

FICHE DEMETER

(Documents pour l'évaluation médicale des produits toxiques vis-à-vis de la reproduction)

N° DEM 094

Formule

C₂Cl₄

Tétrachloroéthylène

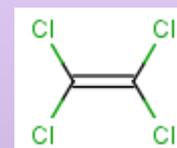
Numéro CAS

127-18-4

SYNTHÈSE DES NIVEAUX DE PREUVE DE DANGER PAR PÉRIODES D'EXPOSITION

Famille chimique

Formule éclatée



	À partir de données humaines	À partir de données animales
Fertilité homme	Pas d'évaluation possible	Pas d'effet
Fertilité femme	Pas d'évaluation possible	Pas d'effet
Période équivalente au 1 ^{er} trimestre chez la femme	Risque d'avortement spontané fortement suspecté (pas d'effet malformatif)	Embryotoxicité : pertes post-implantatoires, non tératogène
Période équivalente aux 2 ^{ème} et 3 ^{ème} trimestres chez la femme	Fœtotoxicité : pas de donnée disponible	Fœtotoxicité : baisse de poids des fœtus et retard d'ossification en absence de toxicité maternelle
	Effet sur le développement post-natal : pas de donnée disponible	Effet sur le développement post-natal : baisse transitoire et non constant du poids néonatal
Allaitement ou exposition post-natale	Se concentre dans le lait maternel	Pas d'évaluation possible

Synonymes

Perchloroéthylène ;
Tétrachloroéthène

Names / Synonyms

Tetrachloroethylene ;
Perchloroethylene ;
Tetrachloroethene

Légende

 Pas d'effet

 Pas d'évaluation possible

 Preuves limitées d'un effet

 Preuves suffisantes d'un effet

FT INRS

N° 29

www.inrs.fr/fichetox

Biotox

www.inrs.fr/biotox

Glossaire

CLASSIFICATION CMR / VALEURS LIMITES

Classification Mutagène	UE : non classé.
Classification Cancérogène	UE : cancérogène cat. 3, R40 (ATP juillet 1996). IARC : groupe 2A (1996). EPA : non classé.
Classification Reproduction	UE : non classé (discussion sur l'opportunité d'un classement cat. 2, R61 ou cat. 3, R63, décembre 2007).
Valeurs limites d'exposition professionnelle	VME = 335 mg/m ³ (50 ppm) (valeur indicative française).

CARACTÉRISTIQUES

Propriétés physiques	Forme : liquide incolore.
	Solubilité : pratiquement insoluble dans l'eau, mais miscible dans la plupart des solvants organiques.
	Volatilité : volatil (tension de vapeur : 1,9 kPa à 20 °C).
	Autre : odeur caractéristique rappelant celle du trichlorométhane.
	Facteur de conversion : 1 ppm = 6,78 mg/m ³ (à 25 °C et 101,3 kPa).
Toxicocinétique et métabolisme	Voies d'expositions : essentiellement par inhalation et par voie cutanée.
	<p>Métabolisme : il est rapidement et efficacement absorbé par les voies respiratoires, mais aussi de façon non négligeable (sous forme liquide) par voie cutanée. C'est une substance lipophile qui se distribue préférentiellement dans le tissu adipeux et le lait. La majorité (80 à 95 %) du tétrachloroéthylène absorbé est éliminée sous forme inchangée dans l'air expiré, tandis que moins de 20 % sont métabolisés dans le foie selon un processus saturable, avec formation d'acide trichloroacétique (TCA, avec un maximum 3 % de la dose absorbée chez l'homme), éliminé dans les urines. À noter que le seuil de saturation est beaucoup plus élevé chez la souris que chez l'homme).</p> <p>Chez l'homme 80 à 100 % du tétrachloroéthylène absorbé sont éliminés, inchangés, par expiration en 162 heures. Le tétrachloroéthylène sanguin est éliminé avec des demi-vies estimées à 12-16 heures (tissus vascularisés), 43-40 heures (muscles) et 55 heures (tissus adipeux). La demi-vie d'élimination du tétrachloroéthylène urinaire varie de 7 heures à 8 jours, selon les auteurs.</p> <p>Le tétrachloroéthylène peut traverser le placenta et se distribuer dans le fœtus et le liquide amniotique. Il est présent dans le lait maternel.</p>
Indices biologiques d'exposition	Lorsqu'il existe un biomarqueur d'exposition susceptible d'être dosé en routine par un laboratoire francophone, les indices biologiques d'exposition utilisables sont signalés dans la base Biotox accessible par le lien positionné en 1 ^{ère} page. Dans le cas contraire, les Indices biologiques d'exposition éventuellement publiés à l'étranger ne sont pas signalés dans Demeter.

