

UNIVERSITÉ DE NEUCHÂTEL
FACULTÉ DES SCIENCES

**ÉTUDE EXPÉRIMENTALE SUR DES SUJETS HUMAINS
DE L'ABSORPTION, DU MÉTABOLISME
ET DE L'ÉLIMINATION DU TRICHLORÉTHYLÈNE
ET DU 1, 1, 1-TRICHLORÉTHANE**

THÈSE

présentée à la Faculté des Sciences de l'Université de Neuchâtel
pour l'obtention du grade de
DOCTEUR ÈS SCIENCES

par

BERNARD HUMBERT

Ingénieur chimiste diplômé de l'Université de Neuchâtel

INSTITUT DE CHIMIE
DE L'UNIVERSITÉ DE
NEUCHÂTEL

Mai 1979

F. Stettler - DISS-PRINT - Fribourg

IMPRIMATUR POUR LA THÈSE

Etude expérimentale sur des sujets humains de
l'absorption, du métabolisme et de l'élimina-
tion du trichloréthylène et du 1,1,-trichlo-
réthane.

de Monsieur Bernard Humbert.

UNIVERSITÉ DE NEUCHÂTEL

FACULTÉ DES SCIENCES

La Faculté des sciences de l'Université de Neuchâtel,
sur le rapport des membres du jury,

Messieurs A. Jacot-Guillarmod,

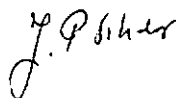
D. Vonderschmitt, F. Schlatter (EPF Zurich)

et B. Moncelon (INRS Nancy)

autorise l'impression de la présente thèse sans exprimer
d'opinion sur les propositions qui y sont contenues.

Neuchâtel, le 22 mars 1979.

Le doyen :



J.-P. Schaer

A tous ceux qui ont su attendre.

En particulier ma femme et mes parents.

Ce travail a été effectué de septembre 1970 à mars 1976 dans les laboratoires d'hygiène industrielle de l'Université de Neuchâtel dirigés par le Professeur J. Fernandez. Je lui suis reconnaissant de m'avoir introduit aux problèmes d'environnement industriel.

Je ne saurais combien remercier le Professeur A. Jacot-Guillarmod, directeur de l'Institut de Chimie de l'Université de Neuchâtel, qui, par son intégrité exemplaire, a permis la réalisation finale de cette thèse. De plus, je remercie les Professeurs Ch. Schlatter, directeur de l'Institut de Toxicologie de l'Université de Zurich, D. Vonderschmitt, directeur du laboratoire central de chimie-clinique du Kantonsspital de Bâle et le Dr B. Moncelon, chef du Service de chimie-toxicologie de l'I.N.R.S. de Nancy, d'avoir bien voulu examiner ce travail et de nous avoir fait l'honneur de participer au jury.

Ma profonde reconnaissance va aussi à tous mes collègues du Service d'Hygiène Industrielle, MM. J. Caperos, P.-D. Droz, C. Maneff et J. Ondrus, pour leur contribution à cette étude, de même qu'à l'excellente ambiance de travail. Je me permettrai de relever que la réalisation de cette étude n'a été possible que grâce à un travail d'équipe dans laquelle MM. J. Caperos et P.-D. Droz ont pris une part prépondérante tant dans leur apport en connaissances scientifiques que par leurs conseils et leur encouragement. Mes remerciements vont aussi à Mlle Y. Gremaud pour son irrécusable travail de dactylographie.

Je tiens à remercier plus particulièrement M. J. Caperos pour son soutien constant tout au long de ce travail et pour l'amitié qui n'a fait que s'affirmer pendant ces années.

Je voudrais aussi exprimer ma reconnaissance à toutes les personnes qui ont participé aux expositions contrôlées.

Mes remerciements vont aussi aux assistants de l'Institut de Chimie, ainsi qu'à tout son personnel pour leur sympathie et leur dévouement.

Enfin, je remercie la société Hoffmann-La Roche pour son soutien financier et l'Institut de Chimie pour la mise à disposition de son infrastructure indispensable à la réalisation de ce travail.

Bernard Humbert

TABLE DES MATIERES

	Page	
I.	INTRODUCTION	1
II.	GENERALITES ET TOXICITE DU TRICHLOR- ETHYLENE ET DU 1,1,1-TRICHLORÉTHANE	
II.1.	TRICHLORÉTHYLENE	4
II.2.	1,1,1-TRICHLORÉTHANE	7
II.3.	TOXICITE	9
	a) Généralités b) Action sur le système nerveux c) Action sur le foie d) Action sur les poumons, les reins et le coeur e) Action sur la peau f) Effets cancéri- gène et tératogène g) Synergisme	
III.	ABSORPTION, MÉTABOLISME ET ELIMINATION DU TRICHLORÉTHYLENE ET DU 1,1,1-TRICHLOR- ÉTHANE	
III.1.	ASPECTS GÉNÉRAUX	16
III.2.	BIBLIOGRAPHIE DU TRICHLORÉTHYLENE	21
III.3.	BIBLIOGRAPHIE DU 1,1,1-TRICHLORÉTHANE	28
IV.	MATÉRIEL ET MÉTHODES	
IV.1.	PROTOCOLE D'UNE EXPÉRIENCE	31
IV.2.	CHAMBRE D'EXPOSITION	31
IV.3.	PRÉLEVEMENT ET ANALYSE DE L'AIR ALVÉOLAIRE	33

IV.4.	CONTROLE DE LA VENTILATION ALVEOLAIRE	35
IV.5.	PREPARATION DE VAPEURS DE CONCENTRATION CONNUE	37
IV.6.	ANALYSE CHROMATOGRAPHIQUE DE L'ACIDE TRICHLOR- ACETIQUE ET DU TRICHLORETHANOL	37
	a) Matériel et méthodes. b) Mode opératoire. c) Résultats obtenus.	
IV.7.	MESURES DE LA CREATININE URINAIRE ET DE LA DENSITE	45
V.	RESULTATS OBTENUS	47
VI.	DISCUSSION DES RESULTATS OBTENUS POUR LE TRICHLORETHYLENE	66
VI.1.	ABSORPTION PULMONAIRE	66
VI.2.	ELIMINATION PULMONAIRE	69
VI.3.	EXCRETION DES METABOLITES	78
VI.4.	BILAN DE L'ABSORPTION, DE L'ELIMINATION PULMO- NAIRES ET DE L'EXCRETION URINAIRE DES METABO- LITES	86
VII.	DISCUSSION DES RESULTATS OBTENUS POUR LE 1,1,1-TRICHLORETHANE	89
VII.1.	ABSORPTION PULMONAIRE	89
VII.2.	ELIMINATION PULMONAIRE	93
VII.3.	EXCRETION URINAIRE DES METABOLITES	97
VII.4.	BILAN	102
VII.5.	CONCLUSION	103

VIII.	CONCLUSIONS GENERALES	106
	BIBLIOGRAPHIE	109

I. INTRODUCTION

Actuellement, notre civilisation est confrontée à de multiples problèmes, rançon inévitable d'un certain progrès. Que n'a-t-on pas dit ou écrit à propos de l'énergie atomique, de la pollution de l'air ou de l'eau, de la contamination de la chaîne alimentaire par divers toxiques ! L'homme moderne vit dans un monde qui l'expose à de nombreuses sources de nuisances mettant sa santé en danger. Parmi celles-ci, les solvants occupent une place d'importance non négligeable. Tout un chacun fait usage de produits d'entretien et de nettoyage contenant des solvants. En milieu professionnel, leur utilisation est fort répandue, notamment pour le dégraissage des vêtements, celui des pièces métalliques dans l'industrie mécanique, ou encore comme diluant en atelier de peinture. Quel qu'en soit leur usage, les solvants engendrent un risque potentiel d'intoxication.

Il est indispensable d'établir les données exactes du risque pour identifier et connaître les nuisances. Bien que la toxicité ne soit pas la seule propriété qui caractérise le risque, sa connaissance en est nécessaire, car elle le conditionne. Dans ce but, beaucoup d'expériences sur des animaux de laboratoire ont été entreprises et les effets délétères de nombreux solvants ont ainsi pu être répertoriés. De plus, de multiples enquêtes épidémiologiques ont contribué à mieux connaître les effets des toxiques sur l'homme. Néanmoins, pour évaluer le risque, il faut encore pouvoir disposer des moyens nécessaires à la détermination du degré d'exposition et établir tous les paramètres qui influent sur ce dernier, à savoir le métabolisme du solvant,

sa distribution dans le corps humain, les voies et les vitesses d'absorption et d'élimination du produit lui-même.

Malgré le nombre impressionnant d'expériences humaines contrôlées qui ont été réalisées, on peut constater que certains paramètres importants ne sont pas encore disponibles ou que leur investigation est demeurée incomplète. En particulier, les relations entre la durée de l'exposition au solvant et la quantité de toxique retenue par les poumons ou éliminée après l'exposition n'ont pas été étudiées pour bien des solvants. Parmi ceux-ci, nous avons choisi deux composés halogénés distincts, soit le trichloréthylène et le 1,1,1-trichloréthane, substances fréquemment utilisées dans le Canton de Neuchâtel. Alors que le second solvant subit peu de transformation dans l'organisme, le premier est soumis à une forte métabolisation.

Ainsi, ce manuscrit présente les résultats de 36 expériences rigoureusement contrôlées et effectuées dans une cabine d'expérimentation toxicologique, sur 20 volontaires exposés à des concentrations et pendant des durées variables. L'analyse de l'air alvéolaire, pendant et après le gazage, a permis l'étude de l'influence du degré d'exposition sur la rétention et l'excrétion pulmonaires, alors que la mesure des teneurs en métabolites dans l'urine a rendu possible la détermination du pourcentage de solvant transformé dans l'organisme. Cette dernière recherche n'a pu être réalisée qu'à l'aide d'une méthode de dosage des métabolites suffisamment sélective et sensible qui fut développée au cours de ce travail.

Enfin, les résultats de ces expériences limitées dans le

temps pourront servir de données de base dans le but de prévoir le contrôle du degré d'exposition des personnes professionnellement exposées aux vapeurs de ces solvants. Ces éléments seront utilisés, par exemple, dans un modèle mathématique simulant les conditions du milieu industriel.

II. GENERALITES ET TOXICITE DU TRICHLORETHYLENE ET DU 1,1,1-TRICHLORETHANE

Cet aperçu de la littérature n'est pas exhaustif. Il présente certains travaux d'intérêt général. Des documents plus complets peuvent être consultés et relevons parmi eux le rapport du NIOSH sur le trichloréthylène (1) et le 1,1,1-trichloréthane (2), une monographie des propriétés toxiques des solvants chlorés (3), ou encore des rapports d'études bibliographiques tels que ceux de Smith (4), de Huff (5), de Huber (6), de même que des thèses de doctorat (7,8,9).

II.1. TRICHLORETHYLENE

A la température ordinaire, le trichloréthylène ($\text{CHCl}=\text{CCl}_2$) est une substance liquide incolore, ni inflammable, ni explosive. La densité est supérieure à celle de l'eau ($d^{20} = 1,46$) et son point d'ébullition est de 87°C . A 20°C , une atmosphère saturée de trichloréthylène en contient environ 432 mg par litre d'air.

Un des grands avantages du trichloréthylène vis-à-vis d'autres solvants provient de son ininflammabilité. De plus, il ne forme un mélange explosif avec l'air qu'à de hautes températures ($> 410^\circ\text{C}$) et ne devient combustible que dans un milieu enrichi à l'oxygène (10). D'après une étude de l'I.N.R.S. de Nancy (11), le seuil de décomposition thermique du trichloréthylène se situe à 200°C . Il se forme alors beaucoup de CO_2 , de CO , d' HCl et depuis 400°C une grande quantité de Cl_2 , de CCl_4 ainsi que du phosgène. La présence de métal tel que Cu , Fe et Al élève le seuil de décomposition. En particulier, avec du cuivre, il se dégage plus de CO_2 , mais CO , HCl , Cl_2 , COCl_2 et CCl_4 sont alors absents. Avec le fer ou l'aluminium il y a augmentation de la formation de CO .

De plus, il a été montré qu'il peut se dégager dans des conditions particulières de température et de pression du chlorure de dichloracétyle ou de l'hexachlorbenzène, produits hautement toxiques (12).

Des stabilisateurs du trichloréthylène sont couramment employés, en particulier l'acide chlorhydrique, des accepteurs de protons tels que la triéthylamine, l'hydrate d'éthylènediamine, le thymol, la benzylamine; même le pétrole et l'ammoniaque ont été utilisés. Le trichloréthylène ne réagit pas dans les acides inorganiques à froid, mais se décompose violemment dans l'acide nitrique à chaud. Sa réaction est encore plus violente avec les alcalis, du fait de la formation des chloracétylènes. D'autre part, le trichloréthylène est faiblement soluble dans l'eau et très soluble avec une quantité de solvants usuels. Il dissout les gommes, les plastiques et une grande variété d'huiles et de graisses.

Avant 1967, 85% de la production de trichloréthylène aux Etats-Unis était réalisé par chloration de l'acéthylène, obtenant ainsi du tétrachloréthane qui peut ensuite être facilement déhydrochloré en trichloréthylène (13). Actuellement, la majeure partie du trichloréthylène est fabriquée par chloration ou oxyhydrochloration de l'éthylène avec formation intermédiaire de dichlorure d'éthylène qui est converti ensuite en trichloréthylène par chloration. Les noms commerciaux du trichloréthylène sont les suivants: Alyglen, Blacosolve, Cecolene, Cecosolve, Chlorylen, Crawshawpol, Dukeron, Fleckflip, Lanadin, Lithurin, Perm-a-chlor, Petzinol, Trethylen, Friclen, Triklon, Vitran et Westrosol pour les plus connus.

Utilisation industrielle

Sa stabilité relative, son ininflammabilité, sa volatilité et sa faible solubilité dans l'eau font du trichloréthylène un solvant très utile. Spain (14) estime qu'il existe au moins 50 applications possibles, la plus connue étant le dégraissage. A cet effet, le trichloréthylène fut tout d'abord employé en Allemagne, pendant la première guerre mondiale, comme substitut du benzène qui lui est inflammable (15). En particulier, on s'en sert comme dégraissant des métaux avant le platinage, l'anodisage et la peinture.

On l'utilise encore comme réfrigérant, solvant d'extraction, solvant de purification pour les huiles, dilutif de vernis et d'encre et comme intermédiaire en chimie pharmaceutique et en parfumerie. Le trichloréthylène a été supplanté par le perchloréthylène dans le nettoyage à sec et dans la manufacture du savon (16). Comme il extrait les substances à haut poids moléculaire, il est très utile pour enlever les graisses, ainsi que la cire du coton. Il est parfois employé comme bactéricide dans la conservation, comme insecticide et entre même dans la composition de certains produits de traitement des cheveux.

Le trichloréthylène est reconnu médicalement sous le nom de Trilène ou Trimar en Grande-Bretagne et Térilène aux Etats-Unis. La pharmacopée britannique admet l'adjonction au produit de 0,01% de Thymol comme préservatif et pas plus de 0,001% d'un colorant permettant de le reconnaître du chloroforme. Il doit être sans trace de matière non-volatile, de chlorure, de chlore, d'acide et de phosgène.

En anesthésie, le trichloréthylène a été souvent combiné avec un gaz et de l'oxygène. Il a été introduit en Grande-Bretagne

en 1936, recommandé par Hewer (17), Hewer et Belfrage (18), dix années après son adoption par les Etats-Unis comme anesthésique général. Stricker, Goldblatt, Warm et Jackson (19), de même que Wagner (20) le décrivaient comme étant idéal. Dans un rapport de 1948 portant sur une étude de près de 40'000 cas, Ostlere (21) montrait sa faible toxicité comparée au chloroforme. Après avoir constaté la formation de dichloracétylène (22), l'utilisation du trichloréthylène en circuit fermé fut abandonnée en 1944. Mélangé à l'air (0,5%), le trichloréthylène a servi couramment d'analgésique en obstétrique, comme le recommandait le Medical Research Council de Grande-Bretagne en 1954 (23). En remarquant son action sur le nerf trigeminal des ouvriers, Plessner (24) a utilisé le trichloréthylène comme analgésique dans le cas de neuralgie du trijumeau. Des expériences ultérieures montrèrent l'inefficacité d'un tel procédé (25, 26). Le trichloréthylène a encore été utilisé en cas de trouble respiratoire et d'angine (27). Toujours dans le domaine médical, le trichloréthylène a été employé en psychiatrie (28), comme antihelminthique (29) et pour la désinfection des plaies. Cependant, il est pratiquement abandonné actuellement, en particulier en Suisse.

11.2. I,I,I-TRICHLORÉTHANE

Il existe deux isomères du trichloréthane : le 1,1,1-trichloréthane et le 1,1,2-trichloréthane. Le deuxième a une importance industrielle très limitée. Sa principale réaction physiologique sur l'organisme consiste en la dépression du système nerveux central. D'après les recherches expérimentales, cet isomère est plus toxique lors d'une exposition aiguë que son homologue. De plus, son action serait qualitativement et quantitativement comparable à celle du tétrachlorure de carbone lors d'expositions chroniques.

Le 1,1,1-trichloréthane, aussi nommé méthyl-chloroforme (MC), est, à température ambiante, un liquide incolore à l'odeur caractéristique du chloroforme. Sa densité est également supérieure à celle de l'eau ($d^{20} = 1,35$) et son point d'ébullition est de 74°C. A 20°C, une atmosphère saturée de méthyl-chloroforme en contient environ 731 mg/l. Peu soluble dans l'eau, il est soluble dans l'alcool éthylique, dans l'éther éthylique, dans le sulfure de carbone et dans le tétrachlorure de carbone.

A l'instar de nombreux hydrocarbures chlorés, le 1,1,1-trichloréthane réagit avec l'aluminium et avec ses alliages. Il faut donc lui incorporer un inhibiteur pour prévenir sa dégradation. Il est ininflammable et n'entretient pas la combustion dans l'air à la température et à la pression ordinaires.

Le seuil de décomposition thermique se situe entre 200 et 250°C. Il se forme les mêmes substances toxiques qu'après décomposition du trichloréthylène cependant avec une augmentation de la teneur en COCl_2 à partir de 500°C. La présence de métal provoque une diminution du seuil de décomposition, montrant alors une faible stabilité thermique, cela surtout en présence de fer (11).

La synthèse industrielle courante fait appel à la chloration de l'éthane.

C'est seulement en 1955 que le 1,1,1-trichloréthane a fait son apparition dans l'industrie aux Etats-Unis. Il est largement employé dans le nettoyage à froid des pièces métalliques que l'on désire dégraisser ou débarrasser de l'huile ou de la cire qui les recouvrent ou les souillent. Il s'est aussi révélé utile pour le dégraissage à la vapeur et pour des applications en aérosol.

Bien que la dégradation bactérienne du MC ne soit pas très importante, selon McConnell et coll. (30), les produits commerciaux contiennent des inhibiteurs afin d'éviter la décomposition chimique, d'après Hardie (31) et McKinney et coll. (32).

II.3. TOXICITE

a) Généralités

Plusieurs auteurs dont Adams et coll. (33, 34) se sont préoccupés d'étudier les effets des vapeurs de ces deux solvants lors d'expositions simples, cela en rapportant sur des graphiques la concentration respirée en fonction du maximum, du minimum et de l'absence de mortalité ou encore du manque d'effets délétères. L'analyse de ces résultats montre que le trichloréthylène est plus toxique que le 1,1,1-trichloréthane. En effet, chez le rat, le maximum de mortalité est obtenu après 5 h d'inhalation, respectivement à 8'000 et 20'000 ppm. Ces concentrations peuvent être facilement atteintes dans de petits espaces fermés puisqu'à 20°C une atmosphère saturée de 1,1,1-trichloréthane contient 126'000 ppm et une de trichloréthylène 76'000. De plus, la comparaison des autres résultats obtenus montre que le trichloréthylène est plus nocif que le 1,1,1-trichloréthane, puisque ce dernier produit les mêmes effets à 9'000 ppm que le premier à 3'500 ppm.

La dose létale 50 (DL₅₀) a été déterminée essentiellement par Klaassen et Plaa (35, 36, 37), Plaa (38), Gehring (39) et Torkelson et coll. (40) chez les souris, les chiens, les rats et les cobayes, après administration des solvants par injection intraveineuse. Le tableau 1 montre les différentes

TABLEAU 1. Toxicité du trichloréthylène et du 1,1,1-trichloréthane exprimée sous forme de DL₅₀ (dose létale 50).

Solvant	Animal	Voie d'entrée dans l'organisme	DL ₅₀	Référence
TRI	souris	intra-péritonéale	3200 mg/kg	(37)
MC	souris	intra-péritonéale	5300 mg/kg	(37)
TRI	souris	intra-péritonéale	24,0 mmol/kg	(38)
MC	souris	intra-péritonéale	40,3 mmol/kg	(38)
MC	souris	intra-péritonéale	4700 mg/kg	(39)
MC	souris	intra-péritonéale	35,2 mmol/kg	(39)
TRI	chiens	intra-péritonéale	2800 mg/kg	(36)
MC	chiens	intra-péritonéale	4200 mg/kg	(36)
TRI	chiens	intra-péritonéale	21,3 mmol/kg	(36)
MC	chiens	intra-péritonéale	31,5 mmol/kg	(36)
MC	rats (mâles)	orale	12300 mg/kg	(40)
MC	rats (femelles)	orale	10300 mg/kg	(40)
MC	souris (femelles)	orale	11240 mg/kg	(40)
MC	lapins (femelles)	orale	5660 mg/kg	(40)
MC	cochons d'Inde (mâles)	orale	9470 mg/kg	(40)

valeurs obtenues par ces expériences.

C'est à Adams et coll. (33, 34) que l'on doit les études concernant l'action du trichloréthylène et du 1,1,1-trichloréthane dans le cadre d'expositions répétées. Ces chercheurs ont aussi pu observer que les cobayes sont plus sensibles aux effets du 1,1,1-trichloréthane que les rats et les singes. Ces derniers animaux ne paraissent pas être affectés par l'inhalation du solvant à des concentrations de l'ordre de 3'000 ppm durant 7 h/j, 5j/s, durant 1 à 3 mois, alors que les premiers n'ont supporté que des concentrations allant de 650 à 1'000 ppm. Par contre, lors des expériences effectuées avec le trichloréthylène pendant 6 mois, aucun effet n'a été observé chez les singes exposés à 400 ppm, chez les rats et les lapins à 200 ppm et chez les cobayes à 100 ppm.

b) Action sur le système nerveux

Chez l'homme, l'inhalation de trichloréthylène ou de 1,1,1-trichloréthane peut conduire à des effets sur le système nerveux central, même si aucun trouble organique n'est observé.

De nombreux auteurs ont étudié l'action de ces solvants sur le système nerveux de l'être humain :

Carpenter (41), Rowe et coll. (42), McBirney (43), Stewart et coll. (44 à 48), James (49), Stopps et coll. (50), Stahl et coll. (51), Baerg et coll. (52), Salvini et coll. (53), Patel et coll. (54), Bauer et Rabens (55). Chez les sujets exposés à différentes concentrations, ils ont constaté les symptômes subjectifs suivants: anxiété, sentiments d'irresponsabilité, difficultés de concentration, somnolence, intolérance à l'alcool, réduction de la libido, faiblesse musculaire, frémissements, vertiges et céphalées.

c) Action sur le foie

L'observation des changements histologiques ou chimiques a permis à un certain nombre d'auteurs d'étudier l'action du trichloréthylène et du 1,1,1-trichloréthane sur le foie, l'un des organes le plus touché lors d'expositions à ces solvants. Cette hépatotoxicité a été démontrée, en particulier chez l'animal, par Adams et coll. (33, 34), Rowe et coll. (42), Klaassen et Plaa (36, 37), Cornish et coll. (56), McEwan et coll. (57), McNutt (58) et, en ce qui concerne l'homme, par James (49), Kylin et coll. (59), Stahl et coll. (51), Baerg et coll. (52) et Bauer et Rabens (55). Ceux-là ont observé des altérations histologiques avec présence de gouttelettes de graisse dans certaines cellules du foie, des

hépatomégalias et des modifications biochimiques telles que l'élévation dans le serum du taux des transaminases glutamique-pyruvique (5GPT) ou glutamique-oxalique (5GOT) et de triglycérides. Par contre, Ornette et Jones (60) n'ont pas constaté d'altération de l'activité de la 5GPT chez cinq sujets anesthésiés avec le 1,1,1-trichloréthane pendant 2 heures.

