

## RESUME

### 1. Identité, propriétés physiques et chimiques, et méthodes d'analyse

Le 1,2-Dichloréthane (ou dichlorure d'éthylène) est un produit chimique de synthèse qui se présente sous la forme d'un liquide incolore à la température ambiante. Il est extrêmement volatil, avec une tension de vapeur de 8,5 kPa à 20°C et il est soluble dans l'eau, sa solubilité étant de 8690 mg/litre à 20°C. Son coefficient de partage octanol/eau ( $\log K_{ow}$ ) est égal à 1,76.

Le dosage du dichloréthane dans les différents compartiments de l'environnement s'effectue généralement par chromatographie en phase gazeuse, avec détection par capture d'électrons, ionisation de flamme ou spectrométrie de masse. Les limites de détection vont de 0,016 à  $> 4 \mu\text{g}/\text{m}^3$  dans l'air, de 0,001 à 4,7  $\mu\text{g}/\text{litre}$  dans l'eau et de 6 à 10  $\mu\text{g}/\text{kg}$  dans différentes denrées alimentaires.

### 2. Sources d'exposition humaine et environnementale

On utilise principalement le 1,2-dichloréthane pour la synthèse du chlorure de vinyle monomère et dans une moindre mesure pour la production de divers solvants chlorés. Il entre également dans la composition des additifs antidétonants de l'essence (encore que cet usage soit en déclin avec l'élimination progressive de l'essence au plomb dans certains pays) et on l'utilise aussi pour des fumigations. La production annuelle totale de 1,2-dichloréthane a été de 922 kilotonnes au Canada en 1990 et de 6318 kilotonnes aux Etats-Unis d'Amérique en 1991.

### 3. Transport, distribution et transformation dans l'environnement

La majeure partie du 1,2-dichloréthane rejeté dans l'environnement provient d'émissions dans l'atmosphère. Il est moyennement persistant dans l'air; sa durée de vie estimative dans l'atmosphère est comprise entre 43 et 111 jours. Le dichloréthane est transporté vers la stratosphère où, par photolyse, il peut donner naissance à du chlore radicalaire qui peut à son tour réagir sur l'ozone. Une partie du 1,2-dichloréthane rejeté dans les effluents industriels peut passer dans le milieu aquatique dont il s'échappe rapidement par volatilisation. Il peut également s'infiltrer jusqu'aux nappes d'eau souterraines à proximité des zones de décharges industrielles. On ne pense pas qu'il puisse subir une bioconcentration chez les espèces aquatiques ou terrestres.

### 4. Concentrations dans l'environnement et exposition humaine

Des enquêtes récentes portant sur l'air ambiant de zones urbaines non dominées par des sources polluantes ont permis de relever des concentrations moyennes de 1,2-dichloréthane allant de 0,07 à 0,28  $\mu\text{g}/\text{m}^3$ , alors que dans l'air intérieur aux habitations des zones résidentielles, ces valeurs moyennes vont de  $< 0,1$  à 3,4  $\mu\text{g}/\text{m}^3$ . Dans l'eau destinée à la consommation, les concentrations moyennes sont généralement inférieures à 0,5  $\mu\text{g}/\text{litre}$ . Lors de récentes enquêtes, on a rarement décelé du 1,2-dichloréthane dans les denrées alimentaires et comme il ne présente qu'un faible potentiel de

bioaccumulation, il est peu probable que la nourriture constitue une source importante d'exposition à ce composé.

La valeur estimative de l'exposition moyenne au 1,2-dichloréthane à partir de divers milieux montre que la source principale d'exposition est constituée par l'air intérieur et extérieur, l'eau de consommation n'y contribuant que pour une très faible part. L'apport de 1,2-dichloréthane par la voie alimentaire est probablement négligeable. Les quantités inhalées dans l'air ambiant pourraient être plus importantes à proximité des sources industrielles.

## 5. Cinétique et métabolisme chez les animaux de laboratoire

Après inhalation, ingestion ou exposition par voie cutanée, le 1,2-dichloréthane est rapidement absorbé et il se répartit rapidement et largement dans l'ensemble de l'organisme. Il est rapidement et largement métabolisé chez le rat et la souris, principalement sous forme de métabolites soufrés dont l'excrétion s'effectue par la voie urinaire et dépend de la dose. A des niveaux d'exposition qui entraînent des concentrations sanguines de 5 à 10 µg/ml, il semble qu'il y ait saturation ou limitation du métabolisme chez le rat. Après administration d'une dose unique de dichloréthane par gavage, on a constaté que le taux d'alkylation de l'ADN était plus important que lorsque le produit était inhalé sur une période de six heures.

Il existe semble-t-il deux voies principales de métabolisation. La première est une oxydation saturable qui s'effectue au niveau des microsomes par l'intermédiaire du cytochrome P-450 et aboutit au 2-chloracétaldéhyde et au 2-chloréthanol, pour s'achever sur une conjugaison avec le glutathion. La deuxième voie métabolique comporte une conjugaison directe avec le glutathion pour former du S-(2-chloréthyl)-glutathion, qui est peut-être ensuite transformé par voie non enzymatique en un ion glutathion-épitsulfonium susceptible de former des adduits avec l'ADN. Bien qu'on ait pu observer *in vitro* que la voie du P-450 conduisait à des lésions de l'ADN, il semble bien qu'à cet égard, la voie impliquant la conjugaison du glutathion soit la plus importante.