DANGERS POUR LA REPRODUCTION

Principales données humaines

European Chemicals
Bureau - European Union
Draft Risk Assessment
Report:
Tetrachloroethylene,
Luxembourg : Office for
Official Publications of
the European
Communities ; 2007 : 457
p.

Résumé concernant les effets sur la fertilité et la capacité de reproduction

Ces effets n'ont pas été étudiés de façon satisfaisante chez l'homme ; des travaux ont montré l'absence de lien entre fertilité et exposition au tétrachloroéthylène, mais le manque de puissance des études ne permet pas de conclure avec certitude. D'autres travaux mentionnent des données sur la perturbation des cycles menstruels et sur la qualité du sperme de personnes employées dans les entreprises de nettoyage à sec et exposés au tétrachloroéthylène. Néanmoins, aucune conclusion ne peut découler de ces études qui présentent de trop nombreuses lacunes (taille des études, absence de donnée sur l'exposition, signification marginale des effets observés).

Résumé concernant les effets sur le développement

Une récente étude rétrospective réalisée en Angleterre sur une cohorte de salariés d'entreprises de nettoyage à sec n'a mis en évidence aucune différence sur le risque d'avortement entre les buandières et les teinturières (nettoyage à sec). Bien que dans cette étude une faible, mais néanmoins significative, augmentation du risque d'avortement ait été observée chez les « opératrices » versus les « non opératrices » employées dans le nettoyage à sec, rien ne permet d'affirmer que cette augmentation soit corrélée à l'exposition au tétrachloroéthylène. Bien que les auteurs de l'étude affirment que les « opératrices » sont davantage exposées au tétrachloroéthylène que les « non opératrices », aucune donnée ou mesure métrologique ne permet de valider ce type d'affirmation. De plus, l'exposition à d'autres facteurs confondants tels que la posture ou le port de charges n'ont pas été pris en compte au cours de cette analyse.

Les premières associations positives ont été mises en évidence principalement à partir de deux études cas-témoins, toutes deux de petite taille et soumises à de nombreuses critiques. De nombreux facteurs de risque, tels que la pénibilité du travail, la station debout, la posture, le travail par équipe et le travail en hauteur n'ont pas été pris en compte. Ces deux études présentent par ailleurs des limites méthodologiques : à titre d'exemple, les appels téléphoniques, décrits dans l'étude de Windham, sont le plus souvent réalisés avec suspicion et les données sur l'exposition n'ont pas été objectivement prises en compte. Les résultats de l'étude de Kyyronen peuvent avoir été fortement biaisés par des données obtenues précédemment sur un site industriel similaire à celui ayant fait l'objet de l'étude. Enfin, l'étude de Windham a été réalisée dans une branche industrielle impliquant l'exposition à d'autres polluants et seule une personne employée dans le nettoyage à sec a été incluse dans l'étude.

Finalement, ces études ne fournissent pas d'éléments suffisamment probants pour permettre d'établir un lien entre l'exposition au tétrachloroéthylène et l'augmentation du risque d'avortement spontané, même si ce point reste contesté par certains experts.

Les données humaines sur la toxicité du développement ont été largement discutées au cours de la commission CMR réunissant en septembre 2000 de nombreux experts chargés de se prononcer sur la classification des produits cancérigènes, mutagènes et toxiques pour la reproduction. Aucun consensus n'a pu être trouvé vis-à-vis de l'interprétation de ces données. Des épidémiologistes et bien d'autres experts ont souligné la cohérence des résultats observés aux fortes expositions de tétrachloroéthylène dans les études de Kyyronen et Doyle (par des méthodologies différentes), qui constituent selon eux des preuves évidentes de l'augmentation du risque d'avortement spontané. Bien que pour certains experts isolés ces effets devaient s'accompagner sans ambiguïté d'une classification en catégorie 1, la plupart d'entre eux ont néanmoins considérés que les effets du tétrachloroéthylène sur le développement justifiaient une classification en catégorie 2. D'autres experts ont jugé que les études de Kyyronen et Doyle, avec dans les deux cas des résultats limites, ne permettaient pas de mettre en évidence un risque accru d'avortements spontanés. Ces experts considéraient d'ailleurs dans leur ensemble les résultats chez l'homme comme étant peu concluants.

