement l'effet inducteur
 - ❑ Pas d'hépatotoxicité démontrée
 - Lésions épithélium nasal et parenchyme pulmonaire
 - ❑ Traduisent un effet irritant à forte concentration

Au total

- ❑ Pas d'effet génotoxique identifié, in vitro et in vivo
- ❑ Pas d'effet sur la fertilité
- ❑ Pas d'effet sur le développement foetal à des doses sans effet toxique pour les mères
- ❑ Cancérogénicité : adénocarcinomes utérins chez la ratte
 - Probablement pas extrapolables à l'homme

Adénocarcinomes utérins

- Vieillessement chez la ratte
 - A partir de l'âge de 12 mois
 - Diminution de l'inhibition par la dopamine de la sécrétion de prolactine
 - Augmentation de la sécrétion de prolactine
 - Maintient la synthèse de progestérone
 - Diminution du ratio œstrogènes/progestérone
 - Exposition à D5
 - Stimule récepteurs de la dopamine
 - Diminue la sécrétion de prolactine
 - Augmente le ratio œstrogène/progestérone
 - Entraînant une stimulation endométriale
 - Tous les agonistes des récepteurs à la dopamine induisent des tumeurs utérines chez la ratte vieillissante

Adénocarcinomes utérins

- Ménopause chez la femme
 - Pas d'altération de la fonction hypothalamique
 - Plus de follicules ovariens
 - Déplétion en oestrogènes et en progestérone
 - Pas de modification du ratio œstrogènes/progestérone
 - Diminution de la sécrétion de prolactine
 - Exposition à D5
 - Stimule récepteurs de la dopamine
 - Diminue (probablement) la sécrétion de prolactine
 - Mais pas d'effet sur la balance oestrogènes/progestérone
 - Les agonistes des récepteurs à la dopamine n'induisent pas de tumeurs utérines chez la femme