## 6. Effets sur les mammifères de laboratoire et les systèmes d'épreuve *in vitro*

Le 1,2-dichloréthane présente une faible toxicité aiguë pour les animaux de laboratoire. Ainsi, la CL<sub>50</sub> par inhalation pour des rats exposés soit 6 soit 7,25 heures à ce composé allait de 4000 mg/m<sup>3</sup> à 6600 mg/m<sup>3</sup>, la DL<sub>50</sub> par voie orale pour le rat, la souris, le chien et le lapin allant de 413 à 2500 mg/kg de poids corporel.

D'après les résultats d'études à court terme et d'études subchroniques menées sur différentes espèces d'animaux de laboratoire, c'est le foie et les reins qui sont les organes cibles; il n'a pas été possible d'obtenir de valeurs pour la dose sans effets observables (NOEL) ou la dose la plus faible provoquant un effet (LOEL), généralement en raison d'une documentation insuffisante et du nombre trop limité de paramètres biologiques examinés sur un trop petit nombre d'animaux. Une série d'études limitées anciennes a révélé la présence de modifications morphologiques au niveau du foie chez plusieurs espèces après exposition subchronique à des concentrations

atmosphériques ne dépassant pas 800 mg/m<sup>3</sup>. Après administration subchronique par voie orale de 1,2-dichloréthane à des doses quotidiennes allant de 49 à 82 mg/kg de poids corporel ou davantage pendant 13 semaines, on a observé chez des rats un accroissement du poids relatif du foie. Les études de toxicité chronique dont on possède les résultats ne donnent guère d'information sur les effets non néoplasiques. Chez des rats exposés pendant 12 mois à des concentrations atmosphériques de 1,2-dichloréthane ne dépassant pas 202 mg/m<sup>3</sup>, on a observé, au niveau des paramètres sériques, des modifications indiquant une toxicité hépatique et rénale; toutefois, aucun examen histopathologique n'a été pratiqué lors de cette étude.

Quelques épreuves limitées ont été effectuées sur des animaux de laboratoire à la recherche d'une cancérogénicité éventuelle du 1,2-dichloréthane (ces études souffraient d'une trop faible durée d'exposition et d'une forte mortalité parmi les animaux). Chez des rats Sprague-Dawley et des souris Swiss exposés pendant 78 semaines à des concentrations allant jusqu'à 607 mg/m<sup>3</sup> et observés jusqu'à ce qu'ils meurent spontanément, on n'a pas observé d'augmentation significative dans l'incidence des tumeurs quel qu'en soit le type. La mortalité était forte parmi les rats, mais sans rapport avec la concentration du produit et on n'a pas tenu compte des différences de mortalité entre les groupes pour corriger les taux d'incidence. Des rattes Sprague-Dawley ont été exposées pendant deux ans à 200 mg/m<sup>3</sup> de 1,2-dichloréthane et on a observé à cette occasion une augmentation de l'incidence des adénomes et des fibroadénomes de la mère, qui n'était toutefois pas significative; aucun autre effet toxique attribuable au composé n'a été observé.

En revanche, on a observé, après ingestion, chez deux espèces, des signes convaincants d'un accroissement de l'incidence tumorale. Chez des rats Osborne-Mendel à qui l'on avait administré quotidiennement par gavage pendant 78 semaines des doses de 47 ou 95 mg/kg (en moyenne pondérée par rapport au temps), on a observé une augmentation significative de l'incidence des tumeurs de différentes localisations (notamment des carcinomes spinocellulaires de l'estomac (chez les mâles), des hémangiosarcomes (chez les mâles et les femelles), des fibromes du tissu sous-cutané (chez les mâles) ainsi que des adénocarcinomes et des fibroadénomes mammaires chez les femelles. Chez des souris B6C3F<sub>1</sub> à qui l'on avait administré quotidiennement des doses de 97 ou 195 mg/kg de produit (en moyenne pondérée par rapport au temps) (mâles) ou de 149 et 299 mg/kg (femelles) par gavage sur 78 semaines, on a observé une augmentation similaire de l'incidence des tumeurs de diverses localisations (notamment des adénomes alvéolaires/bronchiolaires chez les mâles et les femelles, des adénocarcinomes mammaires chez les femelles, des polypes ou des sarcomes du stroma de l'endomètre (femelles) et des carcinomes hépatocellulaires (mâles)).

Chez des souris femelles qui avaient été soumises respectivement pendant 440 et 594 jours à des applications cutanées répétées de 1,2-dichloréthane, on a observé une incidence sensiblement accrue des tumeurs pulmonaires (papillomes bénins). Chez une souche sensible de souris, des injections intrapéritonéales répétées de 1,2-dichloréthane ont déterminé un accroissement, lié à la dose, du nombre des adénomes pulmonaires, mais cet accroissement n'était en aucun cas significatif.