Par ailleurs, il existe un cas d'intoxication via le lait maternel rapporté chez un bébé qui a développé un ictère et une hépatomégalie (Bagnell et Ellenberger, 1977). La mère a été régulièrement exposée aux vapeurs de solvant lors de ses visites dans une entreprise de nettoyage à sec employant son mari. L'enfant n'a jamais été emmené dans cet environnement professionnel et n'a pas été en contact avec des vêtements récemment nettoyés. Des quantités de 10 mg de Tétrachloroéthylène/l ont été retrouvées dans le lait 1 heure après la visite. La concentration n'était plus que de 3 mg/ml 24 heures plus tard.

	<p>Données non incluses dans le document de synthèse de l'Évaluation des risques</p> <p>Une étude réalisée à partir de 11 000 certificats de naissance a mis en évidence une faible association positive entre la baisse du poids de naissance des enfants à la naissance et la consommation des mères au cours de leur grossesse d'eau de boisson contaminée par du tétrachloroéthylène (Sonnenfeld N, Hertz-Picciotto I, Kaye WE – Tetrachloroethylene in drinking water and birth outcomes at the US Marine Corps Base at Camp Lejeune, North California. <i>Am J Epidemiol.</i> 2001 ; 154 (10) : 902-08). À noter que cette association a pu être observée uniquement chez les mères les plus âgées ou chez celles ayant eu des antécédents de fausse-couche.</p>
--	---