Kylin et coll. (59) ont signalé des altérations faibles et réversibles dans le foie de rats exposés à 3'200 ppm de trichloréthylène. Cependant, selon Klaassen et Plaa (36,37), l'injection intra-péritonéale de 3'800 mg/kg de 1,1,1-trichloréthane chez les rats n'a produit aucune élévation des triglycérides dans le sang. L'hépatotoxicité du 1,1,1-trichloréthane chez les rats, les lapins, les chiens et les cochons d'Inde a été relevée par Torkelson et coll. (40) après exposition à 500 ppm durant 6 mois, 7 h/j et 5 j/s.

d) Action sur les poumons, les reins et le coeur

L'action du trichloréthylène et du 1,1,1-trichloréthane sur les poumons a été étudiée, pour l'animal, par Torkelson et coll. (40), Prendergast et coll. (61), et pour l'homme par James (49), Stahl et coll. (51) et Patel et coll. (54). Ils ont constaté que ces solvants, dans certaines conditions d'exposition, pouvaient produire des oedèmes, des hémorragies et l'inflammation de cet organe.

D'autre part, une irritation et un gonflement des tubes proximaux rénaux statistiquement significatifs ont été remarqués chez les souris qui avaient reçu par injection péritonéale 3'400 mg/kg de 1,1,1-trichloréthane; cependant, ce même type d'expérience avec 800 mg/kg de trichloréthylène n'a pas produit de troubles rénaux.

Pour les chiens anesthésiés avec le 1,1,1-trichloréthane, Krantz et coll. (62) ont observé des altérations minimales dans les électrocardiogrammes, comme l'ont également relevé Oornette et Jones (60) en ce qui concerne l'homme. Par contre, la tension artérielle et la consommation d'O₂ diminuent considérablement chez les singes.

e) Action sur la peau

Comme la plupart des solvants, le trichloréthylène et le 1,1,1-trichloréthane ont une action dégraissante sur la peau sèche et facilite l'apparition de gerçures et de craquelures. Le contact direct de la peau avec ces solvants (sous forme liquide ou de vapeur) provoque fréquemment des érythèmes, des exzemas et parfois des dermatites sévères qui commencent par les mains et les avant-bras pour se répandre ensuite au reste du corps. Ceci a été prouvé pour le trichloréthylène par les études de Bauer et Rabens (55), McBirney (43) et Stewart et coll. (48), ainsi que par Stahl et coll. (51) pour le 1,1,1-trichloréthane.

f) Effets cancérigène et tératogène

L'exposition de rats et de souris aux vapeurs de trichloréthylène ou de 1,1,1-trichloréthane n'a causé aucune malformation de l'embryon, du foetus ou autres, selon l'étude de Schwetz et coll. (63). Par contre, après l'inhalation répétée de ces solvants, un taux de croissance anormal a été observé par Adams et coll. (33, 34), Rowe et coll. (42) et Prendergast et coll. (61), chez les animaux qui n'avaient pourtant manifesté aucun signe d'intoxication. Selon un rapport du National Cancer Institute (64), le trichloréthylène est cancérigène chez les souris. En effet, après avoir donné durant 5 j/s des doses variant entre 700-900 et 1'400-1'800 mg/kg, chez les femelles, ou entre 1'000-1'200 et 1'400 -

- 1'800 mg/kg, chez les mâles, l'accroissement du nombre de tumeurs du foie (carcinome hépatocellulaire) dans la race hybride B6C31 était statistiquement significatif. L'incidence était même supérieure chez les mâles. Cependant, lorsque les rats Osborn-Mendal ont reçu quotidiennement et dans les mêmes conditions expérimentales des doses entre 500-1'000 mg/kg, aucune augmentation significative des tumeurs du foie ou d'autres organes a été constatée. A la suite de ce rapport, le problème du pouvoir cancérogène du trichloréthylène a été abondamment discuté, en particulier par Seltzer (65), vu son utilisation croissante en milieu industriel (66). De même, la présence d'un métabolite intermédiaire responsable des propriétés cancérogènes a été étudiée par vanOouren et coll. (67) et par Bolt et coll. (155).

g) Synergisme

L'exposition des rats à 890 ppm de 1,1,1-trichloréthane pendant 2 heures provoque, après un traitement de 4 jours avec le phénobarbital introduit par injection intra-péritonéale (50 mg/kg/j), une augmentation du poids du foie et de l'activité des transaminases SGPT et SGOT, de même qu'une diminution de l'activité de la glucose-6-phosphatase, selon l'étude de Carlson et coll. (68).

Selon Fuller (69), l'effet de somnolence de l'hexobarbital, du meprobamate et de la zoxazolamine diminuait chez les rats et les souris, après une exposition de 2'500 à 3'000 ppm de 1,1,1-trichloréthane.

Enfin, les effets vasodilatatoires et d'intolérance à l'alcool dus à l'action cumulée de l'alcool et du trichloréthylène ont été abondamment décrits par de nombreux auteurs (70 à 77). Ces effets sont à mettre en rapport avec ceux constatés après ingestion d'alcool et d'hydrate de chloral (78 - 83).

III. ABSORPTION, METABOLISME ET ELIMINATION DU TRICHLORÉTHYLENE ET DU 1,1,1-TRICHLORÉTHANE

III.1. ASPECTS GÉNÉRAUX

Dans la majeure partie des cas, l'intoxication aux solvants a lieu par inhalation, c'est-à-dire par voie pulmonaire. Parfois, le solvant est ingéré par accident ou lors de tentative de suicide. De plus, en milieu industriel, une absorption importante peut aussi se produire à travers la peau, mais celle-là est facilement évitée par le port de gants de protection. Ainsi, l'absorption pulmonaire est la principale voie de pénétration dans l'organisme pour ces solvants.

Lors de chaque respiration, le trichloréthylène et le 1,1,1-trichloréthane parviennent au sang après avoir été amenés dans les alvéoles pulmonaires et avoir traversé, par diffusion, la membrane alvéolo-capillaire. La quantité de solvant qui pénètre dans le sang dépend de plusieurs facteurs, en particulier des rythmes et débits ventilatoires et cardiaques, des caractéristiques physico-chimiques du solvant (vitesse de diffusion à travers la paroi alvéolo-capillaire, solubilité dans l'air, l'eau et le sang), ainsi que de la concentration en solvant déjà présente dans le sang veineux et de celle occupant l'alvéole. Cependant, pour arriver aux alvéoles, les vapeurs de solvant sont tout d'abord chauffées et humidifiées à saturation à la température de l'organisme, dans les voies aériennes supérieures. Elles passent ensuite par le pharynx, le larynx, les bronches et les bronchioles où elles rencontrent l'air occupant ces compartiments dits "espace mort anatomique". Dès lors, ce n'est qu'une partie du volume d'air respiré, puis dilué, qui pénètre dans l'alvéole. Par conséquent, connaissant la concentration en sol-

vant dans l'air respiré et afin de pouvoir déterminer la quantité de solvant pénétrant dans l'alvéole, il ne suffit pas de mesurer la ventilation et la fréquence pulmonaires, il faut encore tenir compte des volumes des différents compartiments physiologiques cités plus haut. Ainsi, la ventilation "alvéolaire" (volume d'air inspiré entrant dans les alvéoles), qui devient un paramètre de première importance, est calculée en soustrayant le volume d'air ne participant pas aux échanges des volumes ventilés par les poumons. Ces paramètres physiologiques peuvent être mesurés pour chaque individu et les corrections dues aux changements de température et d'humidité peuvent être effectuées d'après les lois habituelles de la physique.

Comme par similitude avec le procédé d'extraction en chimie organique, le solvant passe de l'alvéole dans le sang selon le rapport des concentrations du solvant dans le sang veineux arrivant aux poumons et de celui présent dans l'air alvéolaire. Ce rapport, dépendant étroitement des solubilités respectives, a été mesuré expérimentalement par Droz (128) et vaut 10,34 pour le trichloréthylène et 4,35 pour le 1,1,1-trichloréthane à 37°C. Il est bien entendu qu'au début de l'exposition, la concentration dans le sang étant nulle, l'absorption est alors maximale.

Une fois dans le sang, le solvant va ensuite être distribué dans les différents organes et tissus et subir certaines transformations biochimiques ayant lieu essentiellement dans le foie. La répartition dans l'organisme va dépendre, d'une part, de la perfusion sanguine dans ces différents compartiments, ainsi que des volumes d'échange et, d'autre part, comme pour l'équilibre alvéolo-capillaire, du rapport entre la

solubilité du solvant dans le sang et dans le tissu concerné, et des concentrations respectives. Ainsi, les organes très perfusés, mais de volume de distribution* faible, tels que le coeur, le cerveau, les reins, vont se charger très rapidement de trichloréthylène et de 1,1,1-trichloréthane et être facilement "saturés", alors que ceux de perfusion faible, tels que les graisses, mais de volume de distribution très grand, vont pouvoir absorber beaucoup de solvant et cela pendant longtemps. Les muscles, eux, jouent un rôle intermédiaire en raison de leur perfusion élevée et de leur volume de distribution relativement grand.

D'autre part, le trichloréthylène et le 1,1,1-trichloréthane, une fois introduits dans l'organisme, subissent des transformations biochimiques qui mènent à des métabolites de structure identique pour ces deux produits, soit le trichloréthanol et l'acide trichloracétique; le trichloréthylène produit encore de l'acide monochloracétique. Plus polaires que les solvants halogénés, ces substances s'excrètent par conséquent plus facilement par l'urine et la bile (92, 88, 129, 130, 131, 132, 133, 154). Ces transformations métaboliques provoquant une diminution de la concentration du solvant dans le sang, il arrive ainsi relativement moins de solvant aux poumons et l'absorption pulmonaire est alors plus forte que celle d'un solvant de caractéristiques physiques identiques, mais peu métabolisé. En général, ces réactions de biotransformation ont lieu dans le foie, mais peuvent aussi se réaliser dans les poumons et les reins. Dans le cas de ces deux solvants chlorés, il sont tout d'abord oxydés par l'action supposée du cytochrome P 450 et du coenzyme NADPH (134, 89) en un compo-

*

Le volume de distribution est défini par le produit volume du tissu par coefficient de partage tissu-sang (128).

posé de courte durée de vie, soit en oxyde de trichloréthylène pour le premier solvant étudié. L'hydrate de chloral obtenu ensuite est d'une part transformé sous l'influence de réductases en 2,2,2-trichloréthanol et d'autre part oxydé en acide trichloracétique. Ce dernier provient également de l'oxydation du 2,2,2-trichloréthanol; cet alcool, étant encore partiellement conjugué dans le foie avec l'acide glucuronique, donne l'acide urochloralique. L'ensemble de ces réactions est résumé dans les figures 1 et 2, cela respectivement pour le trichloréthylène et le 1,1,1-trichloréthane.

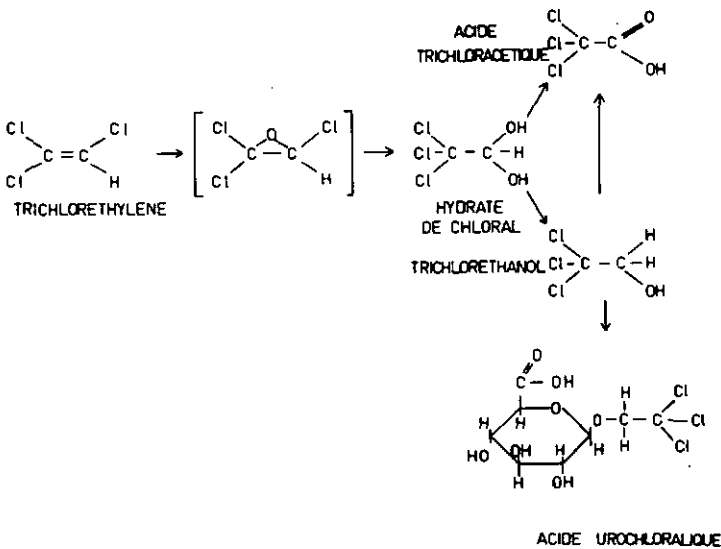


FIGURE 1. Métabolisme du trichloréthylène chez l'homme.

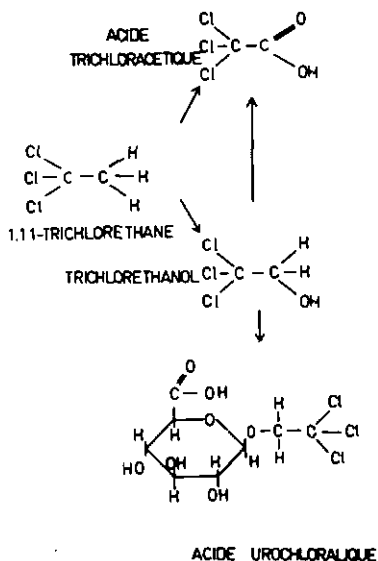


FIGURE 2. Métabolisme du 1,1,1-trichloréthane chez l'homme.

Une fois stocké ou transformé, le solvant et ses métabolites peuvent être éliminés par différentes voies. Ainsi, vu que les reins n'éliminent pratiquement que les substances peu liposolubles et ionisables, le solvant est éliminé essentiellement par voie pulmonaire. Les échanges réalisés lors de l'absorption s'effectuent alors de manière identique pour l'excrétion et ils sont influencés par les mêmes facteurs. Par contre, les métabolites, tels l'acide trichloracétique et le trichloréthanol libre ou conjugué, peuvent s'éliminer par différentes voies comme l'urine, la bile, la sueur, la salive, les selles et même le lait (154, 92). Dans notre cas, nous n'avons considéré que les urines, car cette voie d'élimination nous est apparue comme la plus importante.

III.2. BIBLIOGRAPHIE DU TRICHLOROETHYLENE

En 1939, Barrett et Johnston (84) trouvent que l'urine de personnes exposées au trichloréthylène contient au moins un métabolite possédant 3 atomes de chlore sur un même carbone. Des recherches sur le chien (85) permirent d'identifier ce métabolite comme étant l'acide trichloracétique. Powell (86) confirme la présence de l'acide trichloracétique dans l'urine de sujets anesthésiés avec le trichloréthylène. De plus, l'analyse de l'air expiré et du sang indique qu'il restait dans l'organisme du trichloréthylène non transformé.

Butler (87) constate la présence d'une grande quantité de trichloréthanol libre et lié avec l'acide glucuronique dans les urines de chiens ayant inhalé du trichloréthylène. En outre, cette étude a montré qu'il se formait plus de trichloréthanol que d'acide trichloracétique. L'auteur conclut que le métabolisme du trichloréthylène comprend une conversion initiale en hydrate de chloral suivie d'une transformation en acide trichloracétique et en trichloréthanol. La présence d'autres métabolites urinaires mineurs, tels que le chloroforme et l'acide monochloracétique, a été décrite en particulier par Soucek et Vlachova (88). Par la suite, l'existence de la transformation du trichloréthylène en hydrate de chloral a été confirmée par W.D. Cole et coll. (89) à l'aide de la spectrométrie de masse. La conversion possible du trichloréthylène en un oxyde intermédiaire cancérigène avant la formation de l'hydrate de chloral a été décrite par Bonse et coll. (90).

L'excrétion de ces métabolites urinaires en quantités mesurables a ainsi donné l'idée à de nombreux chercheurs de rechercher la relation entre le degré d'exposition au solvant

et l'élimination de l'acide trichloracétique et/ou du trichloréthanol (44, 88 et 91 à 102).

En 1960, Soucek et Vlachova (88) montrèrent que des personnes exposées au trichloréthylène à des concentrations allant jusqu'à 150 ppm, rétenaient entre 58 et 70% du solvant respiré. D'après ces chercheurs, l'excrétion de l'acide monochloracétique commence quelques minutes à partir du début de l'exposition. L'excrétion maximale est atteinte à la fin de l'exposition et l'élimination se poursuit avec une demi-vie de l'ordre de 15 heures. La quantité éliminée atteint environ le 4% de celle retenue. L'excrétion de l'acide trichloracétique débute un peu après le début de l'inhalation du solvant, la concentration urinaire croît lentement et est maximale entre la 24e et la 48e heure d'excrétion, cette dernière correspondant à une quantité de 10 à 30% de celle retenue. Quant au trichloréthanol, son excrétion est rapide et commence quelques heures après le début de l'exposition pour atteindre son maximum peu après la fin de l'exposition. La quantité totale éliminée varie entre 32 et 59% du trichloréthylène retenu.

Se basant sur l'exposition de 8 volontaires à 186 ppm de trichloréthylène pendant 5 jours, Bartonicek (92) trouve qu'en moyenne 45,4% du trichloréthylène retenu s'élimine sous forme de trichloréthanol dans l'urine et 31,9% comme acide trichloracétique. Des analyses de l'air expiré ont été effectuées dans cette étude, afin de déterminer la quantité de trichloréthylène retenue. 3 jours après l'exposition, la concentration moyenne d'acide trichloracétique dans le plasma était de 24 mg/l et de 5 mg/l dans les hématies. Cette étude indique de plus qu'une faible quantité d'acide trichloracétique était excrétée dans la sueur, les selles et la salive. De plus, elle montre que 58%, en moyenne, du trichloréthylène respiré est retenu.

Bardodej et Vyskocil (93) rapportent que les concentrations urinaires de métabolites ne correspondent pas de manière évidente aux teneurs de trichloréthylène dans l'ambiance de travail.

Frant et Westendorp (95) ont calculé qu'une personne sujette à une exposition de 100 ppm de trichloréthylène pendant plusieurs jours excrète en moyenne 200 mg/l d'acide trichloracétique dans l'urine. Friberg et coll. (96) montrent que 3 personnes exposées pendant 7 heures quotidiennement, cela pendant une semaine, à une concentration de 100 à 150 ppm de solvant, éliminent 250-300 mg/l d'acide trichloracétique dans l'urine durant les derniers jours de l'étude.

Ogata et coll. (97) ont étudié en détail le métabolisme du trichloréthylène en exposant des volontaires lors de deux expériences contrôlées. Dans la première, les sujets étaient soumis à 170 ppm de trichloréthylène pendant 3 heures le matin et 4 heures l'après-midi, avec une interruption d'une demi-heure. Dans la seconde expérience, les volontaires étaient exposés à 170 ppm, seulement pendant 3 heures le matin. Lors des deux études, la teneur en trichloréthanol dans l'urine atteint un maximum à la fin de l'exposition et diminue exponentiellement, mais est encore perceptible 100 heures après l'exposition. L'élimination de l'acide trichloracétique n'est maximale que 48 heures après la fin de l'exposition.

Dans une enquête effectuée sur 122 ouvriers, Ahlmark et Forssman (91) montrent que lors de contrôles médicaux approfondis, les sujets exposés au trichloréthylène excrétant jusqu'à 20 mg/l d'acide trichloracétique dans l'urine, ne présentent aucun symptôme d'intoxication. 50% de ceux excrétant entre 40 et 75 mg/l indiquent des signes de fatigue anormale, un besoin accru de sommeil, de l'irritabilité, des maux de tête et de l'intolérance à l'alcool.

La majorité de ceux qui éliminent des teneurs supérieures à 100 mg/l présentent ces symptômes, alors que tous ceux qui excrètent plus de 300 mg/l en souffrent. Des absences pour cause de maladie sont fréquentes chez les ouvriers excrétant plus de 200 mg/l d'acide trichloracétique dans l'urine.

Andersson (98) montre dans son étude que des ouvriers éliminant moins que 20 mg/l d'acide trichloracétique ne présentent aucun de ces symptômes, alors que la plupart de ceux excrétant plus de 75 mg/l se plaignent de ceux-là.

Dans l'étude rapportée par Grandjean et coll. (99), les ouvriers exposés au trichloréthylène éliminent en moyenne environ 8% du solvant retenu sous forme d'acide trichloracétique, ce qui correspondrait à un rapport moyen de 3 à 1 entre la concentration urinaire du métabolite (mg/l) et celle du trichloréthylène dans l'air (ppm). Ce rapport varie entre personnes âgées (6:1) et jeunes (2:1).

A l'aide d'une étude réalisée sur 51 ouvriers, Ikeda et coll. (100) montrent que la teneur en acide trichloracétique s'écarte d'une relation linéaire avec la concentration atmosphérique de trichloréthylène mesurée avec des tubes détecteurs pour les concentrations en solvant supérieures à 50 ppm. De plus, quantitativement, les sujets exposés à des teneurs de trichloréthylène supérieures à 70 ppm éliminent relativement moins d'acide trichloracétique vis-à-vis de l'ensemble des métabolites chlorés excrétés. Cela indique qu'il faudrait tenir compte d'une importance du trichloréthanol plus accrue du point de vue toxicologique pour ces conditions d'exposition.

Dans un rapport diffusé par le NIOSH (115), Stewart et son équipe de chercheurs présentent les résultats des nombreuses études préalablement publiées dans la littérature (44, 48, 77)

et effectuées en particulier dans le but d'interpréter les valeurs des prélèvements d'air expiré réalisés à différentes heures après l'exposition. La première expérience a été faite en soumettant un groupe de 7 volontaires à une concentration moyenne de 265 ppm pendant 83 minutes. Dans la seconde, la concentration moyenne était de 211 ppm pendant une durée de 190 minutes. Le trichloréthylène a été détecté dans l'air expiré plus de 5 heures après la fin de l'exposition. En conclusion, les auteurs rapportent que la technique de l'air expiré peut être utilisée pour l'évaluation du degré d'exposition au trichloréthylène, alors que l'excrétion des métabolites leur semble soumise à de trop fortes variations interindividuelles. En effet, l'analyse de l'air expiré effectuée juste après la fin de l'exposition reflétait la dernière concentration respirée, alors que le prélèvement réalisé entre la 8e et la 24e heure suivant l'inhalation correspondait au degré moyen d'exposition (TWA). De plus, le rapport présente l'effet provoqué par l'alcool sur des sujets exposés au trichloréthylène qu'ils appellent "Degreasers Flush".

Kimmerle et Eben (102) ont constaté, en exposant 3 hommes et 1 femme d'âge compris entre 20 et 30 ans, à une teneur de 48 ppm pendant 4 heures et durant 5 jours consécutifs, qu'il n'y a pas de différence significative, pour l'homme et la femme, entre la concentration sanguine du solvant et son élimination dans l'air expiré. Ces chercheurs relèvent, entre autres, des concentrations de trichloréthylène supérieures dans l'air expiré 2 et 3 heures après la fin de l'exposition, le 5e jour de l'expérience, en comparaison avec celles mesurées le 1er jour.

Une équipe de l'Université de Würzburg, Müller et coll. (103-105) a étudié de manière approfondie le métabolisme du solvant chez l'homme, après exposition contrôlée. Ils constatent en

particulier après l'inhalation répétée que l'élimination de l'acide trichloracétique est lente et que ce métabolite serait fortement lié aux protéines du sang, alors que l'excrétion du trichloréthanol est rapide. D'après ces chercheurs, l'analyse urinaire des métabolites ne serait pas représentative du degré d'exposition, alors que l'élimination sanguine le serait. De plus, ils ont déterminé les demi-vies d'excrétion des deux métabolites après injection intraveineuse de ces substances ou après inhalation du trichloréthylène. Ils ont pu remarquer que l'on ne retrouvait que partiellement (environ 50%) la quantité d'hydrate de chlorate administrée dont environ 20% d'acide trichloracétique et 15% de trichloréthanol. En outre, ils constatent que de l'acide trichloracétique provient du trichloréthanol, confirmant ainsi les travaux de Owen et Marshall (106, 107). De plus, l'ingestion d'alcool provoque, comparativement avec une exposition normale au solvant sans éthanol, une diminution de la transformation du trichloréthylène en ses métabolites. Cela est dû principalement à une interférence enzymatique et expérimentalement Müller et son équipe remarquent comparativement une augmentation sensible de la teneur en solvant dans le sang et l'air expiré.

