

Substitution du perchloréthylène

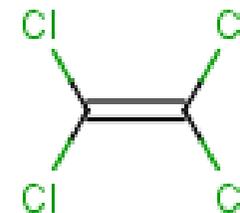
Pour le nettoyage à sec des textiles

Nettoyage à sec

- 5648 pressings en France
- 13395 salariés

- Tétrachloréthylène
 - Solvant utilisé pour le nettoyage à sec dans plus de 90 % des installations

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

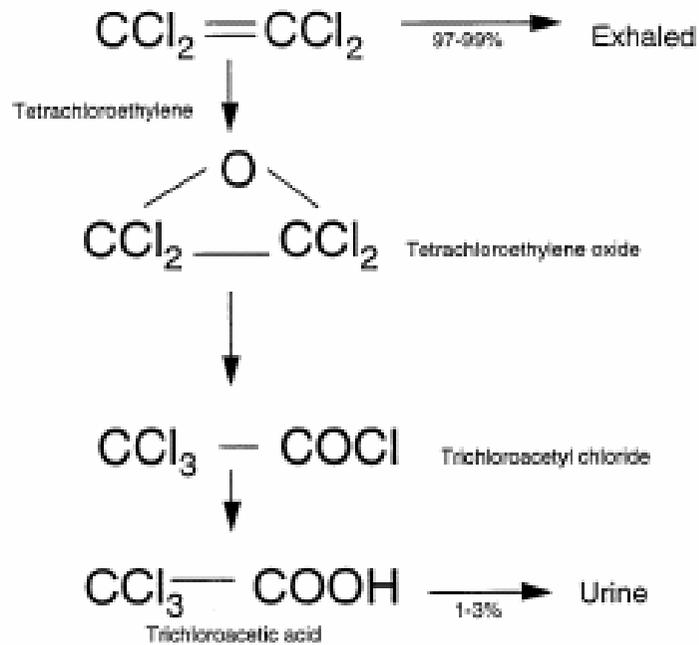
■ Mais impuretés de trichloréthylène dans perchloréthylène du commerce

□ Autres métabolites identifiés chez rongeurs

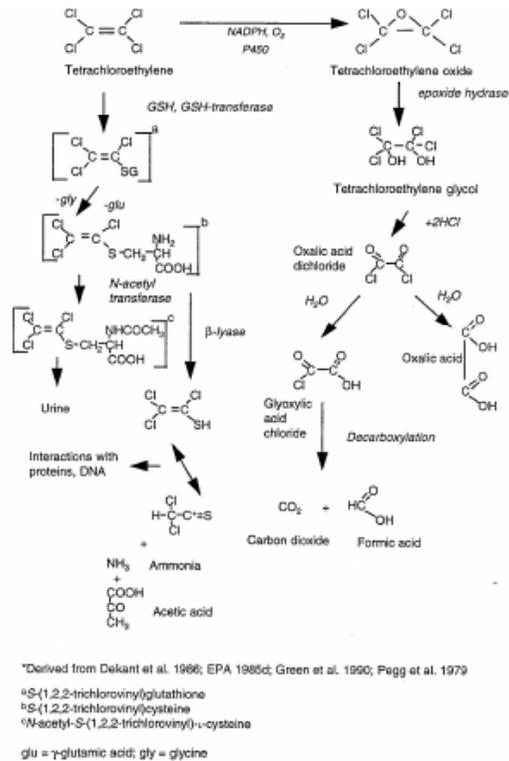
■ Acide oxalique

■ Conjugaison au GSH

Métabolisme



Modified from ACGIH 1991



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)

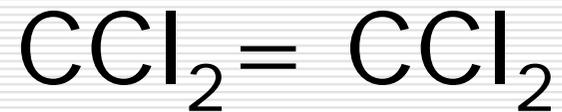
Tétrachloroéthylène



☐ 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



- $\text{Cl}_2\text{C} = \text{CCl}_2 \Rightarrow \text{Cl}_3\text{C} - \text{COOH}$
- Indicateurs biologiques d'exposition
 - Perchloréthylène sanguin
 - VGF : 1 mg/L, sang avant le dernier poste de la semaine
 - Devrait passer à 0,4 mg/L avec la nouvelle VME
 - Acide trichloracétique urinaire
 - VGF : 7 mg/L urines, fin de semaine
 - Pour une exposition à 50 ppm
 - Interférences trichloréthylène +++
- VME (VLEP-8h) : 20 ppm (138 mg/m³)
- VLE (VLCT-15min) : 40 ppm (275 mg/m³)

Produits ou procédés de remplacement

Remplacement du perchloroéthylène

- Aqua-nettoyage
 - Le plus sûr
 - Mais c'est un autre métier...
- Hydrocarbures
 - Mais risque solvants + inflammabilité
- Décaméthylcyclopentasiloxane (D5)

D5

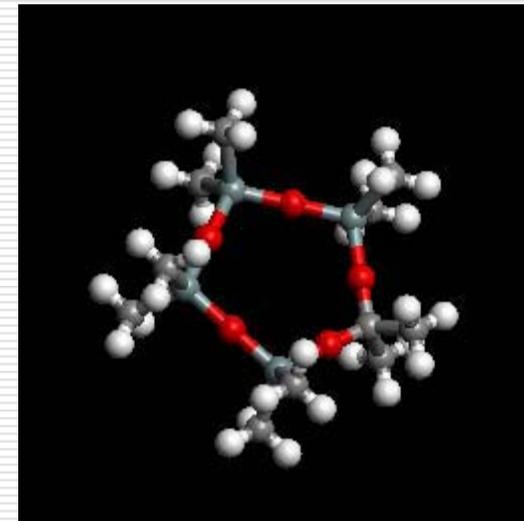
Décaméthylcyclopentasiloxane

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

- Vieillesse 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