Principales données animales	
Références bibliographiques	Synthèse de l'évaluation des risques
<p>European Chemicals Bureau - European Union Draft Risk Assessment Report: Tetrachloroethylene, Luxembourg : Office for Official Publications of the European Communities ; 2007 : 457 p.</p>	<p>Toxicité sur la reproduction</p> <p>Une étude de reproduction sur deux générations, de bonne qualité, a permis d'étudier les effets du tétrachloroéthylène sur la fertilité et les capacités de reproduction de rats exposés par inhalation à différentes doses de 0, 100, 300 et 1 000 ppm (0, 690, 2 070 et 6 900 mg/m³) (Tinston, 1995). Aux deux plus fortes doses, les effets du tétrachloroéthylène sur la reproduction (réduction de la taille des portées et du taux de survie des petits à 1 000, et diminution du poids des petits à 300 et 1 000 ppm) sont considérés comme étant de nature non spécifique car secondaires aux effets du tétrachloroéthylène sur la toxicité maternelle. L'étude n'a permis d'observer aucun effet sur la fertilité ou sur les paramètres d'accouplements, y compris à la plus forte dose testée de 1 000 ppm. Des résultats similaires ont été décrits au cours de travaux ayant partiellement étudié ces effets.</p> <p>Toxicité sur le développement</p> <p>Plusieurs études de toxicité sur le développement ont été réalisées chez le rat, la souris et le lapin à des concentrations comprises entre 65 et 1 000 ppm. Ces études, prises individuellement, présentent des lacunes méthodologiques, essentiellement en raison de l'exposition à une dose unique. Cependant, deux études standardisées plus récentes, l'une sur le développement réalisée chez le rats à des concentrations de 65, 250 et 600 ppm (509, 1 675 et 4 068 mg/m³), et l'autre sur 2 générations (rats exposés à 100, 300 et 1 000 ppm décrite précédemment), ont permis de compléter les informations relatives aux effets du tétrachloroéthylène sur le développement (Huntingdon Life Sciences, 2005 ; Tinston, 1995). L'ensemble de ces données constitue donc une base d'information jugée suffisante pour évaluer les effets du tétrachloroéthylène sur le développement dans le cadre d'une proposition sur l'évaluation des risques.</p> <p>Les études d'exposition par inhalation n'ont jamais mis en évidence de malformations fœtales. Par ailleurs, l'absence d'effet sur le développement des petits des générations F1 et F2a exposés <i>in utero</i> à la dose 100 ppm (étude de reproduction sur 2 générations) a permis de déterminer une valeur fiable de NOAEL pour la toxicité sur le développement. Cependant, au delà de 100 ppm, les données relatives à la toxicité sur le développement ne sont pas claires en raison de l'incohérence des résultats et des lacunes méthodologiques identifiées dans la plupart des études. Une étude mentionne, à 250 ppm, un léger retard sur le développement en absence de toxicité maternelle (Huntingdon Life Sciences, 2005). Dans une autre étude, une augmentation marginale du nombre des résorptions en présence d'une faible toxicité maternelle est décrite chez le rat pour une exposition à 300 ppm, ainsi qu'un léger retard sur le développement en absence de données probantes sur la toxicité maternelle chez la souris (Schwetz et al., 1975). D'autres résultats contrastés mentionnent, à l'inverse, l'absence d'effet sur le développement dans des études où une toxicité à été décrite chez les mères exposées de 500 ppm (rats ou lapins) à 900 ppm (rats) (Beliles et al., 1980). À 1 000 ppm, un faible retard sur le développement est décrit dans une étude en absence de toxicité maternelle clairement identifiée, alors qu'une étude sur 2 générations mentionne à cette même dose une diminution de la taille des portées, du taux de survie et de la taille des petits en présence d'une toxicité maternelle avérée (Tepe et al., 1980 ; Tinston, 1995).</p> <p>Pour conclure, il a été défini une DSENO sur le développement de 100 ppm. Aux doses supérieures, le tétrachloroéthylène est suspecté d'entraîner des effets sur le développement qui se manifestent par un retard sur le développement et des pertes post-implantatoires lors de la conception. Bien que l'on ne puisse exclure que ces effets soient non spécifiques et secondaires aux effets du tétrachloroéthylène sur la toxicité maternelle, la qualité insuffisante des données ne permet de conclure avec certitude sur le rôle déterminant ou non de la toxicité maternelle sur développement.</p> <p>Par voie orale, les effets du tétrachloroéthylène sur le développement n'ont pas été suffisamment étudiés (Narotsky and Kavlock, 1995). Les données disponibles ne permettent pas de formuler de conclusions définitives.</p>

	<p>En conclusion, la majorité des experts se sont accordés à reconnaître que bien que les effets sur l'homme aient été montrés, les données sont insuffisantes pour classer la substance dans la catégorie 1. Deux des experts n'ont pas reconnu la validité de ces études. Par ailleurs, les données animales ont mis en évidence à fortes doses une diminution de la taille des portées et une baisse de poids des petits, ainsi qu'une discrète augmentation des variations. Le groupe d'experts spécialisés a convenu que les effets chez l'animal n'étaient pas suffisants pour justifier une classification dans la catégorie 2. Néanmoins, ils ont exprimé leur insatisfaction devant le fait qu'un effet avéré sur la toxicité du développement chez l'homme en présence de résultats plus discrets chez l'animal, ne puisse répondre aux exigences des critères requis pour la classification en catégorie 2. Aucune classification n'a finalement été adoptée, la décision finale étant aujourd'hui du ressort de la commission des États membres de l'Union européenne.</p>
--	---