Nomyama et coll. (108, 109) se sont efforcés d'établir des relations mathématiques entre l'excrétion du trichloréthylène dans l'air expiré et celle des métabolites urinaires, avec le degré d'exposition, cela avec des données issues de la littérature et de leurs propres recherches. Ils proposent alors des équations pour les différentes relations étudiées. De plus, après exposition contrôlée de sujets humains, ils concluent à une différence significative entre le métabolisme de l'homme et de la femme, ainsi qu'à une rétention pulmonaire du solvant de l'ordre de 40% en moyenne et à une éli-

mination du solvant correspondant à environ 16% de la quantité de trichloréthylène absorbée. Dans une étude ultérieure (110), ces chercheurs modifient ces valeurs qui, en moyenne, deviennent pour l'élimination pulmonaire du solvant chez l'homme 22%, chez la femme 17%, alors que la rétention serait de 33% pour l'homme et de 37,4% pour la femme. En 1977, ces auteurs publient une étude (124) où, après exposition contrôlée de 12 volontaires, ils tirent une relation entre les concentrations urinaires des métabolites et la teneur en solvant. De plus, ils observent les effets physiologiques provoqués par le solvant.

Après analyse de l'air expiré prélevé sur 31 ouvriers professionnellement exposés, Pfäffli et Backmann (111) pensent que, vu sa lente élimination après inhalation, le solvant doit être stocké dans les tissus et qu'il faut, pour évaluer le degré d'exposition, effectuer des prélèvements de l'air expiré pendant le travail et le lendemain au début de la nouvelle exposition. En outre, la présence simultanée d'un autre solvant, soit le 1,1,1-trichloréthane, retarderait l'élimination du trichloréthylène.

Vesterberg et Åstrand (112) ont étudié l'influence de l'effort physique sur des volontaires exposés au trichloréthylène et ont déterminé la rétention du solvant quantitativement d'après la ventilation pulmonaire et la teneur en solvant dans l'air expiré analysé continuellement pendant l'exposition. Pour une ventilation de 5 l/min, la rétention est de 44%, alors que pour 9 l/min, elle vaut alors 84%. De plus, ces auteurs ont remarqué que l'excrétion urinaire des métabolites est soumise à de fortes fluctuations interindividuelles, à l'inverse des observations faites dans le sang.

Après avoir développé une méthode de dosage du trichloréthylène, de l'acide trichloracétique et du trichloréthanol,

Monster et coll. (125, 126) procèdent à des expositions humaines contrôlées. Ils remarquent une relation étroite entre la teneur en solvant dans le sang et celle dans l'air expiré, de plus que l'élimination d'une quantité mesurable de trichloréthanol dans l'air expiré. En outre, après exposition de 4 volontaires, ils constatent une relation entre la dose respirée et la teneur en solvant déterminée dans l'air expiré après l'exposition, cependant avec une forte déviation interindividuelle.

Du trichloréthylène retenu, ils en retrouvent quantitativement en moyenne le 10% éliminé par voie pulmonaire, le 39% excrété dans les urines sous forme de trichloréthanol et le 18% comme acide trichloracétique. Ces chiffres confirment nos travaux publiés préalablement (127).

III.3. BIBLIOGRAPHIE OU 1,1,1-TRICHLORETHANE

Comparativement au trichloréthylène, le 1,1,1-trichloréthane est un solvant relativement récent et n'a fait l'objet que d'un nombre restreint d'études. La plus importante a été certainement effectuée par Stewart et coll. (45, 46, 48, 113) en vue d'utiliser l'analyse de l'air expiré comme indice d'exposition. Les résultats sont consignés dans un rapport publié par le NIOSH (2) pour lequel 20 adultes des deux sexes ont été soumis aux vapeurs de 1,1,1-trichloréthane dans une cabine d'exposition à des concentrations variant entre 0 et 500 ppm, pendant des périodes de 1, 3 et 7 h et demie. L'air expiré était prélevé dès la fin de l'exposition et des tests physiologiques étaient également effectués pour évaluer l'influence du solvant sur le comportement du sujet exposé. D'après ce groupe de chercheurs, la courbe d'excrétion pulmonaire du solvant serait une méthode valable pour déterminer l'état d'im-

prégnation de tout sujet exposé. De plus, l'exposition répétée des volontaires à 350 ppm ne provoquerait aucun effet subjectif ou objectif sur leur santé. Des expériences effectuées en immergeant le pouce ou la main de volontaires dans le solvant montrent qu'un contact cutané de 30 min avec le 1,1,1-trichloréthane correspondrait à une inhalation des vapeurs entre 100 et 500 ppm, mais de même durée et qui ne présenterait aucun danger.

Åstrand et coll. (114) se sont préoccupés d'étudier, comme pour d'autres solvants, l'influence de l'effort physique sur l'absorption pulmonaire du 1,1,1-trichloréthane et cela pendant une courte durée.

A l'aide du solvant marqué au C^{138} , Morgan et coll. (116, 117) ont étudié la rétention et l'élimination du 1,1,1-trichloréthane chez l'homme. Le coefficient de partition serum/gaz a de plus été déterminé et il vaut 7, alors que celui de l'huile d'olive/gaz est de 139. De plus, une relation peut être montrée entre l'inverse des coefficients de partage serum/gaz de différents solvants et les valeurs TLV américaines correspondantes; cela indiquerait une relation entre la toxicité et les liposolubilités des substances.

Gazzaniga et coll. (118) ont étudié l'élimination pulmonaire du solvant et ont estimé son importance, alors que Boettner et coll. (7), à l'aide des teneurs de 1,1,1-trichloréthane déterminées dans l'air expiré après exposition de rats à 995 ppm de solvant pendant 30 min, constatent que comparati-

vement à l'homme, le rat exhale une concentration environ deux fois plus faible, une heure après l'exposition. Dix heures après, l'air expiré par l'homme contient 4 fois plus de solvant que celui de l'animal. Ces résultats montrent que l'élimination du 1,1,1-trichloréthane est plus rapide chez l'animal.

Dans une étude réalisée sur des rats qui avaient reçu une injection de 700 mg/kg de 1,1,1-trichloréthane marqué C^{14} , Hake et coll. (120) indiquent que le 99% du solvant est éliminé par voie pulmonaire et que seulement 0,9% est retrouvé dans l'urine, la moitié sous forme de trichloréthanol libre et conjugué, le reste s'étant volatilisé. Les auteurs proposent le schéma du métabolisme suivant : oxydation du 1,1,1-trichloréthane en trichloréthanol qui serait oxydé par la suite en acide trichloracétique.

Enfin, Tada (121, 122) et Seki (123) ont étudié l'excrétion urinaire de l'acide trichloracétique et du trichloréthanol après exposition au solvant et ont proposé leur analyse comme méthode biologique de contrôle de l'exposition.

IV. MATERIEL ET METHODES

IV.1. PROTOCOLE D'UNE EXPERIENCE

Les participants aux diverses expériences ont été sélectionnés parmi les étudiants de l'Institut de Chimie et les employés du Laboratoire d'hygiène industrielle. Ils étaient tous en bonne santé et non exposés professionnellement aux solvants étudiés. Avant d'entrer dans la chambre d'exposition, les volontaires ont subi un contrôle de l'air alvéolaire et de l'urine afin de vérifier s'ils n'avaient pas été exposés précédemment. De plus, ils se sont abstenus de boire de l'alcool 48 heures avant l'exposition et jusqu'à la fin des contrôles de l'urine et de l'air expiré. Dans la chambre, ils étaient assis et changeaient régulièrement de place. Tout au long de l'expérience, ils ont donné des échantillons d'air alvéolaire, alors que la ventilation pulmonaire et la fréquence respiratoire étaient mesurées à des intervalles fixés préalablement. L'absorption et l'excrétion pulmonaires du solvant ont été étudiées par analyse de l'air alvéolaire, respectivement pendant et après le gazage. L'élimination des métabolites, quant à elle, a été établie en contrôlant l'acide trichloracétique et le trichloréthanol dans les urines récoltées intégralement pendant l'exposition, 16 heures après, puis par périodes de 24 heures. Il n'a pas été tenu compte d'une absorption cutanée difficilement évaluable.

IV.2. CHAMBRE D'EXPOSITION

La chambre d'exposition a été aménagée dans un local de 18 m³ équipé d'un système d'aération débitant 30 m³/h et de



FIGURE 3. Chambre d'exposition et système de vaporisation du solvant.

fenêtres vitrées permettant la surveillance des personnes participant à l'exposition. L'atmosphère de vapeur dans la chambre a été obtenue par dilution, dans la ventilation générale, d'un courant d'air saturé en solvant. La répartition homogène a été assurée par trois ventilateurs placés de part et d'autre de la chambre. La concentration de solvant a été contrôlée périodiquement par chromatographie en phase gazeuse à l'aide d'un appareil Perkin-Elmer F 11 équipé d'un détecteur FID, d'une colonne de 2 m au diamètre intérieur de 3 mm, remplie de 4% d'Apiâzon M sur Chromosorb G (80-100 mesh). La température du four a été fixée à 100°C, celle du bloc d'injection à 120°C, et le débit d'azote à 27 ml/mn. De plus, ce contrôle a été parallèlement effectué en continu par spectrophotométrie IR (Miran I Infrared Analyzer Wilks). Pour le trichloréthylène, le parcours optique de

La cellule a été de 8,25 m et pour le 1,1,1-trichloréthane de 2,25 m, alors que les longueurs d'onde respectives étaient de 10,6 μm et de 13,9 μm .

Pour l'ensemble des expériences, la stabilité de la concentration de solvant dans la chambre a été en moyenne de $\pm 4\%$. Le trichloréthylène utilisé était de qualité Fluka puriss., de pureté supérieure à 99%. Le 1,1,1-trichloréthane, livré par la Maison Dow Chemical à Zurich, ne contenait pas de stabilisateur. Il a été purifié avant l'emploi par distillation fractionnée. Sa pureté contrôlée par chromatographie en phase gazeuse était de 99,4%.

IV.3. PRELEVEMENT ET ANALYSE DE L'AIR ALVEOLAIRE

Lors d'une respiration normale, un homme en bonne santé inspire et expire environ 500 ml d'air dont une partie (environ 150 ml) remplit la bouche, le nez et les bronches (espace mort). Le reste, appelé air alvéolaire, ventile les alvéoles et participe aux échanges pulmonaires entre l'air et le sang. L'air analysé dans notre étude, considéré comme représentatif des équilibres gazeux se réalisant dans les poumons, a été prélevé à la fin de chaque expiration à l'aide de l'appareil présenté dans la figure 4.

Les participants aux expériences ont été habitués à inhaler à travers A et à exhaler par B, tandis que les échantillons étaient prélevés de C à travers D, le compartiment E ayant pour but d'éviter une dilution avec l'air ambiant. Pour le prélèvement pendant l'exposition, l'appareil a été muni de deux robinets placés respectivement sur B et E, afin de pré-

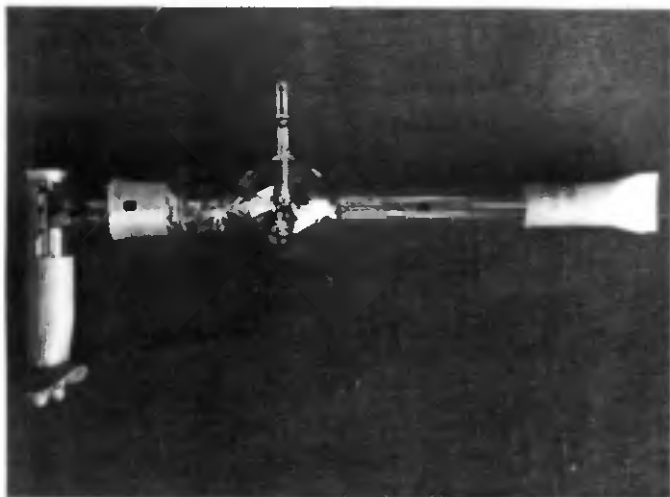


FIGURE 4. Appareil de prélèvement de l'air alvéolaire.

venir toute contamination. Pour éviter la condensation de vapeur d'eau et des vapeurs de solvant lors du prélèvement, l'appareil a été chauffé à 37°C avant chaque prise d'air alvéolaire.

Après avoir été prélevé à travers O et introduit dans la vanne à gaz de 5 ml thermostatée à 37°C , le solvant contenu dans l'air alvéolaire a été analysé par chromatographie en phase gazeuse à l'aide d'un appareil Perkin-Elmer type 900, avec un détecteur F10 (pression H_2 : 210 kN/m^2 , air : 330 kN/m^2), dans les conditions suivantes. Pour le trichloréthylène, la température du four et du manifold était de 70°C , alors que celle de l'injecteur était de 80°C . La colonne (2 m/6 mm) était remplie de Chromosorb G (80-100 mesh) avec 4% d'huile de phénylsilicone OC 550. Le débit du gaz porteur (azote)

était fixé à 26 ml/mn. Pour le 1,1,1-trichloréthane, la température du four et du manifold était de 75°C, alors que celle de l'injecteur était de 90°C. La colonne (2 m/6 mm) était remplie de Chromosorb G (80-100 mesh) avec 15% de polyéthylèneglycol. Le débit d'azote était de 30 ml/mn.

Pour assurer la reproductibilité des prélèvements des échantillons, la teneur en CO₂ et en O₂ a été déterminée dans l'air alvéolaire simultanément avec le solvant. A cet effet, la vanne à gaz du chromatographe décrit précédemment a été connectée à celle d'un appareil Hitachi modèle 063, équipé d'une colonne de 2 m/2 mm chauffée à 53°C et remplie de Porapak Q (100-120 mesh). La température d'injection était de 70°C et celle du détecteur de 55°C. Le gaz porteur (hélium) avait un débit de 40 ml/mn. Cet appareil était muni d'un katharomètre (courant 96 mA) et d'un détecteur de susceptibilité paramagnétique (Cellule Munday, Taylor Servomex Oxygen Analyzer, type OA 272).

Les résultats des analyses de CO₂ et de O₂ comparés aux valeurs fixées par le diagramme établi par Rann et Otis (135) ont permis d'éliminer les prélèvements effectués en période d'hyper- ou d'hypoventilation. La figure 5 illustre une prise d'air alvéolaire et montre les différents appareils de mesure.

IV.4. CONTROLE DE LA VENTILATION ALVEOLAIRE

La ventilation pulmonaire et la fréquence respiratoire ont été mesurées pendant l'exposition à l'aide d'un pneumotachographe Godart modèle 17212, équipé d'une tête de Fleisch

(type 18518/2). La ventilation alvéolaire a été déterminée en tenant compte du volume mort total, c'est-à-dire de l'espace mort physiologique et de celui du masque et de l'appareil. Après l'exposition, la ventilation alvéolaire a été évaluée individuellement d'après les dépenses calorifiques ou selon les ventilations mesurées pendant la journée et estimées pour les périodes de sommeil.

Des informations concernant la méthodologie employée ont été données plus en détail dans la thèse de J.R. Caperos (136).



FIGURE 5. Prélèvement de l'air alvéolaire et instruments analytiques.

IV.5. PREPARATION DE VAPEURS DE CONCENTRATION CONNUE

Pour la mesure de la teneur en solvant dans l'air alvéolaire et dans la chambre d'exposition, des concentrations étalons ont été préparées à l'aide de deux méthodes différentes. Les concentrations élevées (20 ppm et plus) ont été déterminées à partir des courbes d'étalonnage établies par une méthode statique, alors que les faibles concentrations ont nécessité l'utilisation de la méthode dynamique (137).

IV.6. ANALYSE CHROMATOGRAPHIQUE DE L'ACIDE TRICHLORACÉTIQUE ET DU TRICHLORÉTHANOL

Avant le développement de nombreuses méthodes utilisant la chromatographie en phase gazeuse (138 à 143 et 104), l'acide trichloracétique et le trichloréthanol étaient analysés à l'aide de la colorimétrie, selon la méthode de Fujiwara (144, 145). Cependant, le manque de spécificité de cette dernière et la présence naturelle de substances chromophores dans les fluides biologiques rendaient cette analyse délicate et inappropriée pour des teneurs inférieures à 3 mg/l. L'emploi de la chromatographie en phase gazeuse éliminant ces inconvénients majeurs et l'utilisation d'un détecteur à capture d'électrons ont permis de déterminer les deux métabolites de manière sélective et plus sensible. Outre les méthodes de Garrett et Lambert (146) où l'acide trichloracétique est décarboxylé en chloroforme et celle de Monster et Boersma (125) qui utilisent la technique dite de "Head Space", les deux composés halogénés ont toujours été analysés, jusqu'à présent, par chromatographie en phase gazeuse, selon deux procédés indépendants qui exigeaient

beaucoup de temps et de nombreuses manipulations. De plus, l'hydrolyse enzymatique de l'acide urochloralique préconisée par Garrett et Lambert (146) ralentit fortement la marche de l'analyse.

La méthode développée spécialement pour ces travaux est simple, reproductible et précise. Pour la détermination de la teneur en trichloréthanol total, l'urine est tout d'abord chauffée avec un acide fort permettant ainsi l'hydrolyse rapide du glucuro-conjugué. Pour obtenir la concentration en trichloréthanol libre, ce traitement n'est pas nécessaire et les deux composés halogénés sont extraits de suite de l'urine acidifiée par de l'éther diéthylique. Ensuite, l'acide trichloracétique subit une estérification par le 3-méthyl-1-p-tolyltriazène. Ce réactif n'est pas sensible à l'eau et réagit rapidement et sélectivement à température ambiante.

Finalement, un aliquot de l'extrait éthéré dilué est analysé par chromatographie en phase gazeuse. La grande sensibilité de la méthode permet de réaliser des études pharmacocinétiques de manière satisfaisante, puisque des concentrations inférieures à 1 mg/l peuvent être analysées de manière élégante et sûre.

a) Matériel et méthode

L'acide trichloracétique (puriss.), l'hexane (puriss.), la p-formaldéhyde (purum), le 2,2,2-trichloréthanol (purum), le 1,3-dibromopropane (purum) et le 3-méthyl-1-p-tolyltriazène (purum) ont été fournis par la Maison Fluka

à Buchs (CH). Les acides sulfurique et chlorhydrique, l'éther diéthylique, tous pro-analysi, provenaient de la Maison Merck à Darmstadt (O). Le 2,2,2-trichloréthanol et le 1,3-dibromopropane ont été distillés deux fois avant l'usage. La pureté de ces deux substances a été déterminée par GLC. Le 3-méthyl-1-p-tolyltriazène a été recristallisé dans l'héxane après sublimation.

Les solutions étalons d'acide trichloracétique (0,5 à 6 mg/l) ont été préparées par dilution d'une solution-mère, soit avec de l'eau distillée ou avec de l'urine de personnes non-exposées. La concentration de la solution-mère a été vérifiée par titration acidimétrique et l'absence d'acide trichloracétique et de trichloréthanol dans les urines utilisées a été démontrée par cette méthode.

La solution-mère de trichloréthanol a été préparée en diluant une masse exacte de l'alcool dans un jaugé. Cette solution a été ensuite diluée afin d'obtenir les concentrations désirées (0,5 à 6 mg/l) dans l'eau ou l'urine.

L'appareil de mesure était un chromatographe à gaz Perkin-Elmer modèle F 11, équipé d'un détecteur à capture d'électrons (Ni 63) et d'un enregistreur Perkin-Elmer modèle 56. La colonne de verre de 2 m/3,2 mm contenait 5% d'OV 17 sur du Gaschrom Q (100-120 mesh). Les températures optimales étaient de 180°C pour l'injecteur, de 80°C pour la colonne et de 200°C pour le détecteur. Le débit de gaz porteur (azote) était fixé à 50 ml/mn et le courant à 0,4 mA.

b) Mode opératoire

Comme pour les composés étudiés la réponse du détecteur n'était linéaire que dans un domaine limité de concentration, les échantillons examinés étaient dilués selon la nécessité.

Détermination de l'acide trichloracétique et du trichloréthanol libre.

Introduire 100 μ l d'acide chlorhydrique 10 N et 500 μ l de l'échantillon d'urine dans une éprouvette de verre à fermeture à vis. Ajouter ensuite 5 ml d'éther diéthylique contenant 1 μ l/l de 1,3-dibromopropane (étalon interne), puis agiter mécaniquement et vigoureusement le mélange pendant 5 minutes. Dans une ampoule de 10 ml, introduire ensuite 10 mg de 3 méthyl-1-p-tolyltriazène, puis 2 ml de la phase étherée de l'extrait, fermer hermétiquement et laisser réagir à température ambiante pendant 10 minutes. Ajouter alors 1 ml d'hexane, secouer et injecter un aliquot de 2 μ l dans le chromatographe pour déterminer le trichloracétate de méthyle et le trichloréthanol libre.

Détermination de l'acide trichloracétique et du trichloréthanol total.

Dans une éprouvette contenant 2 ml de l'échantillon d'urine, ajouter 1 ml d'acide sulfurique 16 N contenant 20 g/l de p-formaldéhyde; selon Sedivec et Flek (143) l'interférence due à la présence naturelle de composés phénoliques est éliminée par le p-formaldéhyde. Fermer hermétiquement, puis chauffer le mélange à 100°C pendant une demi-heure.

Refroidir, neutraliser si nécessaire la solution, et enfin procéder à l'analyse chromatographique comme précédemment pour l'acide trichloracétique et le trichloréthanol libre. Les résultats sont cependant multipliés par un facteur de 1,5.

c) Résultats obtenus

La meilleure séparation chromatographique des pics du trichloréthanol, du trichloracétate de méthyle et du 1,3-dibromopropane a été obtenue à l'aide d'une colonne contenant 5% de OV 17, chauffée à 80°C. De nombreuses autres phases ont été essayées sans qu'elles permettent une séparation suffisante ou l'obtention d'un temps de rétention inférieur à 10 minutes pour le dernier composant qui nous intéressait. De plus, ni la présence de certaines substances naturelles dans l'urine, ni les impuretés des solvants et réactifs ont interféré dans les chromatogrammes normalement obtenus. Un exemple correspondant à l'analyse d'un échantillon contenant 1 mg/l de trichloréthanol et 2 mg/l d'acide trichloracétique est présenté dans la figure 6.

La grande solubilité de l'acide trichloracétique dans l'eau (faible pour le trichloréthanol) rend l'extraction à l'éther difficile. Ainsi, l'urine a été acidifiée jusqu'à pH 1 avec de l'acide chlorhydrique et un excès d'éther a été utilisé. Cela nous a permis d'obtenir un rendement d'extraction constant et satisfaisant pour des concentrations d'acide trichloracétique et de trichloréthanol allant jusqu'à 6 mg/l.

L'estérification de l'acide trichloracétique est rapidement effectuée dans l'éther à température ambiante par le 3-mé-

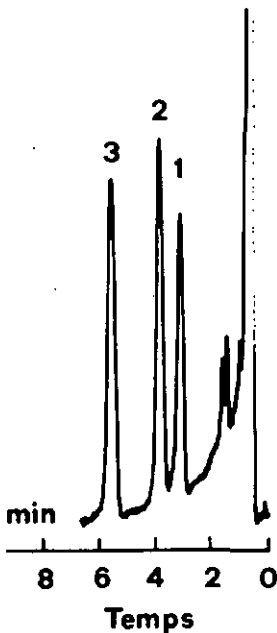


FIGURE 6. Chromatogramme provenant de l'analyse d'un mélange contenant 1 mg/l de trichloréthanol (1), 2 mg/l d'acide trichloracétique (2) et l'étalon interne, le 1-3 dibromopropane (3).

thyl-1-p-tolyltriazène. Le rendement de cette réaction est maximal déjà après 5 minutes (figure 7). L'utilisation de ce réactif ne demande pas de précaution particulière comme pour le diazométhane ou le diméthylsulfate. Afin d'assurer une bonne reproductibilité, il était très important que le rendement de l'extraction et de la méthylation soit constant. L'analyse de quelque 50 mélanges de même concentration a donné une déviation standard statistique de 5,3% pour l'acide trichloracétique et de 4,4% pour le trichloréthanol (tableau 2). De plus, à l'aide du test statistique "T", il a été possible de montrer que des solutions aqueuses ou urinaires de trichloréthanol donnent des rapports (hauteurs des pics entre métabolite et étalon interne) identiques pour une même concentration, alors que pour

TABLEAU 2 . Analyses des solutions étalons de l'acide trichloracétique et du trichloréthanol dans l'eau et dans l'urine.