Chez des rats à qui l'on faisait simultanément respirer du 1,2-dichloréthane et ingérer du disulfirame avec leur nourriture, on a observé une incidence accrue des cholangiomes et des kystes dans la partie intrahépatique des canaux biliaires, et davantage de fibromes sous-cutanés, de nodules hépatiques malins, de tumeurs du tissu testiculaire interstitiel et d'adénocarcinomes mammaires, que chez des rats qui avaient reçu soit l'un, soit l'autre des composés ou aucun des deux. Trois épreuves biologiques n'ont pas permis de mettre en évidence une aptitude quelconque de ce composé à se comporter comme un initiateur ou un promoteur tumoral, encore que l'examen histopathologique effectué à la suite de ces études ait été de portée limitée.

Lors d'épreuves de mutagénicité *in vitro* sur *Salmonella typhimurium*, le 1,2-dichloréthane a toujours donné des résultats positifs. L'effet était plus important en présence d'un système d'activation exogène (sans doute du fait d'une activation par le cytochrome) et on constatait que le pouvoir mutagène était plus que doublé chez *S. typhimurium* exprimant le gène humain GSTA1-1. Le 1,2-dichloréthane forme des adduits avec l'ADN en cultures de cellules mammaliennes. Il provoque également une synthèse non programmée de

l'ADN dans des cultures primaires de cellules murines et humaines ainsi que des mutations géniques dans certaines lignées cellulaires. On a trouvé une corrélation entre la fréquence des mutations observées dans des lignées cellulaires humaines et la modification de l'activité de la glutathion-S-transférase. Des études *in vivo* ont montré que le 1,2-dichloréthane produisait des mutations létales récessives dans les cellules somatiques et germinales de *Drosophila melanogaster* et selon toutes les études publiées portant sur des rats et des souris, il y a liaison du 1,2-dichloréthane à l'ADN. Des lésions directes de l'ADN des cellules hépatiques ainsi que des échanges entre chromatides soeurs ont été observés lors d'études sur la souris mais rien n'indique que le 1,2-dichloréthane provoque la formation de micronoyaux.

Rien n'indique, à en juger par les résultats d'un nombre limité d'études, que le 1,2-dichloréthane soit tératogène pour les animaux de laboratoire. Il n'y a également guère d'éléments en faveur d'effets sur la reproduction ou le développement à des doses inférieures à celles qui provoquent d'autres effets généraux. On ne dispose que de données limitées sur l'immunotoxicité du 1,2-dichloréthane.

## 7. Effets sur l'homme

Des effets divers ont été observés à la suite d'expositions accidentelles aiguës à du 1,2-dichloréthane par inhalation ou ingestion: au niveau du système nerveux central, du foie, des reins, des poumons et de l'appareil cardio-vasculaire.

On n'a pas beaucoup étudié le pouvoir cancérogène du 1,2-dichloréthane dans les populations humaines exposées. Chez un groupe d'ouvriers d'un atelier de production de produits chimiques qui avaient été exposés principalement à du 1,2-dichloréthane, à côté d'autres substances, on a observé une augmentation significative de la mortalité par cancer du pancréas. Cette mortalité augmentait avec la durée de l'exposition. En outre, malgré un nombre limité de cas et

une association moins systématique avec la durée de l'exposition, il y avait également accroissement de la mortalité par leucémie chez ces travailleurs. Une petite étude cas-témoins, portant sur l'exposition à du 1,2-dichloréthane n'a pas permis de mettre en évidence une corrélation avec l'apparition de tumeurs cérébrales. Une étude écologique intrinsèquement limitée, portant sur la présence de 1,2-dichloréthane dans de l'eau de consommation, a mis en évidence une augmentation de l'incidence des cancers colo-rectaux mais il est possible qu'une exposition simultanée à d'autres substances explique pour une part les effets observés.

#### 8. Effets sur les organismes non visés au laboratoire et dans leur milieu naturel

On a étudié les effets d'une exposition au 1,2-dichloréthane sur un certain nombre d'autres organismes tant au laboratoire que dans leur milieu naturel. En ce qui concerne les microorganismes aquatiques, les valeurs de la  $CI_{50}$  et de la  $CE_{50}$  correspondant à divers paramètres biotoxicologiques vont de 25 à 770 mg/litre. La valeur de la  $CL_{50}$  la plus faible qui ait été observée pour les daphnies était de 220 mg/litre, des effets ayant été toutefois observés sur la fécondité et la croissance aux concentrations respectives de 20,7 et 71,7 mg/litre. En s'appuyant sur les données disponibles, on constate que le vertébré d'eau douce le plus sensible au 1,2-dichloréthane est une espèce de salamandre (*Ambystoma gracile*), chez laquelle la survie des larves à neuf jours (quatre jours après l'éclosion) a accusé une chute à 2,54 mg/litre. On ne possède que des données limitées sur la toxicité du 1,2-dichloréthane pour les organismes terrestres.