Données animales postérieures à l'évaluation des risques	
Références bibliographiques	Protocole
<p>Carney EW, Thorsrud BA, Dugard PH, Zabloutny CL - Developmental toxicity studies in Crl: CD (SD) rats following inhalation exposure to trichloroethylene and perchloroethylene. <i>Birth Defects Res Part B. Dev Reprod Toxicol.</i> 2006 ; 77 (5) : 405-12.</p>	<p><i>Étude</i> : développement prénatal <i>Doses</i> : 65, 250 et 600 ppm <i>Voie d'exposition</i> : inhalation (corps entier) <i>Modalité de traitement</i> : 6 h/j ; 7 jours/sem <i>Animal</i> : rat <i>Traitement pendant la période de gestation</i> : j6-j19 <i>Sexe</i> : femelle <i>BPL</i> : nd <i>Substance</i> : Perchloroéthylène <i>Méthode OCDE</i> : nd <i>Cotation Klimisch</i> : 1</p> <p>Description des principaux effets observés</p> <p>La toxicité maternelle s'est limitée à la plus forte dose à une légère mais néanmoins significative diminution de la croissance pondérale associée à une diminution de prise de nourriture au cours des trois premiers jours du traitement.</p> <p>Les auteurs ont pu observer une baisse significative du poids de l'utérus gravide, du placenta et des fœtus chez les femelles exposées à la plus forte de 600 ppm. Un retard d'ossification des vertèbres thoraciques a également été observé. Les effets sur le développement se sont limités à la dose intermédiaire de 250 ppm à une légère diminution du poids des fœtus et du placenta. La plus faible dose n'a entraîné aucun effet.</p> <p>La dose sans effet sur la toxicité maternelle est de 250 ppm (DSENO) et celle sur le développement est de 65 ppm (DSENO).</p>

<p>Autres données pertinentes</p>	<p>Test <i>in vitro</i> négatif sur cellules ovariennes de hamster chinois (CHO) et test de dominance létale négatif chez la souris (Galloway SM, Armstrong MJ, Reuben C et al. – Chromosome aberrations and sister chromatid exchanges in Chinese hamster ovary cells: evaluations of 108 chemicals, <i>Environ Mol Mutag.</i> 10 ; 1987 (Suppl 10) 1-175. In: European Chemicals Bureau – European Union Risk Assessment Report: Tetrachloroethylene (PERC). Luxembourg : Office for Official Publications of the European Communities ; 2001 : 457 p. / Beliles RP, Brusick DJ, Mecler FJ – Teratogenic, mutagenic risk of workplace contaminants : trichloroethylene, perchloroethylene, and carbon disulfide. Report to US DHEW, NIOSH of work carried out by Litton Bionetics, Inc under contract no. 210-77-0047. In: European Chemicals Bureau – European Union Risk Assessment Report: Tetrachloroethylene (PERC). Luxembourg : Office for Official Publications of the European Communities ; 2001 : 457 p.</p>
--	---

- Une récente étude animale sur le développement postérieure au dossier d'évaluation des risques de l'UE met en évidence des effets sur le développement fœtal en absence de toxicité maternelle. Cette étude permet par ailleurs de confirmer l'absence d'effet tératogène.

CONDUITE À TENIR POUR LE MÉDECIN DU TRAVAIL

Fertilité

Le perchloroéthylène a été testé dans une étude adéquate de bonne qualité. Aucun signal d'alerte d'atteinte à la fertilité masculine ou féminine n'a été détecté. Les études chez l'homme sont quant à elles insuffisantes.

En cas de difficultés à procréer, il n'y a pas d'élément permettant de soupçonner ce produit. Comme pour tout produit chimique, les règles générales d'utilisation s'imposent, notamment l'obligation d'évaluer les risques, de supprimer les produits dangereux quand cela est possible et de diminuer au maximum l'exposition dans le cas contraire.

Exposition durant la grossesse

Le perchloroéthylène a été testé selon des études de bonne qualité dans plusieurs espèces animales. Certaines de ces études mentionnent un retard de développement et une augmentation des pertes post-implantatoires. Par ailleurs, des effets ont été relatés chez l'Homme, essentiellement un petit poids de naissance suite à une exposition des mères. D'autres effets sont relatés, notamment une augmentation des avortements, mais la fiabilité des données reste discutable.

Il faudra évaluer précisément les risques de pénétration dans l'organisme. Dans le cas où le produit est susceptible de pénétrer dans l'organisme, on évaluera le niveau d'exposition selon les règles de l'art. Les résultats devront être inférieurs (selon la méthode proposée dans le cadre de l'élaboration des fiches Demeter) à 1 % de la NOAEL, soit 1 ppm. Les contacts cutanés seront également évités. Les conditions de travail devront être suffisamment sûres pour éviter tout risque accidentel susceptible de dépasser ces doses même sur un temps court (quelques minutes). En l'absence de mesures précises d'exposition, il est conseillé de ne pas exposer une femme enceinte à ce produit et ce durant toute la grossesse.