Solution	Concentration de TCA ou TCE (mg/l)	Nombre d'analyses	Rapport des pics \pm S	Variance (%)	R (%)
TCA					
Urine	3,0	16	1,41 \pm 0,06	4,3	0,5
Urine	1,6	12	0,79 \pm 0,06	7,1	0,7
Eau	1,6	4	0,72 \pm 0,05	6,2	7,6
Eau	1,3	12	0,61 \pm 0,03	5,6	5,6
Eau	0,7	6	0,38 \pm 0,01	2,7	0,7
TCE					
Urine	1,8	40	1,32 \pm 0,05	4,1	2,8
Urine	1,4	12	1,01 \pm 0,06	6,4	5,7
Eau	1,4	4	1,00 \pm 0,03	2,6	6,1
Eau	0,9	18	0,71 \pm 0,04	6,1	0,5
Eau	0,6	6	0,50 \pm 0,01	1,6	1,1

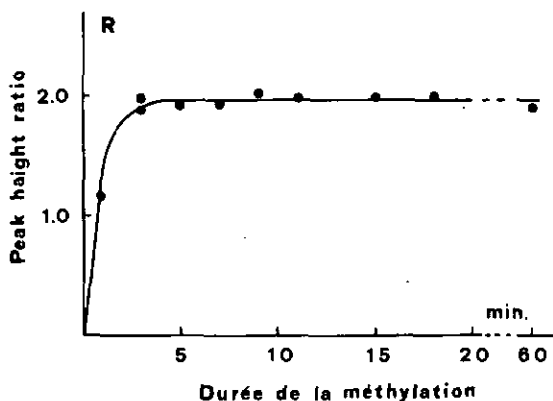


FIGURE 7. Etude cinétique de la méthylation.

l'acide trichloracétique, les solutions urinaires donnent des rapports plus élevés (tableau 2).

Dans ce tableau, R est égal à

$$\frac{(\text{la moyenne des rapports des pics} - \mu_0) \cdot 100}{\mu_0}$$

$$\mu_0$$

où μ_0 est la valeur idéale du rapport des pics pour la concentration testée.

Enfin, la comparaison des rapports des hauteurs des pics trichloréthanol-dibromopropane et trichloracétate de méthyle-dibromopropane avec les concentrations respectives en composé halogéné montre qu'il existe une bonne corrélation dans les deux cas, comme on peut le constater dans la figure 8. En conséquence, cette méthode a été adoptée, publiée et utilisée pour nos travaux (147).

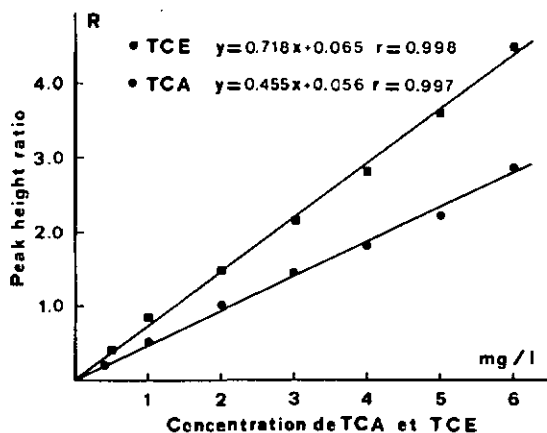


FIGURE 8. Courbe de calibration des solutions aqueuses d'acide trichloracétique (TCA) et de trichloréthanol (TCE).

IV.7. MESURES DE LA CREATININE URINAIRE ET DE LA DENSITE

Dans le but de trouver les meilleures corrélations entre les excréctions urinaires des métabolites et le degré d'exposition au solvant chloré considéré, nous avons également déterminé la densité de l'échantillon et la teneur en créatinine. En effet, d'après certains auteurs (148, 92) les taux urinaires comparés peuvent être soit utilisés sans correction ou à l'aide de la densité urinaire de l'échantillon ramenée à une densité moyenne de 1,024 (à 25°C), soit rapportés à la concentration de créatinine.

Le choix de la correction vis-à-vis de l'excrétion de la créatinine peut être justifié de la manière suivante. La concentration en créatinine du sang est d'une manière générale remarquablement constante. Elle ne paraît dépendre ni du régime, ni de l'exercice, ni d'autres influences physiologiques. C'est le constituant azoté sanguin dont le taux est le plus fixe (15D). Pathologiquement, la créatinine totale du sang ne varie pratiquement que dans les cas de lésions rénales. De plus, aux concentrations plasmatiques physiologiques, la créatinine endogène filtrée par les glomérules est excrétée dans l'urine sans subir de réabsorption ou de sécrétion surajoutée au niveau tubulaire. Cette particularité, qui se retrouve dans l'élimination de substances non-naturelles susceptibles d'exister dans le sang après injection intraveineuse (mannitol, inuline, hyposulfite de sodium ...), est mise à profit, entre autres, pour l'exploration spécifique du fonctionnement glomérulaire. Pour un homme sain, la quantité de créatinine excrétée par 24 heures devrait donc être constante. Dans

certains cas, il est cependant nécessaire de tenir compte de l'âge et du poids de l'individu.

Quant à la correction de densité, elle se base sur la relation existant entre une dilution par une trop forte absorption de liquide et la variation de densité correspondante. Elle est préconisée lors de comparaison d'échantillons urinaires de volumes ou de périodes d'excrétion très différents.

Si la densité urinaire est mesurée à l'aide d'un aréomètre étalon, le dosage de la créatinine est effectué colorimétriquement selon la méthode de Jaffé (151). Avec l'acide picrique en milieu basique, la créatinine développe un composé de couleur jaune-orange.

V. RESULTATS OBTENUS

Les résultats de l'absorption et de l'élimination pulmonaires du trichloréthylène et du 1,1,1-trichloréthane ainsi que de l'excrétion urinaire de l'acide trichloracétique et du trichloréthanol sont présentés dans ce chapitre, dans les tableaux 4 à 25. Ces résultats seront discutés en détail dans les chapitres suivants.

Ainsi, les tableaux 4 à 19 donnent, en fonction du temps exprimé en heures, les concentrations individuelles des deux solvants calculées en ppm, pendant et après l'exposition. Les tableaux 20 à 25 correspondent aux résultats de l'élimination urinaire des métabolites.

De plus, le tableau 3 montre les expériences réalisées, leur durée, leur concentration et certaines caractéristiques des volontaires.

TABLEAU 3. Caractéristiques des sujets exposés et expériences réalisées.

Sujet	Poids (kg)	Taille (cm)	Age (ans)	Solvant	Concentration (ppm)	Durée (heures)
CA	74	174	27	TRI	54	8
HU	76	187	28	TRI	54	8
JO	60	172	18	TRI	56	8
HA	65	177	18	TRI	56	8
BO	55	181	19	TRI	56	8
DR	80	185	22	TRI	56	8
BH	74	187	30	MC	72	8
JC	72	175	28	MC	72	8
JO	75	186	27	MC	72	8
CA	74	174	28	TRI	97	8
PE	63	171	17	TRI	97	8
HU	76	187	29	TRI	97	8
CA	74	174	24	TRI	119	8
BH	70	187	27	TRI	119	8
CM	85	170	45	TRI	119	8
JD	61	172	24	TRI	135	8
GO	70	182	22	TRI	135	8
JO	60	172	18	TRI	135	8
BH	70	187	25	TRI	135	8
DE	79	173	24	TRI	160	8
RW	65	172	19	TRI	160	8
AP	83	199	22	TRI	160	8
YD	64	173	24	TRI	160	8
BH	74	187	30	MC	213	8
JC	72	175	28	MC	213	8
BI	87	191	23	TRI	130	4
GE	70	180	23	TRI	130	4
MA	58	160	18	TRI	160	4
TI	52	153	22	TRI	160	4
FE	84	178	39	TRI	39	2
PE	63	171	17	TRI	39	2
CA	74	174	28	TRI	39	2
MA	85	170	47	TRI	39	2
RI	63	168	16	TRI	150	2
FE	83	178	35	TRI	150	2
GU	75	173	40	TRI	170	2

TRI = trichloréthylène

MC = 1,1,1-trichloréthane

TABLEAU 4 . Concentration alvéolaire après une exposition de 8 heures à 160 ppm de trichloréthylène.

Sujet OE		Sujet RM		Sujet AP		Sujet YD	
Temps heures	Concentration ppm	Temps heures	Concentration ppm	Temps heures	Concentration ppm	Temps heures	Concentration ppm
0,07	18,68	0,03	25,92	0,12	22,54	0,15	12,05
0,22	14,95	0,17	17,90	0,53	13,86	0,50	10,94
0,43	13,01	0,45	12,66	0,75	11,60	0,73	13,44
0,67	10,30	0,57	10,94	1,00	7,35	0,95	11,33
0,92	7,54	0,93	9,64	1,30	8,43	1,27	10,79
1,20	7,96	1,17	8,74	17,22	0,62	7,68	4,53
7,73	3,62	1,23	9,41			7,85	3,86
7,92	4,05	3,35	3,23			14,63	0,92
14,33	0,94	3,38	3,59			14,70	0,92
17,32	0,91					17,80	0,62
48,65	0,35					41,18	0,19

TABLEAU 5 . Concentration alvéolaire après une exposition de 8 heures à 135 ppm de trichloréthylène.

Sujet JD		Sujet GO		Sujet JO		Sujet BH	
Temps heures	Concentration ppm	Temps heures	Concentration ppm	Temps heures	Concentration ppm	Temps heures	Concentration ppm
0,42	8,80	0,47	13,39	0,75	7,71	0,57	7,24
0,57	6,99	0,63	11,03	0,85	7,59	0,78	5,54
1,00	6,45	0,79	9,83	0,96	7,23	1,02	4,82
1,09	5,30	1,04	7,04	1,22	6,03	1,18	5,02
1,26	4,76	1,18	6,75	1,38	5,37	1,53	4,97
1,43	4,73	1,33	6,69	16,25	0,19	1,63	3,65
		35,20	0,24	18,38	0,18	2,00	3,22
				24,38	0,26		

TABLEAU 6 . Concentration alvéolaire pendant et après une exposition de 8 heures à 97 ppm de trichloréthylène.

Sujet HU				Sujet CA			
Sujet heures	Concentration ppm	Sujet heures	Concentration ppm	Sujet heures	Concentration ppm	Sujet heures	Concentration ppm
0,03	19,9	3,83	29,7	0,05	35,0	3,33	30,1
0,15	24,4	5,73	26,7	0,13	35,3	5,37	25,1
0,25	28,6	5,83	22,6	0,23	25,7	5,45	19,5
0,33	18,7	6,05	28,6	0,72	33,1	5,55	24,2
0,60	26,3	6,13	18,1	1,37	41,2	5,65	27,0
0,82	20,3	7,18	27,8	2,05	25,2	6,58	27,5
1,42	25,3	7,27	17,9	2,18	30,5	6,67	35,0
2,05	23,5	7,37	22,4	3,23	30,0	6,77	35,3
2,78	23,3	7,72	21,5				
3,43	25,5	7,82	20,5				
<hr/>							
0,02*	13,80*	28,60	0,31	0,02*	18,30*	24,60	0,31
0,10	13,20	30,70	0,23	0,12	14,70	29,70	0,23
0,18	8,26	30,80	0,36	0,55	8,02	29,80	0,21
0,27	7,99	30,90	0,34	0,70	6,79	29,90	0,28
0,37	7,31	34,10	0,30	1,00	6,27	33,10	0,33
0,70	5,73	36,00	0,34	1,37	4,59	33,30	0,28
1,07	5,33	36,20	0,22	1,83	3,41	35,00	0,26
1,33	5,43	38,30	0,29	3,20	2,31	35,20	0,26
1,95	3,72	38,40	0,29	4,20	2,11	37,10	0,28
2,13	3,54	39,30	0,27	4,30	2,17	37,20	0,31
2,87	2,72	39,40	0,25	4,80	1,74	44,10	0,15
3,30	2,58	41,70	0,27	15,30	1,82	44,20	0,16
4,30	2,33	41,90	0,28	16,00	0,75	47,00	0,13
5,30	1,69	41,90	0,25	16,10	0,67	47,00	0,09
15,10	0,90	45,90	0,15	17,20	0,44	52,00	0,06
15,20	0,75	46,00	0,15	17,30	0,43	52,00	0,05
15,30	0,75	49,00	0,14	18,50	0,37	63,00	0,05
18,60	0,66	49,00	0,16	18,60	0,36	63,00	0,04
22,00	0,65	51,50	0,12	21,00	0,33	65,50	0,02
22,10	0,67	51,50	0,14	22,50	0,40	65,50	0,02
24,30	0,55	65,00	0,21	22,60	0,30	73,50	0,06
24,50	0,50	73,00	0,10	22,70	0,42	73,50	0,06
25,90	0,46	73,00	0,10	24,50	0,34		
26,00	0,44	96,00	0,04				
28,50	0,32						

* première analyse après l'exposition

TABLEAU 7 . Concentration alvéolaire pendant et après une exposition de 8 heures à 97 ppm de trichloréthylène.

Sujet PE			
Temps heures	Concentration ppm	Temps heures	Concentration ppm
0,05	17,7	5,08	21,2
0,15	27,9	5,17	20,0
0,33	29,4	5,27	26,7
0,82	24,4	6,52	27,7
1,40	36,4	6,62	26,2
2,03	32,9	6,70	25,1
2,88	25,3		
0,05*	20,90*	18,90	0,34
0,13	16,40	21,20	0,21
0,22	12,00	21,30	0,26
0,38	9,53	23,00	0,26
0,83	6,64	24,60	0,20
1,25	4,40	24,70	0,20
1,35	4,26	40,10	0,07
15,20	0,35	40,20	0,05
15,30	0,35	42,30	0,03
15,40	0,43	46,20	0,03
17,20	0,33	46,30	0,06
18,80	0,34		

* première analyse après l'exposition

TABEAU 8 . Concentration alvéolaire pendant et après une exposition de 8 heures à 54 ppm de trichloréthylène.

Sujet CA				Sujet HU			
Temps heures	Concentration ppm	Temps heures	Concentration ppm	Temps heures	Concentration ppm	Temps heures	Concentration ppm
0,12	12,3	2,15	14,5	1,77	11,8	4,50	13,7
0,22	12,8	2,92	10,1	1,85	11,1	4,63	10,4
0,30	11,9	3,02	9,3	1,95	12,2	5,77	10,2
0,38	13,5	3,12	9,3	2,05	13,4	5,85	10,7
0,47	13,7	3,22	12,3	2,47	13,5	5,92	10,9
0,55	14,3	4,52	15,7	2,57	11,2	6,95	12,6
0,63	16,2	4,60	13,6	2,67	12,7	7,02	9,7
0,70	13,8	5,65	14,2	2,77	14,5	7,12	12,6
1,15	15,2	5,73	14,5	3,20	11,1	7,83	12,6
1,22	14,4	5,80	14,6	4,30	9,7	7,88	13,8
1,33	16,6	6,52	13,1	4,40	11,7		
1,86	15,3	6,58	12,5				
1,98	15,8	7,83	17,8				
2,05	14,4	7,90	16,0				
0,02*	6,28*	7,50	0,48	0,02*	6,51*	10,50	0,35
0,09	4,52	9,50	0,43	0,12	4,38	10,50	0,33
0,17	3,88	9,50	0,43	0,18	4,01	13,50	0,28
0,25	3,21	12,50	0,29	0,25	3,46	13,50	0,24
0,40	2,54	12,50	0,30	0,36	3,30	15,20	0,19
0,56	2,54	14,00	0,25	0,50	3,14	15,20	0,29
0,63	2,40	14,60	0,25	0,57	2,79	15,20	0,26
0,71	2,28	14,60	0,25	0,66	2,72	15,20	0,27
0,86	2,10	14,60	0,25	0,74	2,40	15,20	0,26
0,82	1,95	14,60	0,25	1,29	1,71	15,20	0,25
1,01	1,93	14,60	0,27	1,37	2,06	16,10	0,19
1,09	1,96	18,0	0,28	1,75	1,55	18,00	0,17
1,24	1,85	21,00	0,21	2,13	1,44	20,40	0,13
1,33	1,60	21,00	0,14	2,38	1,26	21,00	0,14
1,53	1,44	21,00	0,14	2,58	1,18	21,00	0,14
1,69	1,36	21,50	0,13	2,80	1,20	21,50	0,13
1,77	1,52	21,50	0,13	2,87	1,13	21,50	0,13
1,99	1,36	23,00	0,14	4,80	0,76	23,00	0,13
2,06	1,20	23,00	0,19	4,88	0,72	23,00	0,11
2,14	1,34	23,50	0,19	6,50	0,70	24,50	0,11
4,00	0,79	41,50	0,13	6,50	0,58	40,20	0,09
4,08	0,75	47,50	0,07	6,50	0,50	49,40	0,07
5,50	0,57	47,50	0,09	6,50	0,46		
5,50	0,58	47,50	0,06				
7,50	0,48	47,50	0,09				

* première analyse après l'exposition

TABLEAU 9 . Concentration alvéolaire après une exposition de 8 heures à 119 ppm de trichloréthylène.

Sujet CA		Sujet CM		Sujet BH	
Temps	Concentration	Temps	Concentration	Temps	Concentration
heures	ppm	heures	ppm	heures	ppm
0,02	18,10	0,09	14,08	0,14	15,19
0,20	10,41	0,27	10,31	0,32	12,07
0,38	9,60	0,45	8,62	0,59	10,64
0,58	8,25	0,65	7,44	0,72	8,70
0,78	7,29	0,86	6,99	0,91	8,00
0,95	6,61	1,01	6,08	1,07	7,42
1,13	6,59	1,35	5,68	1,19	6,84
1,25	6,03	1,50	4,90	1,38	6,08
1,42	6,24			1,68	5,31
1,59	5,03				

TABLEAU 10. Concentration alvéolaire après une exposition de 8 heures à 56 ppm de trichloréthylène.

Sujet JO		Sujet HA		Sujet BO		Sujet OR	
Temps	Concentration	Temps	Concentration	Temps	Concentration	Temps	Concentration
heures	ppm	heures	ppm	heures	ppm	heures	ppm
0,16	7,81	0,13	7,44	0,08	7,56	0,08	7,21
0,38	6,48	0,27	6,11	0,22	7,53	0,24	6,11
0,58	4,88	0,53	5,16	0,45	4,83	0,48	3,84
0,83	4,66	0,78	3,98	0,69	4,03	0,74	3,43
1,06	3,74	0,94	3,86	0,89	3,96	1,00	3,38
1,30	3,60	1,18	3,35	1,11	3,42	1,23	2,60
16,23	0,40	1,43	3,56	1,36	3,23	1,38	2,58
21,87	0,10	17,07	0,59	16,92	0,41		
23,25	0,41	17,12	0,56	17,83	0,32		
23,42	0,11	17,25	0,21	17,89	0,31		
		23,58	0,13	19,45	0,76		
				21,67	0,51		
				23,35	0,39		

TABLEAU 11. Concentration alvéolaire après une exposition de 4 heures à 160 ppm de trichloréthylène.

Sujet MA				Sujet TI			
Temps	Concentration	Temps	Concentration	Temps	Concentration	Temps	Concentration
mn	ppm	mn	ppm	mn	ppm	mn	ppm
15,2	11,75	76,5	4,40	20,2	8,77	81,5	3,73
26,7	8,74	87,5	4,19	33,0	8,08	93,5	3,16
38,7	7,24	97,5	3,65	44,0	7,59	107,1	2,93
48,7	6,15	105,4	3,59	63,0	5,30	118,5	2,51
59,3	5,27	128,5	2,83	71,3	4,00	142,8	2,22
68,4	5,37						

TABLEAU 12. Concentration alvéolaire après une exposition de 4 heures à 130 ppm de trichloréthylène.

Sujet BI				Sujet GE			
Temps	Concentration	Temps	Concentration	Temps	Concentration	Temps	Concentration
mn	ppm	mn	ppm	mn	ppm	mn	ppm
28,0	7,83	81,0	4,82	3,0	11,45	92,0	4,85
48,0	6,48	88,0	4,43	64,0	5,54	98,0	4,16
52,0	5,42	95,0	4,22	77,0	4,63	338,0	1,74
60,0	5,30	101,0	3,82	84,0	4,46		
73,0	3,32	265,0	2,29				

TABLEAU 13. Concentration alvéolaire après une exposition de 2 heures à 150 ppm de trichloréthylène.

Sujet RI				Sujet FE			
Temps	Concentration	Temps	Concentration	Temps	Concentration	Temps	Concentration
mn	ppm	mn	ppm	mn	ppm	mn	ppm
13,0	9,83	51,0	4,34	3,0	11,82	47,0	4,28
17,0	9,53	55,0	4,19	6,0	7,96	59,0	4,37
24,0	6,33	65,0	4,19	21,0	5,84	68,0	3,26
37,0	5,34	71,0	3,59	29,0	5,12	75,0	3,01
				32,0	4,40		

TABLEAU 14. Concentration alvéolaire pendant une exposition de 2 heures à 39 ppm de trichloréthylène.

Sujet FE		Sujet MA	
Temps mn	Concentration ppm	Temps mn	Concentration ppm
48	7,55	27	7,37
54	9,87	34	9,83
60	9,92	39	9,55
70	8,74	46	8,28
92	10,74	71	8,64
		75	10,01

Sujet PE		Sujet CA	
Temps mn	Concentration ppm	Temps mn	Concentration ppm
80	11,83	60	10,65
87	10,56	65	11,12
90	11,19	77	11,74
96	11,19	81	12,38

TABLEAU 15. Concentration alvéolaire après une exposition de 2 heures à 170 ppm de trichloréthylène.

Sujet GU			
Temps mn	Concentration ppm	Temps mn	Concentration ppm
15	8,13	45	5,54
22	7,71	60	4,55
30	6,63	85	3,92

TABLEAU 16. Concentration alvéolaire pendant et après une exposition de 8 heures à 213 ppm de 1,1,1-trichloréthane.

Sujet BH							
Temps heures	Concentration ppm	Temps heures	Concentration ppm	Temps heures	Concentration ppm	Temps heures	Concentration ppm
0,03	76	1,02	126	3,13	134	5,08	142
0,10	91	1,07	128	3,22	136	5,15	146
0,17	105	2,02	137	4,10	134	6,05	147
0,23	103	2,08	131	4,11	131	7,00	147
0,30	112	2,15	137	4,22	133	7,08	148
0,37	127	3,07	132	5,00	142	7,17	155
0,95	123						
0,03*	97,6 *	2,72	21,6	29,43	3,06	69,63	0,89
0,08	72,6	5,67	12,4	39,10	1,99	74,25	0,77
0,15	66,7	5,72	11,7	39,17	1,94	74,32	0,74
0,20	56,6	14,57	6,42	42,45	1,79	74,57	0,82
0,25	55,7	14,93	6,39	42,52	1,67	89,62	0,66
0,32	49,5	15,00	5,92	48,20	1,83	89,68	0,59
0,37	45,9	16,38	5,57	48,27	1,67	89,73	0,62
0,58	37,6	16,67	5,21	48,30	1,49	89,90	0,64
0,65	39,2	18,47	5,00	52,43	1,42	89,95	0,65
0,72	37,0	18,52	5,12	52,48	1,32	112,10	0,35
0,97	35,2	21,27	3,68	65,17	1,21	112,23	0,30
1,03	35,2	31,30	3,78	65,23	1,12	112,30	0,32
1,23	33,4	21,40	3,78	65,28	1,13	120,60	0,26
1,30	30,7	23,78	3,31	65,57	0,97	120,70	0,25
2,25	24,4	23,83	3,48	65,65	0,92	120,75	0,22
2,32	24,5	29,30	3,21	69,50	0,79	170,82	0,13
2,65	23,9	29,37	2,86	69,57	0,79	170,90	0,11

* première analyse après l'exposition

TABLEAU 17. Concentration alvéolaire pendant et après une exposition de 8 heures à 213 ppm de 1,1,1-trichloréthane.

Sujet JC							
Temps	Concentration	Temps	Concentration	Temps	Concentration	Temps	Concentration
heures	ppm	heures	ppm	heures	ppm	heures	ppm
0,03	85	1,02	133	3,23	160	6,02	146
0,08	100	1,10	144	4,20	146	6,08	147
0,17	111	1,17	149	4,27	147	6,97	160
0,22	117	2,03	151	4,33	136	7,03	153
0,20	116	2,12	149	5,07	132	7,12	153
0,35	109	2,18	152	5,13	131	7,77	152
0,42	115	3,12	160	5,20	141	7,82	156
0,48	123	3,18	152	5,95	151	7,88	156
0,95	111						
0,03*	91,6 *	2,88	18,3	28,87	3,41	70,43	0,99
0,08	70,1	2,95	17,8	39,73	1,62	90,45	0,74
0,13	65,5	6,27	10,7	39,80	1,92	90,50	0,78
0,18	55,5	6,35	11,2	39,87	1,87	90,57	0,77
0,23	53,6	15,57	4,90	43,08	1,99	96,70	0,98
0,28	47,9	15,62	5,64	43,15	2,14	96,77	0,93
0,35	45,6	15,68	5,32	45,33	1,67	96,82	0,98
0,40	44,4	17,05	5,50	45,40	1,49	112,03	0,53
0,45	37,0	17,10	5,47	48,90	1,64	112,10	0,55
0,92	28,1	19,10	5,40	48,95	1,59	112,13	0,56
0,97	29,4	19,17	5,82	53,07	1,24	121,53	0,23
1,03	29,0	21,98	5,30	53,12	1,20	121,47	0,25
1,25	26,0	22,08	4,71	65,87	0,88	121,40	0,25
1,35	26,0	24,47	4,33	65,93	0,85	135,75	0,15
1,42	25,6	24,53	4,15	66,00	0,93	135,80	0,14
1,62	27,6	28,67	3,93	70,28	0,94	161,03	0,09
1,67	27,1	28,75	3,83	70,35	0,90	161,10	0,06

* première analyse après l'exposition

TABLEAU 18. Concentration alvéolaire pendant et après une exposition de 8 heures à 72 ppm de 1,1,1-trichloréthane.

Sujet JC				Sujet BH			
Temps	Concentration	Temps	Concentration	Temps	Concentration	Temps	Concentration
heures	ppm	heures	ppm	heures	ppm	heures	ppm
0,05	22,0	4,02	57,1	0,03	21,8	3,75	53,1
0,12	29,0	4,01	59,4	0,08	29,4	3,82	50,7
0,17	33,9	4,17	59,9	0,15	33,7	3,90	50,7
0,23	34,5	5,22	56,7	0,22	34,1	4,97	51,9
0,30	37,6	5,28	54,9	0,27	31,8	5,03	51,9
0,37	37,4	5,38	51,2	0,33	30,1	5,10	53,9
0,42	38,8	6,22	52,7	0,38	31,7	5,95	55,5
1,68	51,9	6,30	51,9	1,55	41,1	6,02	55,6
1,87	54,3	6,37	48,3	1,62	41,1	6,07	75,5
1,93	54,3						
0,02*	38,2 *	39,40	0,85	0,02*	33,3*	23,85	1,14
0,07	29,9	39,45	0,79	0,08	27,4	39,53	0,75
0,13	25,9	39,50	0,86	0,15	21,6	39,63	0,73
0,15	20,0	47,97	0,63	0,22	19,7	45,53	0,58
0,25	19,0	47,87	0,52	0,45	16,1	45,48	0,65
0,32	17,3	61,50	0,44	0,58	14,1	48,42	0,52
0,37	17,2	63,60	0,41	0,75	12,9	48,35	0,52
0,43	16,7	63,67	0,48	0,90	11,4	63,35	0,46
1,03	12,4	63,73	0,46	1,03	12,0	63,42	0,49
1,32	9,31	72,62	0,28	1,25	9,66	63,52	0,45
1,48	9,21	72,67	0,32	1,43	8,82	71,87	0,35
1,63	8,67	72,73	0,28	1,58	9,56	71,92	0,36
1,85	8,12	87,97	0,28	4,05	5,05	89,15	0,17
2,02	6,44	88,13	0,25	4,10	4,19	89,08	0,15
4,78	3,64	88,27	0,17	4,15	4,09	89,12	0,15
4,85	4,33	88,33	0,18	4,22	4,41	88,97	0,14
4,90	4,36	88,38	0,19	14,25	2,15	95,42	0,20
15,43	2,23	112,93	0,08	14,32	2,13	95,48	0,19
15,48	1,96	113,00	0,09	14,38	2,33	95,53	0,19
15,55	2,11	113,07	0,08	14,45	2,23	115,32	0,18
18,72	1,60	135,85	0,11	17,32	1,86	115,27	0,15
18,77	1,57	135,65	0,14	17,38	1,67	115,32	0,17
18,83	1,68	135,73	0,13	17,45	1,66	115,45	0,16
24,67	1,57	144,97	0,14	17,50	1,61	135,83	0,10
24,93	1,46	145,02	0,13	15,58	1,61	135,88	0,11
25,00	1,43	145,08	0,12	23,67	1,26	135,95	0,11
				23,75	1,18		

* première analyse après l'exposition

TABLEAU 19. Concentration alvéolaire pendant et après une exposition de 8 heures à 72 ppm de 1,1,1-trichloréthane.

Sujet J0					
Temps	Concentration	Temps	Concentration	Temps	Concentration
heures	ppm	heures	ppm	heures	ppm
0,04	26,9	2,00	54,3	5,40	52,9
0,10	26,3	2,07	49,5	5,48	55,1
0,17	31,4	2,12	49,4	5,56	57,3
0,23	32,0	4,30	51,2	6,55	60,6
0,30	30,1	4,37	55,2	6,62	61,5
0,37	32,0	4,43	54,1	6,67	59,0
0,43	33,7				
0,13*	21,8*	15,58	2,75	40,35	0,61
0,20	23,1	15,63	2,63	48,73	0,68
0,25	21,1	15,70	2,60	48,62	0,66
0,33	18,5	15,75	2,55	48,67	0,64
0,37	19,2	15,82	2,28	63,77	0,61
0,42	18,5	18,62	1,67	63,82	0,56
1,23	12,2	18,68	1,70	63,88	0,56
1,30	11,5	18,73	1,71	72,62	0,34
1,35	11,3	25,18	1,26	72,67	0,36
1,57	10,3	25,25	1,24	72,73	0,34
1,63	9,66	25,32	1,25	136,45	0,07
15,47	2,95	40,23	0,65	136,50	0,09
15,52	2,87	40,30	0,69	136,57	0,09

* première analyse après l'exposition

TABLEAU 20. Paramètres urinaires mesurés lors d'une exposition de 8 heures à 97 ppm de trichloréthylène.

Post-exposition jours	Volume ml	Densité à 20° C	Sujet HU			
			Créatinine g/l	Trichloracétique mg/l	Trichloréthanol mg/l	
0	1/3	685	1,021	1,30	9,9	158,8
1/3	1	518	1,024	2,13	35,6	329,2
1	2	1147	1,026	2,01	53,2	88,6
2	3	826	1,026	2,65	46,3	38,5
3	4	1093	1,025	2,26	43,9	15,1
4	5	1074	1,025	1,83	20,1	5,1
5	6	762	1,026	2,22	21,0	2,7
6	7	883	1,026	2,35	16,1	1,3
7	8	1010	1,025	2,08	11,5	0,8
8	9	950	1,025	1,87	9,8	0,5
9	10	1047	1,026	1,60	6,5	*
10	11	1242	1,025	1,43	5,8	*
11	12	1010	1,023	1,53	3,8	
12	13	1098	1,021	1,47	2,2	
13	14	1142	1,022	1,53	1,5	
14	15	1105	1,025	1,63	1,1	
15	16	1207	1,026	1,71	1,0	
16	17	1090	1,026	1,78	0,7	
17	18	1028	1,024	1,67	0,5	
18	19					
19	20	1000	1,023	2,40	0,4	
20	21	1042	1,023	1,92	0,3	

* traces

TABLEAU 21. Paramètres urinaires mesurés lors d'une exposition de 8 heures à 97 ppm de trichloréthylène.

Post-exposition		Volume ml	Densité à 20 °C	Sujet CA		
jours				Créatinine g/l	Trichloracétique mg/l	Trichloréthanol mg/l
0	1/3	800	1,021	1,20	6,8	128,7
1/3	2	640	1,026	1,78	35,6	230,4
1	2	1610	1,026	1,23	24,9	63,0
2	3	762	1,027	2,46	51,3	42,3
3	4	1610	1,020	1,47	20,2	7,3
4	5	1625	1,026	1,21	11,2	1,7
5	6	755	1,027	2,58	17,7	2,0
6	7	1182	1,029	1,70	8,7	0,8
7	8	1070	1,023	2,06	10,2	0,7
8	9	1220	1,020	1,50	5,3	0,4
9	10	1152	1,020	1,67	4,0	*
10	11	877	1,025	1,81	4,4	*
11	12	910	1,028	2,17	4,1	
12	13	898	1,027	2,15	2,5	
13	14	1220	1,026	1,91	1,2	
14	15	793	1,027	2,10	1,3	
15	16	1330	1,020	1,36	0,6	
16	17	1268	1,022	1,31	0,6	
17	18	1082	1,021	1,52	0,4	
18	19	920	1,020	1,68	0,2	
19	20	665	1,018	2,63	0,4	
20	21	1320	1,020	1,46	0,4	
21	22				*	

* traces

TABLEAU 22. Paramètres urinaires mesurés lors d'une exposition de 8 heures à 97 ppm de trichloréthylène.

Post-exposition jours	Volume ml	Densité à 20° C	Sujet PE			
			Créatinine g/l	Trichloracétique mg/l	Trichloréthanol mg/l	
0	1/3	343	1,025	1,50	4,0	270,2
1/3	1	798	1,025	1,38	19,4	313,6
1	2	1160	1,022	1,42	18,4	52,9
2	3	1093	1,023	1,70	16,4	9,5
3	4	1090	1,023	1,80	8,6	3,5
4	5	922	1,024	1,59	13,5	1,8
5	6	874	1,030	2,28	13,7	0,5
6	7	1132	1,024	2,00	8,1	0,2
7	8	1032	1,025	1,87	6,0	0,3
8	9	915	1,026	2,01	4,5	*
9	10	1340	1,025	1,66	5,3	*
10	11	1170	1,022	1,61	3,4	
11	12	552	1,020	2,05	2,0	
12	13	1077	1,015	0,98	1,2	
13	14	1185	1,026	1,95	1,8	
14	15	1105	1,023	1,66	1,7	
15	16	693	1,022	2,03	1,2	
16	17	1320	1,020	0,75	0,6	
17	18	1337	1,023	2,03	0,9	
18	19	1120	1,015	1,08	0,5	
19	20	1065	1,015	1,76	1,0	
20	21			2,10	*	

* traces

TABLEAU 23. Paramètres urinaires mesurés lors d'une exposition de 8 heures à 54 ppm de trichloréthylène.

Post-exposition jours	Volume ml	Densité à 20° C	Sujet HU			
			Créatinine g/l	Trichloracétique mg/l	Trichloréthanol mg/l	
0	1/3	392	1,021	1,34	7,8	80,2
1/3	1	835	1,022	1,48	18,8	85,1
1	2	1130	1,027	2,15	37,1	48,0
2	3	1220	1,025	2,20	23,2	12,8
3	4	935	1,026	2,40	20,2	2,4
4	5	1148	1,022	1,93	9,8	8,2
5	6	1085	1,025	1,91	12,7	*
6	7	738	1,030	3,36	7,1	4,4
7	8	776	1,026	3,16	5,7	*
8	9	790	1,022	2,50	3,3	*
9	10	1268	1,020	1,74	1,6	
10	11	1040	1,023	2,62	2,0	
11	12	1100	1,022	1,96	1,3	
12	13	862	1,026	2,25	1,3	
13	14	966	1,023	2,42	0,3	
14	15	1112	1,022	2,21	0,4	
15	16	1100	1,020	1,58	0,1	

Post-exposition jours	Volume ml	Densité à 20° C	Sujet CA			
			Créatinine g/l	Trichloracétique mg/l	Trichloréthanol mg/l	
0	1/3	337	1,026	2,15	7,8	119,8
1/3	1	580	1,027	1,77	25,1	92,9
1	2	1400	1,022	1,82	26,9	32,1
2	3	795	1,027	2,58	26,1	28,0
3	4	1075	1,022	2,00	13,7	7,6
4	5	1290	1,019	1,56	9,2	4,1
5	6	820	1,030	2,87	10,6	3,9
6	7	920	1,022	2,11	5,8	*
7	8	626	1,027	2,63	6,2	*
8	9	1670	1,021	2,53	4,1	
9	10	1328	1,012	2,30	2,9	
10	11	332	1,032	2,46	3,8	
11	12	870	1,027	3,32	1,3	
12	13	703	1,030	1,73	0,6	
13	14	1105	1,019	1,78	0,4	
14	15	1291	1,020	2,02	0,4	
15	16	1276	1,024			

* traces

TABLEAU 24. Paramètres urinaires mesurés lors d'une exposition de 8 heures à 213 ppm de 1,1,1-trichloréthane.

		Sujet JC		
Post-exposition		Volume	Trichloracétique	Trichloréthanol
heures		ml	mg/l	mg/l
0	8	485	0,25	12,22
8	24	920	0,83	14,28
24	48	1110	1,80	6,08
48	72	1130	2,59	3,32
72	96	1128	2,68	2,15
96	120	1290	1,52	1,03
120	144	921	1,39	0,90
144	168	875	1,06	0,42
168	192	960	1,09	0,42
192	216	1258	0,40	0,20
216	240	1300	0,32	0,05
240	264	1600	0,16	*
264	288	1020	*	*

		Sujet BH		
Post-exposition		Volume	Trichloracétique	Trichloréthanol
heures		ml	mg/l	mg/l
0	8	820	0,52	8,25
8	24	770	1,29	16,40
24	48	1380	2,61	4,22
48	72	1236	2,41	2,94
72	96	975	3,39	1,83
96	120	1180	1,80	0,86
120	144	951	1,07	0,83
144	168	870	1,17	0,53
168	192	945	0,75	0,37
192	216	862	0,44	0,25
216	240	960	0,34	0,05
240	264	1270	*	*
264	288	1020	*	*

* traces

TABLEAU 25. Paramètres urinaires mesurés lors d'une exposition de 8 heures à 72 ppm de 1,1,1-trichloréthane.

Sujet J0				
Post-exposition heures		Volume ml	Trichloracétique mg/l	Trichloréthanol mg/l
0	8	390	0,20	8,30
8	24	500	0,85	6,73
24	48	900	1,17	7,57
48	72	955	1,27	1,68
72	96	790	1,12	0,56
96	120	1025	0,91	0,16
120	144	1060	0,54	0,05
144	168	1050	0,42	*
168	192	1125	0,42	*
192	216	1350	0,16	*

Sujet BH				
Post-exposition heures		Volume ml	Trichloracétique mg/l	Trichloréthanol mg/l
0	8	705	0,16	4,58
8	24	615	0,73	10,86
24	48	1350	0,92	3,10
48	72	1165	0,90	1,88
72	96	974	1,16	0,76
96	120	1280	0,58	0,23
120	144	1020	0,56	0,23
144	168	900	0,36	0,13
168	192	1093	0,44	*
192	216	950	0,22	*
216	240	1050	*	*

Sujet JC				
Post-exposition heures		Volume ml	Trichloracétique mg/l	Trichloréthanol mg/l
0		545	0,24	6,62
8		774	0,68	6,72
24		1390	0,90	3,40
48		920	1,33	2,59
72		925	0,87	1,10
96		973	0,83	0,58
120		1070	0,77	0,21
144		960	0,43	0,10
168		1180	0,20	*
192		1510	0,18	*
216		770	*	*

* traces

VI. DISCUSSION DES RESULTATS OBTENUS POUR LE TRICHLORETHYLENE

VI.1. ABSORPTION PULMONAIRE

L'absorption pulmonaire a été étudiée sur la base de trois expositions contrôlées, en suivant les teneurs de solvant dans l'air alvéolaire. Les résultats des analyses obtenus pendant la période d'absorption sont présentés dans les tableaux 6, 7, 8 et 14 et dans la figure 9. Il ressort de l'ensemble des résultats que la teneur en trichloréthylène augmente très rapidement pendant les premières minutes de l'exposition, pour se stabiliser ensuite autour d'une valeur constante en équilibre avec la concentration d'exposition.

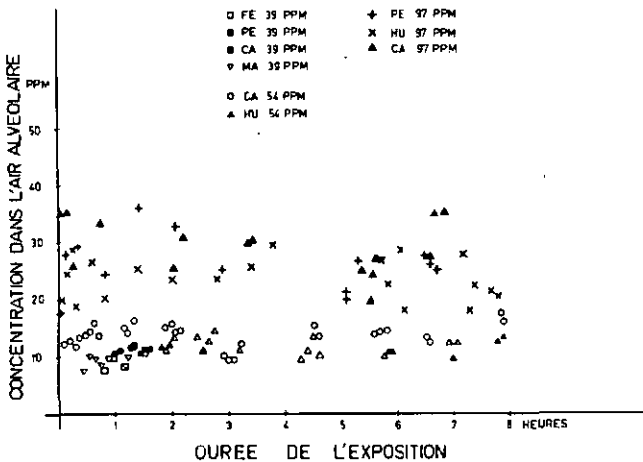


FIGURE 9. Concentration de trichloréthylène dans l'air alvéolaire pendant l'exposition, expériences de 2 h à 39 ppm, de 8 h à 54 et 97 ppm.

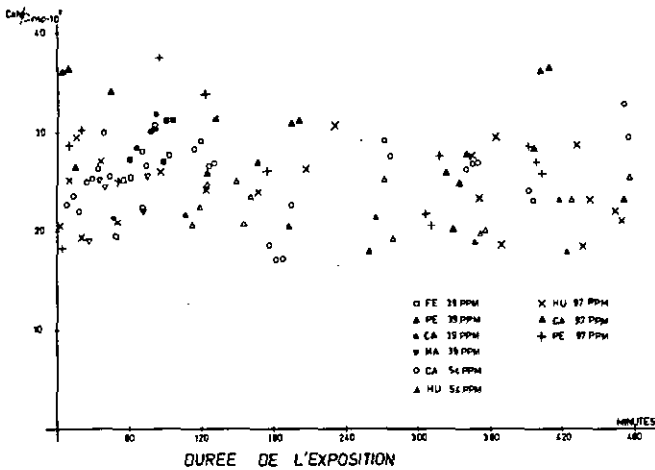


FIGURE 10. Variation en fonction du temps du rapport des concentrations alvéolaires et inspirées de trichloréthylène mesurées pendant l'exposition.

D'autre part, comme le montre la figure 10, où le rapport $C_{\text{alv.}} / C_{\text{insp.}}$ est reporté en fonction du temps, on constate que l'augmentation de la concentration dans la chambre provoque une variation proportionnelle du taux de solvant dans l'air expiré. Aussi, comme la rétention se déduit de la différence entre la concentration de trichloréthylène dans l'air inspiré et celle déterminée dans l'air alvéolaire, il apparaît que l'absorption ne varie pratiquement pas pendant la période de gazage, tout au moins dans l'intervalle des variations momentanées de la ventilation pulmonaire et du débit cardiaque, de même que dans celui des erreurs expérimentales. Dès lors, la quantité de trichloréthylène absorbée peut être déterminée à l'aide de la ventilation alvéolaire et de la surface délimitée par la droite calculée à partir des points expérimentaux et celle représentant la concentra-

tion inspirée, dans les limites de la durée d'exposition.

Ainsi, la quantité de trichloréthylène absorbée, dépendant de la différence entre $C_{insp.}$ et $C_{alv.}$, peut donc être calculée pour chaque sujet à partir de l'équation :

$$W = (C_{insp.} - C_{alv.}) \cdot \dot{V}_a \cdot t \cdot 4,88 \cdot 10^{-3}$$

où

W = quantité absorbée en mg

C = concentration inspirée ou alvéolaire en ppm

\dot{V}_a = ventilation alvéolaire en l/mn (BTPS)

t = durée de l'exposition en mn

$4,88 \cdot 10^{-3}$ = facteur de conversion de ppm en mg/l (BTPS).

Le tableau 26 donne, pour chaque sujet, la valeur de la ventilation, la concentration moyenne de trichloréthylène déterminée dans l'air alvéolaire pendant l'exposition, de même que les quantités du solvant absorbées pendant 8 heures et les pourcentages de rétention.

Comme on peut le constater, la rétention moyenne pour les cinq expériences est de $74,3 \pm 2,7\%$. Pour les quatre personnes exposées à 39 ppm pendant deux heures, celle-ci a été de $73,9 \pm 2,9\%$. Elle varie donc très peu d'un individu à l'autre et ne paraît pas être modifiée par la durée et par la concentration d'exposition. Cependant, elle serait différente si la ventilation pulmonaire augmentait (112).

De plus, contrairement à d'autres solvants (136-152) la rétention du trichloréthylène se stabilise dès les premières minutes du gazage, ceci veut dire que la concentration dans

TABLEAU 26. Absorption pulmonaire du trichloréthylène.

Sujet	Ventilation alvéolaire {l/mn} BTPS	Concentration d'exposition {ppm}	Concentration moyenne dans l'air alvéolaire {ppm}	Trichloréthylène absorbé {mg}	Rétention {%}
HU	5,8	54	11,9	572	78,0
CA	5,7	54	13,8	536	74,4
HU	6,8	97	23,6	1169	75,7
CA	6,5	97	28,3	1046	70,8
PE	6,0	97	26,4	992	72,8

le sang veineux est également constante. On assiste alors à un équilibre entre les quantités de solvant absorbées et celles métabolisées ou stockées dans les différents tissus. En outre, bien que la quantité de solvant absorbée dépende de la ventilation alvéolaire et de la concentration inspirée, les facteurs individuels ne semblent pas influencer l'absorption de façon significative. En effet, elle a été comprise entre 992 mg et 1169 mg (valeur moyenne 1069 mg) pour les trois sujets exposés à 97 ppm, et entre 536 mg et 572 mg (valeur moyenne 554 mg) pour les deux sujets exposés à 54 ppm.

VI.2. ELIMINATION PULMONAIRE

L'élimination pulmonaire du trichloréthylène a été suivie par analyse du solvant dans l'air alvéolaire des sujets exposés à des temps variables de 2, 4 ou 8 heures et à des concentrations se situant entre 54 et 160 ppm. Alors que pour certains d'entre eux les contrôles ont été effectués pendant les premières heures de post-exposition, l'étude de l'excrétion de 5 sujets s'est poursuivie pendant 75 heures. L'ensemble des résultats obtenus est présenté dans les tableaux 4 à 13, et 15.

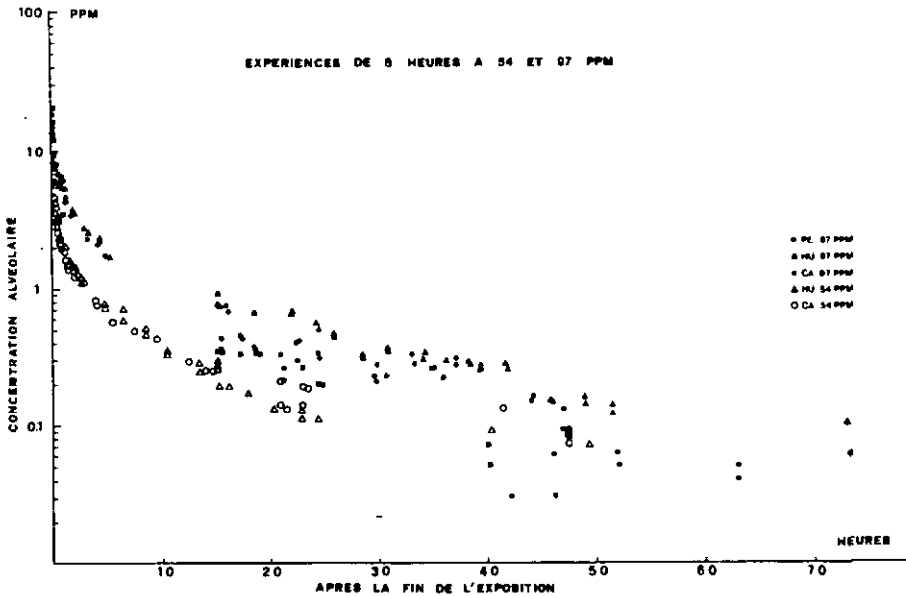


FIGURE 11. Elimination pulmonaire du trichloréthylène après exposition de 8 h à 54 et 97 ppm.