En parallèle, l'effet « famille » des solvants organiques est à considérer. Les études épidémiologiques ont montré pour des expositions à de fortes concentrations, une augmentation des avortements ou des risques de petits poids à la naissance. Testés individuellement sur l'animal, ces solvants ne montrent parfois pas d'effet. Nous considérons que pour les solvants organiques, il est conseillé d'exposer le moins possible les femmes enceintes. La Société française de médecine du travail recommande une exposition inférieure à 10 % de la VME ou de l'IBE*. La position prise dans le cadre des fiches Demeter est plus conservatrice pour le tétrachloréthylène puisque nous proposons une valeur de 1 ppm.

En cas d'exposition concomitante à plusieurs solvants, la règle d'additivité des risques devra être utilisée $C = C1/VME1 + C2/VME2 + \dots + Cx/VMEX$ devra être inférieure à 0,1. Si une exposition par voie cutanée est possible, cette voie d'exposition sera également prise en compte et la mesure des marqueurs biologiques d'exposition sera privilégiée.

Exposition durant l'allaitement

Nous n'avons retrouvé aucune étude publiée chez l'homme sur les risques pour l'enfant en cas d'exposition de la mère pendant l'allaitement. Dans le doute, on évitera d'exposer une femme allaitant à des niveaux supérieurs à ceux autorisés durant la grossesse. Cette position est renforcée par le fait qu'il s'agit d'un solvant, produit susceptible de passer dans le lait. En cas de signes cliniques chez l'enfant (sommolence, troubles digestifs...), une consultation pédiatrique est conseillée.

Les règles générales de prévention du risque chimique s'appliquent. Notamment l'employeur doit, pour toute activité susceptible de présenter un risque d'exposition, procéder à l'évaluation des risques encourus pour la santé (art. R. 4412-5 du Code du Travail). Il prend en compte entre autres « la nature, le degré et la durée d'exposition, les conditions dans lesquelles se déroulent les activités ».

L'employeur définit et applique les mesures de prévention visant à supprimer ou à réduire au minimum le risque d'exposition à des agents chimiques dangereux. Si les résultats de l'évaluation révèlent un risque pour la santé, ce risque doit être supprimé (art. R. 4412-15 du Code du Travail). En cas d'impossibilité, la substitution par un autre agent chimique moins dangereux est préconisée. Si elle n'est pas possible, l'émission de polluants doit être réduite au maximum, les polluants captés à la source, et en dernier lieu des mesures de protection individuelle doivent être proposées.

* Conso F, Contassot JC, Falcy M, Faupin F et al. - Salariées enceintes exposées à des substances toxiques pour le développement fœtal. Surveillance médicale. Recommandations de la Société française de médecine du travail, novembre 2004. Pratiques et déontologie TM 3. *Doc Méd Trav.* 2005 ; 101, 1^{er} trimestre 2005 : 9-20.

RÉSULTATS DE LA STRATÉGIE BIBLIOGRAPHIQUE (niveau 1) Perchloroéthylène (2008, actualisation 2009)

Sources d'information	Date du dossier ou de la bibliographie
ECB Risk assessment Summary risk assessment report	Draft RAR 021 (12/2007)
IUCLID	18/02/2000
Etiquetage	Non cherché
NTP CERHR	Aucun
NTP Organ systems toxicity abstracts	
NTP TER	Aucun
NTP RDGT	Aucun
NTP RACB	Aucun
TOXNET	
HSDB	23/08/2005
GENE-TOX	31/05/1992
CCRIS	05/04/2006
IRIS	02/01/1998
Toxline	12 références
Bases de données bibliographiques	Février 2009
INRS-Biblio	
DART	
Medline	
Reprotox	
CISME (CD docis)	
Ouvrages spécifiques reproduction	
Shepard et Thomas	2001
Lewis	1991
Frazier et Hage	Aucun

Seules les recherches dans les bases de données bibliographiques (INRS-Biblio, Dart, Toxline, Medline) et dans les dossiers d'expertise (ECB, CERHR, NTP, ATSDR, Dossier étiquetage européen) ont été réactualisées en février 2009 et les articles apportant des informations nouvelles pris en compte dans la rédaction de la fiche.