Comme on peut le constater sur la figure 11, le passage de la période d'absorption à celle d'excrétion pulmonaire se traduit par une rapide diminution de la concentration alvéolaire, suivie d'une lente élimination qui peut durer plusieurs jours. Ainsi, pour une exposition de 8 heures à 97 ppm, la concentration alvéolaire est en moyenne de 0,35 ppm, 24 heures après la fin du gazage. Elle n'est que de 0,04 ppm, 48 heures plus tard.

L'élimination pulmonaire peut être représentée sous forme de trois exponentielles. La première d'entre elles décrit essentiellement la décharge du sang et des tissus très vascularisés, superposée aux phénomènes de transformation du trichloréthylène dans l'organisme. Les deux autres tiennent compte principalement de la désaturation des muscles et ultérieurement

des graisses.

A l'aide d'une méthode d'analyse graphique (peeling process), les équations suivantes, représentant les décharges des sujets exposés à 54 et 97 ppm, ont été déterminées :

8 heures d'exposition à 97 ppm

$$\text{Hu } C_{\text{alv.}} = 13,8e^{-13,61t} + 6,75e^{-0,492t} + 1,481e^{-0,0460t}$$

$$\text{Ca } C_{\text{alv.}} = 12,2e^{-4,09t} + 7,10e^{-0,454t} + 1,208e^{-0,0504t}$$

$$\text{Pe } C_{\text{alv.}} = 10,2e^{-8,02t} + 13,60e^{-1,096t} + 1,156e^{-0,0723t}$$

8 heures d'exposition à 54 ppm

$$\text{Hu } C_{\text{alv.}} = 2,61e^{-3,457t} + 2,01e^{-0,232t} + 0,203e^{-0,0218t}$$

$$\text{Ca } C_{\text{alv.}} = 2,65e^{-1,452t} + 1,26e^{-0,222t} + 0,287e^{-0,0249t}$$

où t représente le temps après l'exposition exprimé en heures.

Les quantités de trichloréthylène éliminées par voie pulmonaire ont été calculées, pour chaque sujet, en faisant intervenir la ventilation alvéolaire par intégration de ces fonctions entre les limites zéro, début de l'excrétion et l'infini, élimination complète du solvant dans le sang.

$$W_{\text{él}} = \dot{V}_a \cdot 4,88 \cdot 10^{-3} \int_0^{\infty} C_{\text{alv.}}(t) dt$$

- où W_{el} = quantité de trichloréthylène éliminée par voie pulmonaire en mg
 \dot{V}_a = ventilation alvéolaire en l/h (8TPS)
4,88 = facteur de conversion entre ppm et $\mu\text{g/l}$ (8TPS).

Devant les difficultés à déterminer la ventilation alvéolaire individuelle pendant les jours qui ont suivi l'expérience, une valeur moyenne de 8 l/mn (8TPS) pour les trois sujets a été évaluée, d'une part à partir des ventilations mesurées à des intervalles fixés préalablement pendant la journée, et d'autre part de celles estimées durant les périodes de sommeil.

Le tableau 27 donne les quantités et les pourcentages de trichloréthylène éliminés par voie pulmonaire. Il permet de constater, par comparaison, une bonne concordance pour les quantités et les taux d'élimination entre les différents sujets, de même qu'entre les deux séries d'expériences. Par ailleurs, il ressort des résultats que l'élimination pulmonaire moyenne du trichloréthylène représente le $8,4 \pm 1,1\%$ de la quantité absorbée, indépendamment de la concentration d'exposition.

Afin d'étudier l'influence du degré d'exposition sur la teneur en solvant dans l'air alvéolaire, les résultats de l'élimination pour les expériences de 8 heures à 54, 119 et 160 ppm ont été reportés dans la figure 12. Il apparaît que le niveau des courbes dépend de la concentration inspirée. En effet, plus celle-ci est élevée, plus la teneur en trichloréthylène dans l'air alvéolaire, correspondant au même temps de post-exposition, est grande. En outre, si l'on compare les valeurs $C_{alv.}/C_{insp.}$ pour l'ensemble des expériences

TABLEAU 27. Elimination pulmonaire du trichloréthylène.

Sujet	Concentration d'exposition (ppm)	Quantité absorbée (mg)	Quantité éliminée (mg)	Elimination pulmonaire (%)
HU	54	572	43,8	7,7
CA	54	536	44,6	8,3
HU	97	1169	109,9	9,4
CA	97	1046	99,8	9,5
PE	97	992	69,6	7,0

de 8 heures (figure 13), on observe que ces deux paramètres sont dépendants l'un de l'autre, dans les limites des variations provoquées par les facteurs individuels et les erreurs expérimentales. Il en va de même pour le gazage de 2 et 4 heures (figures 14 et 15). Ainsi, la mesure de la concentration alvéolaire de trichloréthylène reflète, pour une durée

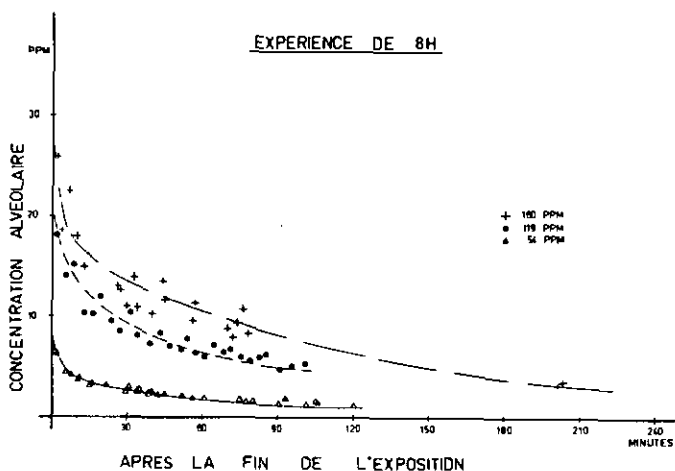


FIGURE 12. Elimination pulmonaire du trichloréthylène après exposition de 8 h à 160, 119 et 54 ppm.

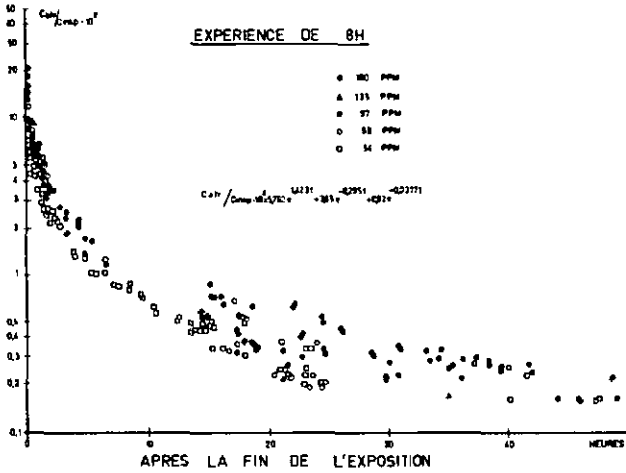


FIGURE 13. Variation en fonction du temps du rapport des concentrations alvéolaires et inspirées après exposition de 8 h au trichloréthylène.

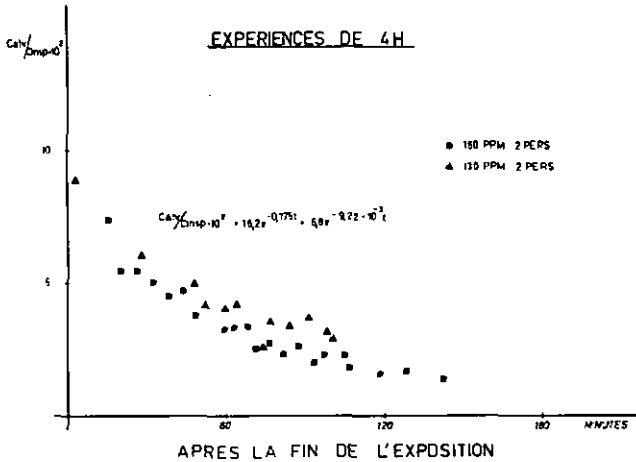


FIGURE 14. Variation en fonction du temps du rapport des concentrations alvéolaires et inspirées après exposition de 4 h au trichloréthylène.

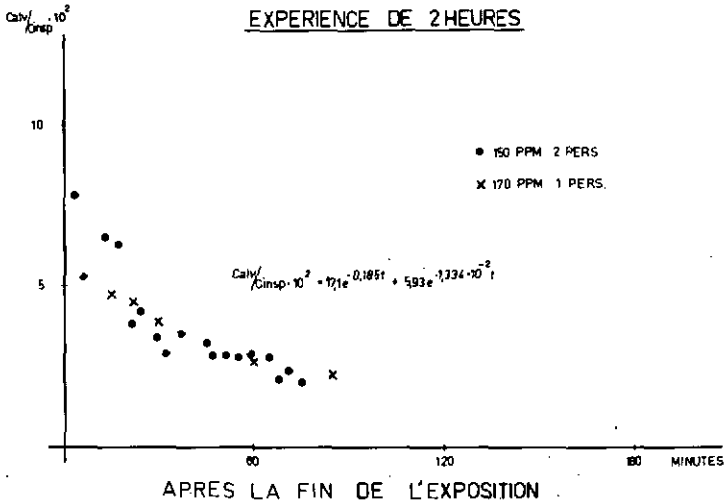


FIGURE 15. Variation en fonction du temps du rapport des concentrations alvéolaires et inspirées après exposition de 2 h au trichloréthylène.

d'exposition donnée, le degré de cette dernière.

L'exposition de l'organisme dépend non seulement de la concentration du solvant dans l'air ambiant, mais encore du temps d'exposition. Par ailleurs, il est généralement admis que, dans certaines limites, le produit concentration d'exposition fois le temps d'exposition, pour une réponse déterminée, est une constante (loi de Haber). Dès lors, il nous a paru intéressant d'étudier l'influence de la durée d'exposition sur les concentrations alvéolaires. Comme on peut le constater, en comparant les figures 13, 14 et 15 entre elles, la durée du gazage a une influence directe sur les courbes d'élimination pulmonaire. Plus la durée est longue, plus la concentration alvéolaire est élevée. Cependant, une étude approfondie de ces courbes ne permet pas de conclure à l'exis-

TABEAU 28. Rapport C_{alv}/C_{insp} en fonction de la durée d'exposition.

Temps de post-exposition (mn)	Rapport C_{alv}/C_{insp} moyen des expositions d'une durée de			Rapport entre expositions de	
	2h	4h	8h	8h & 2h	8h & 4h
15	5,91	7,10	8,34	1,41	1,17
30	4,04	5,24	6,19	1,53	1,18
60	2,66	3,91	5,00	1,88	1,28
90	1,79	2,97	3,89	2,17	1,31
120	-	2,25	3,21	-	1,43

tence d'une relation linéaire entre elles. Ceci est clairement illustré dans le tableau 28 où les valeurs moyennes de $C_{alv}/C_{insp} \cdot 100$, c'est-à-dire les concentrations alvéolaires correspondant à une exposition à 100 ppm, ont été présentées pour différentes périodes de post-exposition, de même que les rapports respectifs entre les valeurs de gazage de 8 et de 2 h, et de 8 et de 4 h.

Ainsi, pour une concentration inhalée constante, les concentrations alvéolaires ne sont pas directement proportionnelles au temps d'exposition. En effet, par exemple, 60 minutes après la fin de l'exposition, le rapport C_{alv}/C_{insp} est de 2,66 pour un gazage de 2 h, de 3,91 pour 4 h et de 5,00 lorsque l'exposition dure 8 h. Les concentrations alvéolaires ne doublent donc pas avec le temps d'exposition et il faut quadrupler la durée du gazage pour doubler la concentration alvéolaire.

Par ailleurs, l'influence de la durée d'exposition sur l'élimination pulmonaire varie en fonction du temps de post-exposition. Elle est peu marquée au début, mais devient plus importante par la suite, comme le montre l'augmentation des rapports présentés dans le tableau 28, colonnes 5 et 6.

Ceci est dû principalement au fait que dès la fin du gazage, après le rinçage des poumons, ce sont les tissus fortement perfusés par le sang qui jouent le rôle le plus important dans l'élimination des solvants. Comme ces tissus de faible volume de distribution se chargent et se déchargent rapidement, on peut se représenter que, pour des expositions de même concentration mais de durées différentes, les teneurs en solvant seront respectivement à peu près identiques dans ce groupe de tissus très vascularisés. Ainsi, tant que la décharge de ces derniers est prépondérante dans la phase d'élimination pulmonaire considérée, il ne peut y avoir de proportionnalité entre la durée du gazage et le niveau de la courbe d'élimination. En outre, plus la période d'élimination étudiée est éloignée de la fin de l'exposition, plus l'influence de ces tissus s'atténue, alors que celle d'autres groupes de tissus, tels que les muscles et surtout les graisses, s'amplifie. Comme les tissus adipeux ont un grand volume de distribution et se chargent et se déchargent lentement, la saturation n'est jamais atteinte dans ceux-ci, après de courtes expositions. Ainsi, les quantités stockées dans les graisses sont dépendantes de la durée et de la concentration du gazage. Par conséquent, les concentrations alvéolaires mesurées plusieurs heures après la fin de l'exposition sont en relation directe avec la charge de solvant absorbée.

VI.3. EXCRETION DES METABOLITES

Dans le but d'étudier la relation entre le degré d'exposition et l'excrétion urinaire des métabolites, ainsi que l'influence des facteurs individuels, les urines des 5 volontaires des 2 expériences de 8 h à 54 et 97 ppm ont été recueillies intégralement dès le début de l'exposition, pendant celle-ci, pendant les 16 h suivantes, puis par périodes de 24 h durant plusieurs semaines jusqu'à obtention d'un taux urinaire de TCA et de TCE inférieur à 0,1 mg/l. Ceci a nécessité le développement et la mise au point d'une méthode GLC sensible et spécifique pour analyser simultanément le TCA et le TCE (147). Enfin, le volume urinaire de chaque échantillon a été mesuré, ainsi que la densité et la teneur en créatinine.

Les résultats individuels des deux expériences sont présentés dans les tableaux 20 à 23. Il ressort de ceux-ci (figures 16 et 17) que le trichloréthanol apparaît déjà dans l'urine, en faible quantité, durant les premières heures de gazage. L'élimination de ce métabolite ne fait qu'augmenter au cours de l'exposition pour atteindre un maxima se situant peu après la fin de celle-ci. L'excrétion ne fait ensuite que diminuer constamment et rapidement; une semaine après l'exposition, seules des traces de trichloréthanol peuvent encore être détectées.

L'acide trichloracétique commence à s'éliminer également pendant l'exposition et sa concentration augmente graduellement, pour parvenir à un maximum le lendemain ou le surlendemain (figures 18 et 19). Après celui-ci, les taux excrétés décroissent lentement. Plusieurs semaines après l'ex-

position, de minimes concentrations s'éliminent encore.

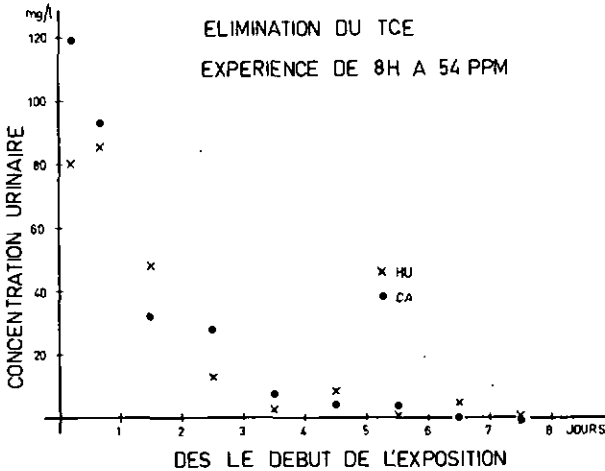


FIGURE 16. Excrétion urinaire du trichloréthane (TCE) en fonction du temps, après exposition de 8 h à 54 ppm de trichloréthylène.

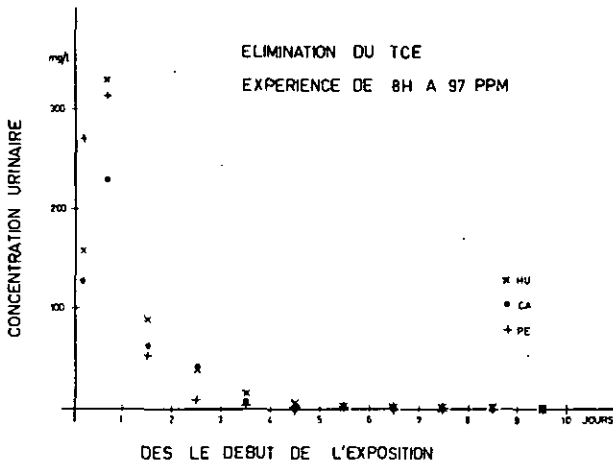


FIGURE 17. Excrétion urinaire du trichloréthane (TCE) en fonction du temps, après exposition de 8 h à 97 ppm de trichloréthylène.

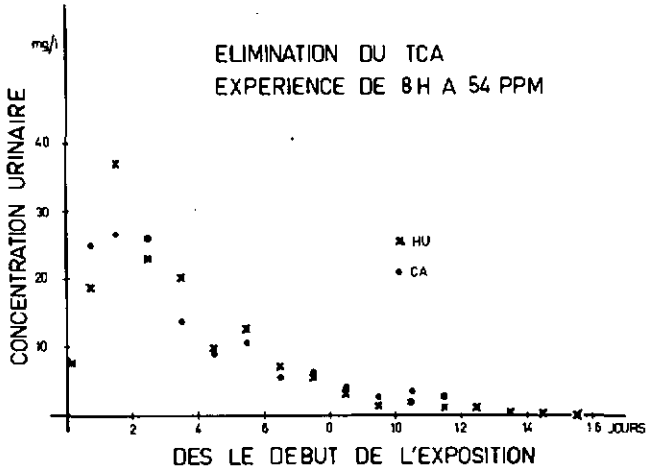


FIGURE 18. Excrétion urinaire de l'acide trichloracétique (TCA) en fonction du temps après exposition de 8 h à 54 ppm de trichloréthylène.

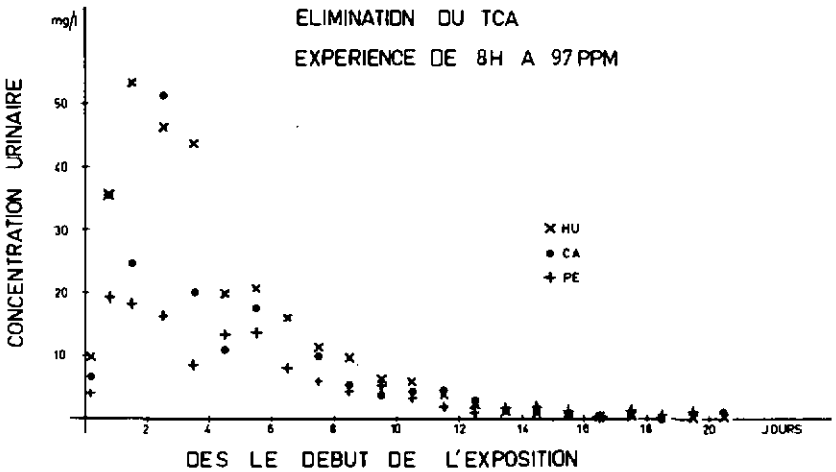


FIGURE 19. Excrétion urinaire de l'acide trichloracétique (TCA) en fonction du temps après exposition de 8 h à 97 ppm de trichloréthylène.

Pour une même exposition, les concentrations de trichloréthanol sont comparativement plus fortes pendant les trois premiers jours que celles d'acide trichloracétique, alors que le contraire se produit ensuite. Ainsi, le quotient concentration TCE sur concentration TCA varie selon le temps de post-exposition.

Afin de déterminer la proportion de solvant métabolisé éliminé par voie urinaire, les cumuls des quantités totales de métabolites ont été reportés dans les figures 20 et 21 en fonction du temps mesuré après le début de l'exposition, pour les 5 sujets exposés 8 h à 54 et 97 ppm.

Il ressort de ces résultats que l'élimination du trichloréthanol est rapide. En effet, plus de la moitié de la quan-

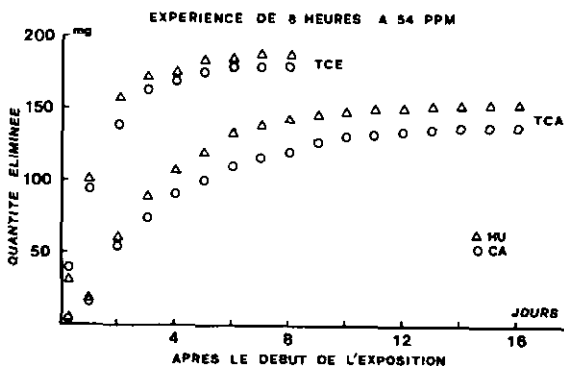


FIGURE 20. Quantités totales d'acide trichloracétique (TCA) et de trichloréthanol (TCE) éliminées après 8 h d'exposition à 54 ppm de trichloréthylène.

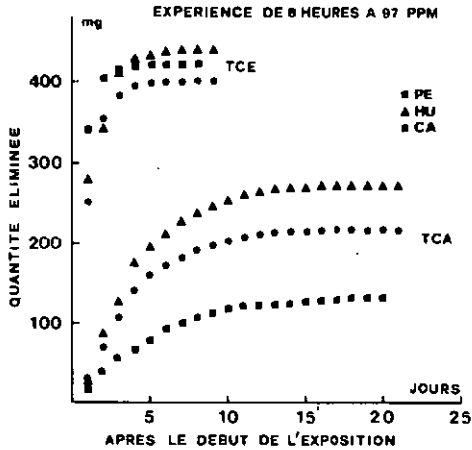


FIGURE 21. Quantités totales d'acide trichloracétique (TCA) et de trichloréthanol (TCE) éliminées après 8 h d'exposition à 97 ppm de trichloréthylène.

tité totale de métabolite formé est éliminée pendant les premières 24 h. De plus, l'excrétion est pratiquement terminée le cinquième jour. Celle de l'acide trichloracétique est par contre beaucoup plus lente. La concentration urinaire augmente graduellement pendant les premières 48 heures, mais l'élimination se poursuit à des taux supérieurs à 0,1 mg/l durant 16 ou 21 jours, selon le degré de l'exposition. Pour tous les sujets, la moitié de la quantité totale de l'acide trichloracétique a été excrétée pendant les trois à quatre premiers jours.

Dans le tableau 29, nous avons reporté les quantités de métabolites totalement éliminées, transformées en poids de trichloréthylène, de même que les pourcentages individuels d'élimination de l'acide trichloracétique et du trichloré-

TABLEAU 29. Excrétion urinaire de l'acide trichloracétique et du trichloréthanol.

Sujet	Concentration d'exposition (ppm)	Quantité de TCA éliminé (mg)	Quantité de TCE éliminé (mg)	Élimination du TCA (%)	Élimination du TCE (%)
HU	54	122,8	166,1	21,5	29,0
CA	54	110,5	157,9	20,6	29,4
HU	97	219,5	389,1	18,8	33,3
CA	97	176,2	356,2	16,8	34,0
PE	97	105,4	373,2	10,6	37,6

thanol par rapport à la quantité de trichloréthylène absorbée lors de l'exposition. Le pourcentage d'élimination urinaire pour l'acide trichloracétique est en moyenne de 17,7% (déviat ion standard \pm 4,3) et celui du trichloréthanol de 32,7% (déviat ion standard \pm 3,6).

Ainsi, en comparant les quantités totalement éliminées, il apparaît que les différences individuelles sont relativement faibles pour l'élimination de l'alcool (TCE) et un peu plus importante pour celle de l'acide (TCA). En outre, les proportions éliminées ne paraissent pas être fortement influencées par la concentration d'exposition.

Afin d'étudier la possibilité d'utiliser l'excrétion des métabolites comme test d'exposition, les taux de TCA, de TCE exprimés en mg/l, ou corrigés à une densité de 1,024 selon la formule :

$$\text{mg/l}_{\text{corr.}} = \frac{\text{mg/l}_{\text{mesuré}} \times 0,024}{\text{Densité} - 1,000}$$

ou encore rapportés à la concentration de créatinine, ont été comparés avec la concentration inspirée moyenne ou avec la

dose de solvant absorbée. Si aucune corrélation satisfaisante n'a pu être mise en évidence entre le degré d'exposition et les concentrations urinaires éliminées, corrigées ou non, une relation entre la dose de solvant absorbée et les quantités de métabolites éliminées a été observée. Ceci est illustré dans les figures 22 à 24 où les quantités de TCA, TCE, TCA + TCE exprimées en poids de trichloréthylène, éliminées pendant l'exposition, pendant 24 h ou totalement, ont été reportées en fonction des doses de trichloréthylène individuellement absorbées. Il apparaît ainsi que pour le TCA, le TCE et le cumul TCA + TCE, les meilleures corrélations sont obtenues si l'on compare les quantités de métabolites totalement éliminées, et que l'élimination du TCA est la plus influencée par les facteurs individuels. Ceux-ci semblent peu importants pour la majorité des sujets exposés, sauf pour le sujet PE qui, éliminant moins de TCA,

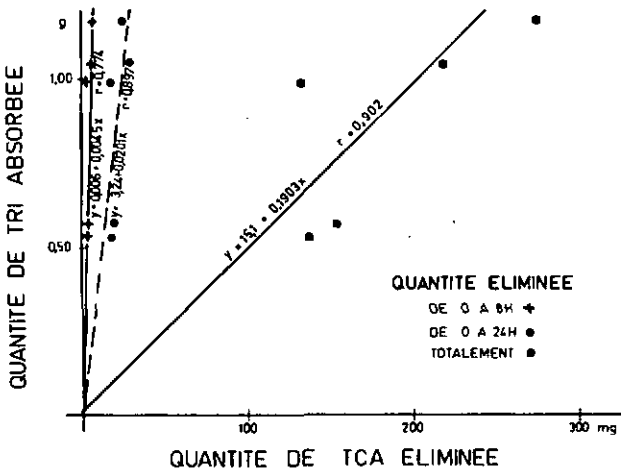


FIGURE 22. Quantités d'acide trichloracétique (TCA) éliminées pendant différentes périodes en fonction de la dose de trichloréthylène absorbée.

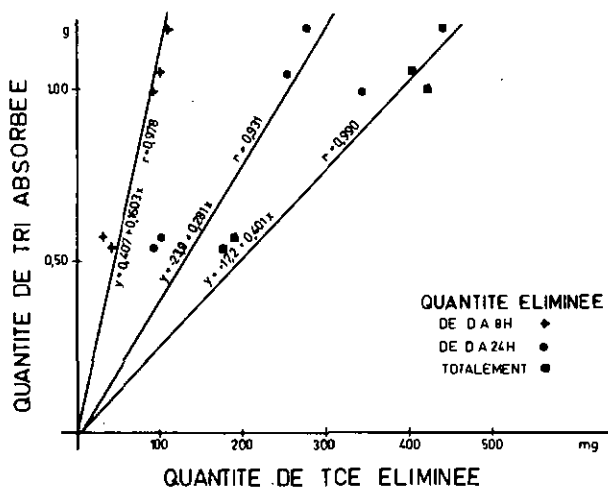


FIGURE 23. Quantités de trichloréthanol (TCE) éliminées pendant différentes périodes en fonction de la dose de trichloréthylène absorbée.

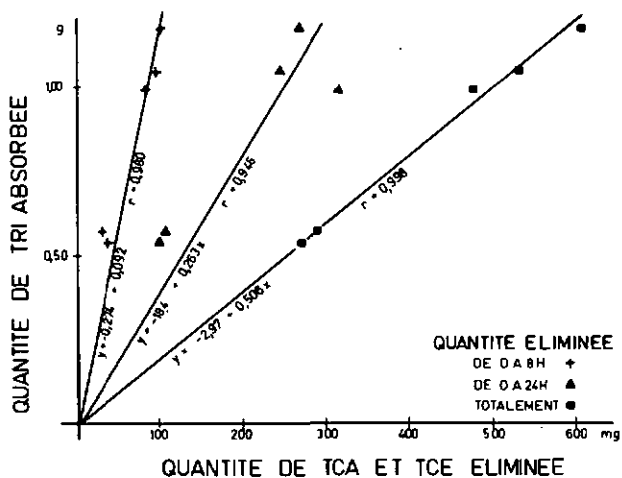


FIGURE 24. Cumul des quantités d'acide trichloroacétique (TCA) et de trichloréthanol (TCE) éliminées pendant différentes périodes en fonction de la dose de trichloréthylène absorbée.

excrète plus de TCE que la moyenne.

Dès lors, l'élimination du cumul TCA + TCE est plus représentative du degré d'exposition, ce que semble d'ailleurs montrer les coefficients de corrélation obtenus.

Enfin, lors d'expositions quotidiennement répétées, l'ensemble des métabolites formé pendant le premier gazage ne peut s'éliminer complètement avant la nouvelle exposition, ainsi, on assiste à une accumulation de ceux-ci dans l'organisme. Dès lors, les rapports entre leur élimination urinaire et la dose de trichloréthylène absorbée seront certainement différents de ceux déterminés pour une exposition isolée.

VI.4. BILAN DE L'ABSORPTION, DE L'ELIMINATION PULMONAIRES ET DE L'EXCRETION URINAIRE DES METABOLITES

La connaissance du bilan est une notion fondamentale en toxicologie industrielle. En effet, alors que la quantité de solvant absorbée conditionne le risque, le pourcentage de substance métabolisée peut influencer les effets toxiques. Il est donc nécessaire, pour établir des tests biologiques valables, de déterminer les rapports des différentes transformations métaboliques. En vue d'établir ce bilan, nous avons reporté dans le tableau 30, pour chaque sujet des expériences de 8 h à 54 et 97 ppm, les quantités de trichloréthylène absorbées, éliminées par voie pulmonaire, ainsi que celles du cumul TCA + TCE exprimées en poids de trichloréthylène. De plus, il y figure les pourcentages d'élimination pulmonaire et ceux d'excrétion urinaire correspondants.

TABLEAU 30. Bilan de l'absorption et de l'excrétion.

Sujet	Concentration	Quantité	Elimination	Excrétion	Elimination	Excrétion	Total
	d'excrétion			absorbée	urinaire	urinaire	
	(ppm)	(mg)	(mg)	TCA+TCE (mg)	pulmonaire (%)	TCA+TCE (%)	éliminé (%)
HU	54	572	43,8	288,9	7,7	50,5	58,2
CA	54	536	44,6	268,4	8,3	50,0	58,3
HU	97	1169	109,9	608,6	9,4	52,1	61,5
CA	97	1046	99,8	532,4	9,5	50,8	60,3
PE	97	992	69,6	478,6	7,0	48,2	55,2

Ainsi, il ressort de ces résultats qu'une faible quantité du solvant est éliminée dans l'air alvéolaire (8,4%). Comme l'excrétion de ce solvant dans l'urine est négligeable vis-à-vis de la quantité absorbée, il apparaît qu'une importante proportion de solvant doit être transformée dans l'organisme (environ 90%). Dès lors, le métabolisme joue un rôle capital aussi bien dans la distribution du solvant dans les différents tissus, que dans l'approche toxicologique des phénomènes.

De plus, la comparaison des quantités métabolisées, calculées à partir de l'analyse du trichloréthylène dans l'air alvéolaire pendant et après l'exposition, et des quantités de métabolites éliminées par voie urinaire, met en évidence l'existence d'un large déficit dans le bilan de l'absorption et de l'excrétion. En effet, l'élimination du trichloréthanol et de l'acide trichloracétique par d'autres voies d'excrétion que l'urine, de même que la présence de l'acide monochloracétique en faible quantité dans les excréta, ou encore l'élimination du trichloréthylène par d'autres organes que les poumons, ne peut pas expliquer cette grande différence entre l'absorption et l'excrétion.

Ces constatations pourraient être mises en relation avec la pharmacocinétique de l'hydrate de chloral, métabolite du trichloréthylène et produit intermédiaire dans la formation du trichloréthanol et de l'acide trichloracétique. Des études de son évolution dans l'organisme montrent (103, 106, 107) que la quantité de chloral administrée ne peut en aucun cas être totalement retrouvée par l'analyse de ces deux métabolites dans l'urine. Dès lors, on est en droit de penser que l'absorption de trichloréthylène est suivie par la formation d'autres métabolites que le trichloréthanol, l'acide trichloracétique et l'acide monochloracétique ou par l'élimination de ceux-ci par d'autres voies que celles étudiées ici.

VII. DISCUSSION DES RESULTATS OBTENUS POUR LE 1,1,1-TRICHLORÉTHANE

L'absorption et l'élimination pulmonaires du 1,1,1-trichloréthane, ainsi que l'excrétion des métabolites urinaires, soit l'acide trichloracétique et le trichloréthanol, ont été étudiés sur la base de deux expériences de 8 h, respectivement à 213 et 72 ppm et ceci avec la participation de 3 volontaires. La technologie et la méthodologie utilisées ont été identiques à celles des expériences menées avec le trichloréthylène.

VII.1. ABSORPTION PULMONAIRE

L'absorption pulmonaire a été suivie par analyse du solvant dans l'air alvéolaire pendant l'exposition. Les résultats des analyses de chaque volontaire sont présentés dans les tableaux 16 à 19 pour les deux expériences. L'ensemble des valeurs est reporté dans la figure 25. Comme on peut le constater, la teneur en solvant augmente rapidement pendant les premières minutes, puis lentement jusqu'à la fin de l'exposition.

De plus, il apparaît qu'une augmentation de la concentration en 1,1,1-trichloréthane dans l'air inspiré provoque une variation proportionnelle du taux de solvant dans l'air expiré. Ceci est clairement illustré dans la figure 26 où le rapport $C_{alv.}/C_{insp.}$ est reporté, pour chaque sujet exposé, en fonction de la durée de l'exposition. Ainsi, à chaque échange alvéolaire, la rétention qui s'obtient par déduction de la différence entre les concentrations de 1,1,1-trichloré-

thane dans l'air inspiré et dans l'air alvéolaire est indépendante de la concentration d'exposition. Néanmoins, une variation de la ventilation pulmonaire, du débit cardiaque ou du métabolisme chez un volontaire peut entraîner un changement de la rétention

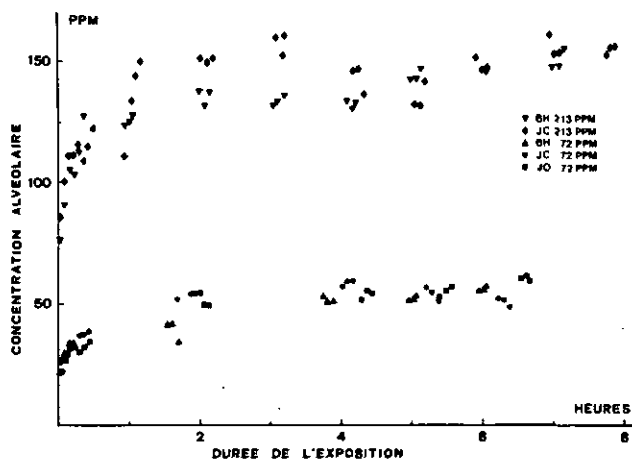


FIGURE 25. Concentration de 1,1,1-trichloroéthane dans l'air alvéolaire pendant l'exposition, expériences de 8 h à 72 et 213 ppm.

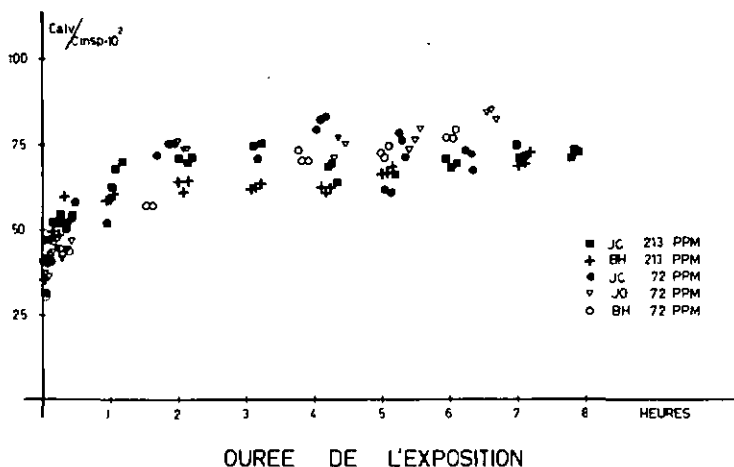


FIGURE 26. Variation en fonction du temps du rapport des concentrations alvéolaires et inspirées de 1,1,1-trichloroéthane mesurées pendant l'exposition.

De plus, comme la teneur en solvant dans l'air alvéolaire varie tout au long de l'expérience, la rétention diminue avec la durée de l'exposition. Aussi, pour une ventilation pulmonaire donnée, la quantité de solvant absorbée par unité de temps n'est pas une constante.

Dès lors, la dose de 1,1,1-trichloréthane absorbée n'est pas directement proportionnelle à la durée de l'exposition et dépend de la quantité de solvant déjà présente dans l'organisme.

L'absorption pulmonaire peut être représentée à l'aide d'une expression mathématique groupant deux exponentielles. En utilisant une méthode d'analyse graphique (153), les équations suivantes correspondant aux courbes individuelles ont été déterminées.

8 heures d'exposition à 213 ppm

$$8H \quad C_{alv.} = 155,3 - (53 e^{-6,696 t} + 38 e^{-0,2352 t})$$

$$JC \quad C_{alv.} = 160,5 - (63 e^{-3,583 t} + 18 e^{-0,1254 t})$$

8 heures d'exposition à 72 ppm

$$8H \quad C_{alv.} = 58,0 - (24 e^{-6,333 t} + 28 e^{-0,3818 t})$$

$$JC \quad C_{alv.} = 57,0 - (40 e^{-4,458 t} + 5,4 e^{-0,1286 t})$$

$$JO \quad C_{alv.} = 61,5 - (25 e^{-2,891 t} + 17 e^{-0,2567 t})$$

où t est exprimé en heures.

La quantité absorbée par chaque sujet peut être calculée par l'expression suivante à l'aide de la ventilation alvéolaire, de la surface délimitée par la courbe d'absorption et celle représentant la concentration inspirée dans les limites de la durée d'exposition :

$$W_{\text{abs.}} = \left[C_{\text{exp.}} \cdot t - \int_0^{\infty} C_{\text{alv.}}(t) \cdot dt \right] \cdot \dot{V}_A \cdot 4,96 \cdot 10^{-3}$$

où $W_{\text{abs.}}$ = quantité de solvant absorbée en mg.

C = concentration alvéolaire ou inspirée en ppm.

\dot{V}_A = ventilation alvéolaire en l/h (BTPS).

t = durée de l'exposition en heure.

$4,96 \cdot 10^{-3}$ = facteur de conversion entre ppm et mg/l (BTPS).

Puisque la proportion de solvant retenue à chaque inspiration se déduit de la différence entre les concentrations inhalée et alvéolaire, le pourcentage global de rétention correspondant aux huit heures d'exposition peut être obtenu par la relation :

$$R_{\%} = \left[1 - \frac{\int_0^{\infty} C_{\text{alv.}}(t) \cdot dt}{C_{\text{exp.}} \cdot t} \right] \cdot 100$$

Le tableau 31 donne la quantité de 1,1,1-trichloréthane absorbée, le pourcentage global de rétention, de même que la concentration d'exposition et la ventilation moyenne déterminées pour les deux séries d'expériences.

Comme on peut le constater, le taux de rétention pour les

TABLEAU 3i. Absorption pulmonaire du 1,1,1-trichloréthane.

Sujet	Ventilation alvéolaire (l/mn) BTPS	Concentration d'exposition (ppm)	Quantité absorbée (mg)	Rétention moyenne (%)
BH	5,1	213	921	35,6
JC	5,8	213	912	31,0
BH	5,3	72	293	32,2
JC	5,9	72	274	27,1
JO	6,2	72	277	26,1

cinq expériences est en moyenne de 30,4% (déviati on standard $\pm 3,9$). Il varie peu d'un individu à l'autre et ne paraît pas être influencé par le degré d'exposition. Par ailleurs, malgré l'importance de la ventilation alvéolaire et des paramètres physiologiques dans les phénomènes d'absorption, il apparaît que celle-ci n'est pas modifiée de façon significative par les facteurs individuels. En effet, lors de l'exposition à 213 ppm, la quantité absorbée est respectivement pour les deux sujets de 912 mg et de 921 mg, alors que pour celle à 72 ppm, elle est comprise entre 274 et 293 mg de 1,1,1-trichloréthane pour les trois volontaires. Aussi, la quantité de solvant absorbée est proportionnelle au degré d'exposition.

VII.2. ELIMINATION PULMONAIRE

L'élimination pulmonaire a été suivie chez les cinq volontaires dès la fin de l'exposition jusqu'à l'obtention d'une teneur en 1,1,1-trichloréthane atteignant la limite de sensibilité de la méthode chromatographique.

Les résultats des analyses de solvant dans l'air alvéolaire des différentes expériences sont présentés dans les tableaux

16 à 19 et reportés dans la figure 27.

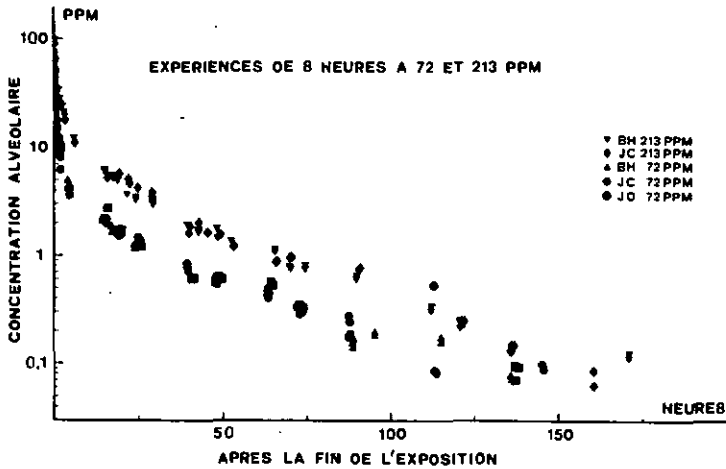


FIGURE 27. Elimination pulmonaire du 1,1,1-trichloréthane après exposition de 8 h à 72 et 213 ppm.

Dès la fin de l'exposition, la teneur en solvant dans l'air alvéolaire diminue tout d'abord brusquement, après quoi la pente de la courbe d'excrétion s'atténue lentement en fonction du temps. L'élimination complète du 1,1,1-trichloréthane dure environ dix jours. Celle-ci peut être représentée par une fonction exponentielle englobant les phénomènes de décharge des différents compartiments de l'organisme et ceux des processus métaboliques. La fonction mathématique a été déterminée par analyse graphique de la même manière que pour la charge :

8 heures d'exposition à 213 ppm

$$8H C_{alv.} = 32,6 e^{-0,6249 t} + 16,45 e^{-0,1092 t} + 3,853 e^{-0,02054 t}$$

$$JC C_{alv.} = 37,0 e^{-0,7253 t} + 11,80 e^{-0,0816 t} + 4,153 e^{-0,01973 t}$$

8 heures d'exposition à 72 ppm

$$BH C_{alv.} = 17,2 e^{-1,9063 t} + 7,5 e^{-0,1852 t} + 2,019 e^{-0,02436 t}$$

$$JC C_{alv.} = 16,8 e^{-1,0300 t} + 4,3 e^{-0,0976 t} + 1,690 e^{-0,02271 t}$$

$$JO C_{alv.} = 18,0 e^{-0,8946 t} + 5,0 e^{-0,1169 t} + 1,745 e^{-0,02228 t}$$

où t est exprimé en heures.

La quantité de 1,1,1-trichloréthane éliminée par voie pulmonaire a été calculée par intégration des fonctions pour une durée d'excrétion infinie :

$$W_{\text{él.}} = \dot{V}_A \cdot 4,96 \cdot 10^{-3} \int_0^{\infty} C_{alv.}(t) \cdot dt$$

où $W_{\text{él.}}$ = quantité de solvant éliminée en mg.

$C_{alv.}$ = concentration alvéolaire en ppm.

\dot{V}_A = ventilation alvéolaire en l/h (BTPS).

$4,96 \cdot 10^{-3}$ = facteur de conversion entre ppm et mg/l (BTPS).

Devant l'impossibilité de mesurer en continu pendant une semaine la ventilation alvéolaire de chaque volontaire, en tenant compte des dépenses calorifiques correspondant à l'ac-

TABLEAU 32 . Elimination pulmonaire du 1,1,1-trichloréthane.

Sujet	Concentration d'exposition (ppm)	Quantité absorbée (mg)	Quantité éliminée (mg)	Elimination pulmonaire (%)
BH	213	921	813	88,3
JC	213	912	846	92,8
BH	72	293	276	94,2
JC	72	274	281	>100
JO	72	277	294	>100

tivité physique, une valeur moyenne de 7,0 l/mn a été fixée pour les calculs de l'excrétion lors des cinq expériences. Le tableau 32 donne la quantité et le pourcentage de solvant excrété pour chaque sujet. Comme on peut le constater pour une même série d'expositions, la différence entre les quantités individuelles éliminées est relativement faible, alors que les pourcentages d'élimination sont supérieurs à 88% pour l'ensemble des expériences. De plus, pour deux personnes, il apparaît que la quantité de solvant éliminée est supérieure à celle précédemment absorbée. Ce résultat pourrait s'expliquer par le fait que la ventilation alvéolaire utilisée ne correspond vraisemblablement pas au débit d'air réellement respiré.

Afin d'étudier l'influence de la concentration d'exposition sur le niveau des courbes d'élimination pulmonaire, les rapports $C_{alv.}/C_{insp.}$ ont été reportés en fonction du temps mesuré dès la fin de l'exposition sur la figure 28. Il ressort de celle-ci que dans les limites d'erreurs expérimentales et de variations de ventilation pulmonaire, la teneur en solvant dans l'air alvéolaire après l'exposition est proportionnelle à la concentration respirée. Ainsi, la courbe d'élimination pulmonaire reflète l'état d'imprégnation de la personne

exposée au 1,1,1-trichloréthane et peut être utilisée comme test biologique pour évaluer l'exposition.

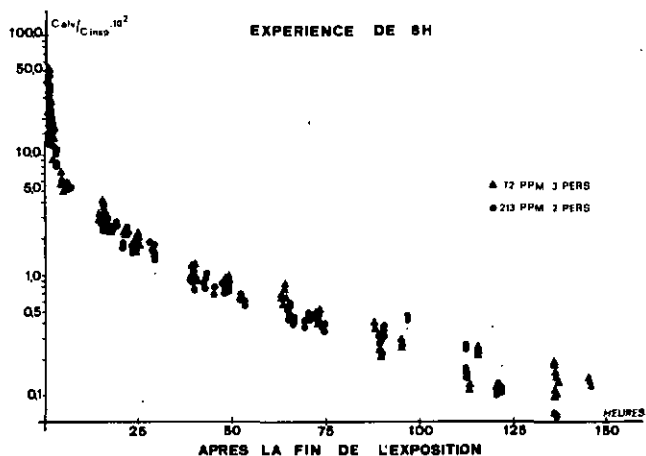


FIGURE 28. Variation en fonction du temps du rapport des concentrations alvéolaires et inspirées après exposition de 8 h au 1,1,1-trichloréthane.

VII.3. EXCRETION URINAIRE DES METABOLITES

Afin d'étudier l'élimination de l'acide trichloracétique et du trichloréthanol libre et conjugué, les urines des sujets exposés ont été prélevées durant les huit heures de l'exposition, puis toutes les seize heures suivantes, et enfin par tranches de vingt-quatre heures pendant deux semaines. Pour chaque échantillon, la mesure du volume et de la concentration urinaire des métabolites a permis de déterminer les quantités éliminées en fonction du temps, pour les cinq expériences. Les tableaux 24 et 25, ainsi que les figures 29 et 30 présentent les résultats obtenus. Nous y avons reporté les cumuls des quantités de métabolites éli-

minées pour les deux séries d'expositions. Il ressort des résultats que l'élimination du trichloréthanol est plus rapide que celle de l'acide trichloracétique. Ainsi, le 75% de la quantité totale de l'alcool formé est éliminé en quarante-huit heures, alors qu'il faut environ cinq jours pour excréter la même proportion d'acide. Entre le cinquième et le neuvième jour, alors que la concentration de solvant dans l'air alvéolaire devient inférieure à la limite de détection analytique (0,05 ppm), l'excrétion de trichloréthanol dans l'urine est très faible (pour l'exposition à 213 ppm, le taux passe de 0,8 mg/l à 0,2 mg/l, alors que pour celle à 72 ppm, il se situe entre 0,6 mg/l et 0,08 mg/l). La présence de ce métabolite dans l'urine indique que du 1,1,1-trichloréthane est encore stocké dans l'organisme plus d'une semaine après l'exposition, même s'il ne peut pas être mesuré dans l'air expiré. La concentration d'acide trichloracétique augmente progressivement pendant les premiers jours, puis diminue lentement. Douze jours après l'expérience, des traces d'acide sont encore détectables dans l'urine.

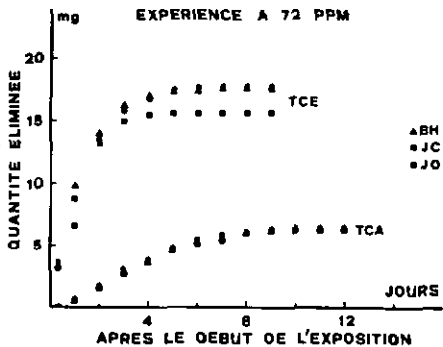


FIGURE 29. Quantités totales d'acide trichloracétique (TCA) et de trichloréthanol (TCE) éliminées après 8 h d'exposition à 72 ppm de 1,1,1-trichloréthane.

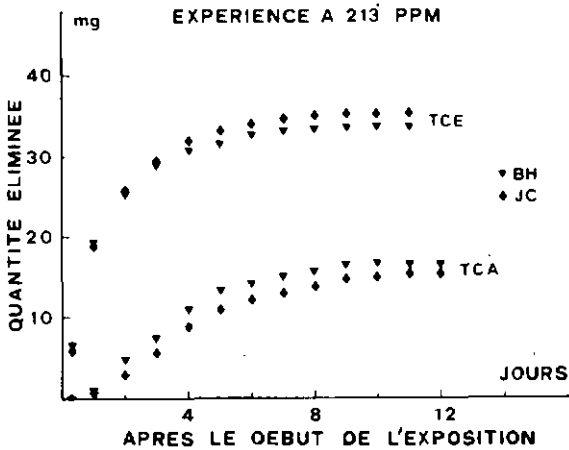


FIGURE 30. Quantités totales d'acide trichloracétique (TCA) et de trichloréthanol (TCE) éliminées après 8 h d'exposition à 213 ppm de 1,1,1-trichloréthane.

Dans le tableau 33, nous avons reporté pour chaque sujet les quantités de métabolites éliminées, transformées en poids de 1,1,1-trichloréthane, de même que les pourcentages qu'elles représentent par rapport à la dose absorbée. En moyenne, le taux d'élimination est de 1,7% (déviati on standard \pm 0,3%) pour l'acide trichloracétique et de 4,6% (déviati on standard \pm 1,2%) pour le trichloréthane.

Afin d'envisager le contrôle de l'exposition par mesure de l'excréti on urinaire des métabolites, le degré d'exposition a été comparé avec l'éliminati on de l'acide trichloracétique et celle du trichloréthane. Comme précédemment, les meilleures relations sont obtenues en comparant la dose absorbée avec la quantité de métabolite excrétée, ou la somme des deux transformée en poids de 1,1,1-trichloréthane éliminé pendant l'exposition, 24 h ou totalement (figures 31, 32 et 33).

TABLEAU 33. Excrétion urinaire de l'acide trichloracétique et du trichloréthanol.

Sujet	Concentration d'exposition (ppm)	Quantité de TCA éliminé (mg)	Quantité de TCE éliminé (mg)	Elimination du TCA (%)	Elimination du TCE (%)
BH	213	13,5	29,9	1,5	3,3
JC	213	12,4	31,5	1,4	3,5
BH	72	5,2	15,8	1,8	5,4
JC	72	5,3	15,9	1,9	5,6
JO	72	5,1	14,0	1,9	5,1

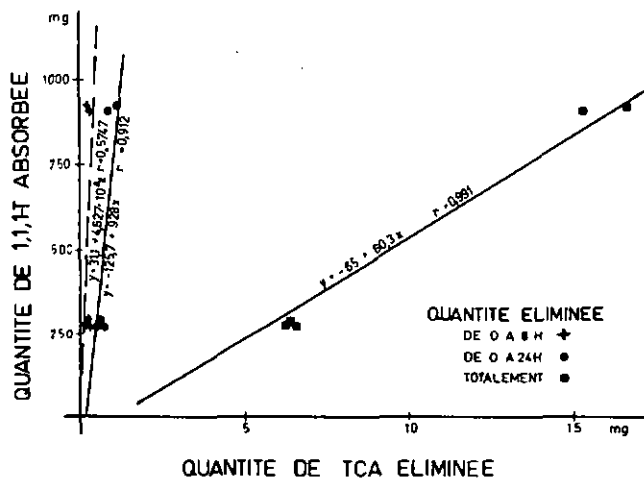


FIGURE 31. Quantités d'acide trichloracétique (TCA) éliminées pendant différentes périodes en fonction de la dose de 1,1,1-trichloréthane absorbée.

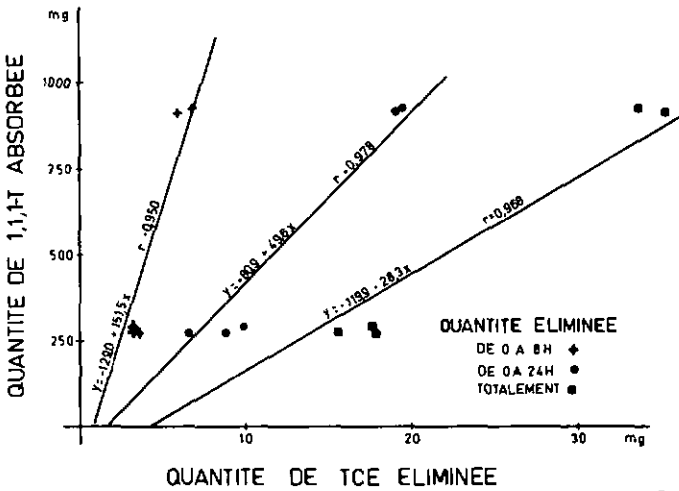


FIGURE 32. Quantités de trichloréthanol (TCE) éliminées pendant différentes périodes en fonction de la dose de 1,1,1-trichloréthane absorbée.

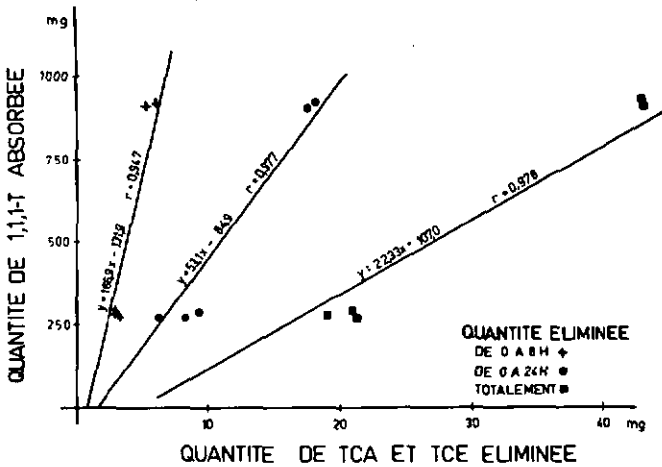


FIGURE 33. Cumul des quantités d'acide trichloracétique (TCA) et de trichloréthanol (TCE) éliminées pendant différentes périodes en fonction de la dose de 1,1,1-trichloréthane absorbée.

Vu la lente élimination de l'acide trichloracétique, la meilleure relation correspond à l'examen de la plus longue période d'excrétion, alors que pour le trichloréthanol et la somme de deux métabolites, il n'y a pratiquement pas de différence significative entre l'élimination de 24 h ou celle totalement réalisée. En conclusion, malgré les très faibles quantités éliminées, l'excrétion des métabolites pourrait être utilisée comme indice d'exposition au 1,1,1-trichloréthane.

VII.4. BILAN

Afin d'établir un bilan de l'absorption et de l'élimination pulmonaires, ainsi que de l'excrétion urinaire des métabolites, nous avons reporté dans le tableau 34, pour chaque sujet, les quantités de 1,1,1-trichloréthane absorbées, éliminées et excrétées, de même que les pourcentages qu'elles représentent.

Ainsi, il est permis de constater que la majeure partie du solvant absorbé est éliminée par voie pulmonaire, une faible quantité en moyenne, le 6,2% seulement, est excrétée dans les urines sous forme d'acide trichloracétique et de trichloréthanol. Dès lors, on est en droit de penser que la toxicité des vapeurs de 1,1,1-trichloréthane est intimement liée au solvant lui-même et plus partiellement à celle de ses métabolites.

De plus, vu son importance majeure, l'élimination pulmonaire du solvant sera certainement la meilleure source de renseignements de l'état d'imprégnation de tout sujet exposé professionnellement.

TABLEAU 34. Bilan de l'absorption et de l'excrétion.

Sujet	Concentration d'exposition (ppm)	Quantité absorbée (ppm)	Quantités éliminées		Élimination	
			poumons (mg)	urine (mg)	poumons (%)	urine (%)
BH	213	921	813	43,4	88,3	4,7
JC	213	912	846	43,9	92,8	4,8
BH	72	293	276	20,9	94,2	7,1
JC	72	274	281	21,2	>100	7,7
JO	72	277	294	19,1	>100	6,9

VII.5. CONCLUSION

Lors d'une exposition au 1,1,1-trichloréthane, la concentration dans l'air alvéolaire est directement proportionnelle à celle inhalée et varie tout au long de l'expérience. Après huit heures, elle correspond en moyenne au 76% de la concentration inspirée, ce qui représente une rétention à ce moment-là de 24%. Celle-ci vaut 42% après une demi-heure d'exposition, 37% après une heure et 28% après quatre heures. Dès lors, l'étude de la variation de la rétention en fonction de la durée de l'exposition indique que l'absorption varie dans le temps selon la charge de solvant accumulée dans l'organisme et qu'après huit heures d'inhalation, un équilibre stable n'est pas encore réalisé.

Comparativement à d'autres solvants chlorés, la quantité de 1,1,1-trichloréthane absorbée sera plus faible pour une exposition de même durée et d'égale concentration que celle de trichloréthylène ou de tétrachloréthylène (152). Ceci est en rapport d'une part avec son coefficient de partage air/sang

plus bas que celui des deux autres et d'autre part avec sa faible métabolisation. Par ailleurs, ce phénomène pourrait expliquer, tout au moins en partie, la valeur plus élevée du MAC du 1,1,1-trichloréthane que celle du trichloréthylène et du tétrachloréthylène.

L'analyse des courbes d'excrétion pulmonaire montre, en accord avec les travaux de Stewart (2, 45), que le 1,1,1-trichloréthane est éliminé essentiellement chez l'homme par les poumons, puisque plus de 90% de la quantité absorbée est retrouvée dans l'air expiré.

Ce solvant n'est donc que très peu métabolisé et après absorption, il reste longtemps dans l'organisme. Une semaine après une exposition de huit heures à 213 ppm, on peut encore mesurer dans l'air alvéolaire des concentrations voisines de 0,1 ppm. L'excrétion correspond, durant cette période, principalement à la décharge des tissus adipeux.

En outre, on peut constater pour l'ensemble des expériences que les pentes des courbes d'excrétion pulmonaire sont semblables et que les variations individuelles sont relativement faibles. En comparant ces courbes pour les deux séries d'expositions, une relation proportionnelle apparaît entre le degré d'exposition et le niveau de l'élimination pulmonaire du solvant. Dès lors, l'étude de l'excrétion du 1,1,1-trichloréthane par voie pulmonaire permet d'évaluer l'état d'imprégnation de toute personne exposée.

La détermination des quantités d'acide trichloracétique et de trichloréthanol éliminées dans l'urine indique d'une part une bonne reproductibilité entre les sujets de même exposi-

tion et d'autre part que la métabolisation ne représente en moyenne que le 6% de la quantité absorbée. Il en résulte que la recherche des métabolites urinaires pour le contrôle des personnes professionnellement exposées apparaît comme un test d'exposition utilisable. Néanmoins, comme les concentrations excrétées sont faibles, en particulier celles d'acide trichloracétique (de 0,8 à 1,2 mg/l, le lendemain matin de l'exposition à 213 ppm), il est nécessaire d'utiliser des méthodes d'analyses suffisamment sensibles.

Enfin, comme l'excrétion du 1,1,1-trichloréthane se fait essentiellement par voie pulmonaire et dure plus d'une semaine, le taux d'excrétion est fortement influencé par la précision avec laquelle on détermine la ventilation alvéolaire. Aussi, l'ensemble des résultats ne permet pas de prévoir la possibilité de l'élimination de faibles pourcentages de solvant sous forme d'autres métabolites ou son évacuation par d'autres voies que celles qui ont été étudiées. De plus, bien que cette étude contribue à la détermination du bilan de l'absorption, du métabolisme et de l'excrétion du 1,1,1-trichloréthane chez l'homme, il est impossible de se prononcer quant à la nature des produits intermédiaires des transformations métaboliques dans l'état actuel des connaissances.

VIII. CONCLUSIONS GENERALES

L'absorption, le métabolisme et l'excrétion du trichloréthylène et du 1,1,1-trichloréthane ont été étudiés sur des sujets humains à des concentrations et à des temps variables, lors d'expositions rigoureusement contrôlées. L'ensemble des résultats obtenus permet de compléter les connaissances concernant le comportement de ces deux substances dans l'organisme et en particulier d'établir leur cinétique d'absorption et d'élimination, ainsi que la répartition quantitative selon les différentes voies d'excrétion.

Les principaux résultats obtenus sont les suivants :

1. Les deux solvants étudiés montrent des comportements différents dans l'organisme. La rétention pulmonaire du trichloréthylène vaut en moyenne 74% et reste constante durant l'exposition. Elle est plus élevée que celle du 1,1,1-trichloréthane qui varie tout au long du gazage. Pour ce solvant, elle est en moyenne de 30%, pour une exposition de 8 h, mais correspond après une demi-heure à environ 42%, après 1 h à 37% et après 4 h à 28%. Cela indique que l'absorption du 1,1,1-trichloréthane varie dans le temps selon la quantité de solvant déjà présente dans l'organisme.

Ces différences peuvent s'expliquer entre autres par le coefficient du partage sang/air du 1,1,1-trichloréthane plus faible (4,35) que celui du trichloréthylène (10,34) de même que par sa plus faible métabolisation certainement due à sa structure chimique plus stable.

Cependant, pour ces deux substances, la rétention pulmonaire n'est pas modifiée par la concentration d'exposition et

est peu influencée par les facteurs individuels.

2. Dès la fin de l'exposition, la concentration alvéolaire diminue rapidement et cela pour les deux solvants. Cependant, l'élimination peut durer plusieurs semaines selon l'importance du gazage. L'analyse des courbes d'élimination indique une bonne corrélation entre leur niveau et le degré de l'exposition, ainsi qu'entre les sujets de même expérience. Dès lors, la détermination des solvants dans l'air expiré apparaît comme une bonne méthode de contrôle de l'exposition, même si les quantités de trichloréthylène sont faibles, celles-là correspondant en moyenne au 8% de celles retenues par les poumons. Par contre, les quantités de 1,1,1-trichloréthane représentent plus du 90% de celles retenues. Ce dernier solvant est donc très peu transformé dans l'organisme et s'élimine essentiellement par voie pulmonaire.

3. L'excrétion urinaire des métabolites principaux, soit l'acide trichloracétique et le trichloréthanol (libre et lié), représente respectivement en moyenne le 17,7% et le 32,7% du trichloréthylène retenu, ainsi que le 1,7% et le 4,7% du 1,1,1-trichloréthane. Elle varie peu d'un individu à l'autre et n'est pas influencée par le degré d'exposition. Pour ces deux solvants, l'élimination du trichloréthanol est rapide alors que celle de l'acide trichloracétique dure plusieurs semaines. De plus, de bonnes corrélations ont été trouvées entre la quantité de solvant retenue et celle des métabolites excrétés. En particulier, les meilleures relations ont été montrées pour les quantités cumulées des deux métabolites éliminés. Il apparaît aussi que le contrôle de l'excrétion urinaire des métabolites peut être utilisée

comme test biologique de l'exposition à ces solvants.

4. En effectuant la comparaison des quantités éliminées par voie pulmonaire, excrétées dans les urines avec celles absorbées par les poumons, on peut remarquer, pour le trichloréthylène, qu'environ 40% du solvant retenu n'apparaît pas dans ce bilan. Cela indique qu'après absorption de trichloréthylène, il se forme d'autres métabolites que ceux étudiés ici, ou que ceux-là seraient éliminés par d'autres voies que l'urine. Par contre, il apparaît que la majeure partie du 1,1,1-trichloréthane s'élimine sans subir de transformation par voie pulmonaire (environ 90%) et qu'une beaucoup plus faible portion (environ 6,4%) s'excrète dans les urines sous forme d'acide trichloracétique et de trichloréthanol. Il ne reste à découvrir que d'autres possibilités mineures pour l'élimination de ce solvant.

5. Enfin, différentes techniques analytiques ont dû être développées pour ce travail, cela en particulier pour le dosage des métabolites. Cette dernière méthode est caractérisée par une grande sensibilité et fiabilité, ainsi que par une haute spécificité. Elle peut être utilisée aussi bien pour des contrôles de routine que pour des études toxicocinétiques.

BIBLIOGRAPHIE

- (1) Criteria for a recommended standard. Occupational exposure to trichlorethylene. US Department of Health, Education and Welfare. Public Health Service. National Institute for Occupational Safety and Health. 1973.
- (2) 1,1,1-Trichlorethane : Development of a biologic standard for the industrial worker by breath analysis. Report NIOSH - MCOV - ENVM - 1,1,1-T-75-4. 1975.
- (3) Chlorinated Hydrocarbon Toxicity. A Monograph. Franklin Inst. Research Labs. US Department of Commerce. National Technical Information Service. PB - 257-185. 5.S. 1976.
- (4) SMITH, G.F. Brit. J. Ind. Med. 23 (4). 249-62. 1966.
- (5) HUFF, J.E. Ind. Med. & Surgery. 40 (8). 25-33. 1971.
- (6) HUBER, F. Zeitschrift für Unfallmed. und Berufskrank. 62 (4). 226-67. 1969.
- (7) BOILLAT, M.A. L'intérêt de la détermination de l'acide trichloracétique dans les urines pour le dépistage des intoxications par le trichloréthylène et le perchloréthylène. Etude de quelques entreprises. Thèse. Faculté de Médecine Sociale et Préventive. Université de Lausanne. 1970.
- (8) BISTER-MIEL, F. Application des méthodes modernes d'évaluation toxicologique à une enquête d'hygiène industrielle concernant la nocivité du trichloréthylène pour l'homme. Thèse. Faculté de Pharmacie de l'Université de Paris. 1965.
- (9) LABORERIE, F.P. La concentration maximale admissible de trichloréthylène dans l'atmosphère des locaux de travail. Thèse. Académie de Paris. Université R. Descartes. Faculté de Médecine de Cochin-Port-Royal. Paris. 1975.
- (10) JONES, G.W. et SCOTT, G.S. Anesthesiology. 4. 441. 1943.
- (11) HARGOSSIAN, N., LIMASSET, J.C. et RICHARD, S. Cahier de notes documentaires. 70, Note No 825-70-73. 1973.
- (12) STUBER, K. Arch. Gewerbepath. Gewerbehyg. 2. 398. 1931.
- (13) RIEGEL, E.R. Industrial Chemistry. Reinhold, London. 1949.

- (14) SPAIN, D.M. Arch. Environm. Hlth. 11. 364. 1965.
- (15) WEITBRECHT, U. Zbl. Arbeitsmed. 15. 138. 1965.
- (16) COMBEY, W. Publ. Hlth Inspector. 73. 706. 1965.
- (17) HEWER, C.L. Proc. Rgy. Soc. Med. 35. 463. 1942.
- (18) HEWER, C.L. et BELFRAGE, D. Lancet. 2. 1290.1938.
- (19) GOLDBLATT, M.W. et GOLDBLATT, J. In Industrial Medicine and Hygiene. vol. 3. Merewether, E. R. A. p. 527. Butterworth, London. 1956.
- (20) WAGNER, F.W.E. Irish J. Med. Sci. 6th ser. p. 717. 1946.
- (21) OSTLERE, G. Brit. Med. J. 1. 195. 1948.
- (22) LANCET. Annotation (1). 187, 379, 476. 1944.
- (23) Extra Pharmacopoeia. 24th Edition. The Pharmaceutical Press, London. p. 649. 1958.
- (24) PLESSNER, W. Berl. Klin. Wschr. 53. 25 et 514. 1916.
- (25) OLJENICK, I. J. Amer. Med. Ass. 91. 1085. 1928.
- (26) RUBINSTEIN, H.S., PAINTER, E. et HARNE, O.G. J. Lab. Clin. Med. 24. 1238. 1939.
- (27) British Pharmaceutical Codex. 1963.
- (28) O'CONNDR, W.A. Brit. Med. J. 12. 451. 1954.
- (29) LANDE, P., DERVILLEE, P. et NUN, C. Arch. Mal. Prof. 2. 454. 1939.
- (30) McCONNEL, G., FERGUSON, D.M. et PEARSON, C. Endeavour. 34. 13-18. 1975.
- (31) HARDIE, D.W.F. Dans Kirk-Othmer Encyclopedia of Chemical Technology. 2nd Edition. Vol. 5. Interscience Publishers. N.Y. 148-170, 183-195 et 195-203. 1964.
- (32) McKINNEY, L.L., UHING E.H., WHITE, J.L. et PICKEN, J.C. J. Agr. Food Chem. 3. 413-19. 1955.
- (33) ADAMS, E.M. Arch. Ind. Hyg. Occup. Med. 4. 469-81. 1951.
- (34) ADAMS, E.M. Arch. Ind. Hyg. Occup. Med. 1. 225-36. 1950.

- (35) KLAASSEN, C.D. et PLAA, G.L. *Biochem. Pharmacol.* 18 (8). 2019-27. 1969.
- (36) KLAASSEN, C.D. et PLAA, G.L. *Toxicol. Appl. Pharmacol.* 10. 119-31. 1967.
- (37) KLAASSEN, C.D. et PLAA, G.L. *Toxicol. Appl. Pharmacol.* 9. (1). 139-51. 1966.
- (38) PLAA, G.L. et LARSON, R.E. *Toxicol. Appl. Pharmacol.* 7. 37-44. 1965.
- (39) GEHRING, P.J. *Toxicol. Appl. Pharmacol.* 13 (3). 287-98. 1968.
- (40) TORKELOSON, T.R. OYEN, F., MCCOLLISTER, D.D. et ROWE, V.K. *Amer. Ind. Hyg. Assoc. J.* 19. 353-362. 1958.
- (41) CARPENTER, C.P.J. *Ind. Hyg. Toxicol.* 19. 323-336. 1937.
- (42) ROWE, V.K., MCCOLLISTER, D.D., SPENCER, H.C., ADAMS, E.M. et IRISH, D.D. *Arch. Ind. Hyg. Occup. Med.* 5. 566-579. 1952.
- (43) MCBIRNEY, R.S. *Arch. Ind. Hyg. Occup. Med.* 10. 130-133. 1954.
- (44) STEWART, R.D., DODD, H.L., GAY, H.H. et ERLEY, D.S. *Arch. Environ. Health.* 20. 64-71. 1970.
- (45) STEWART, R.D., GAY, H.H., SCHAFFER, A.W., ERLEY, D.S. et ROWE, V.K. *Arch. Environ. Health.* 19 (4). 467-472. 1969.
- (46) STEWART, R.D. *Ann. Occup. Hyg.* 11. 71-79. 1968.
- (47) STEWART, R.D. et ANDREWS, J.T. *J. Amer. Med. Assoc.* 195 (11). 904-6. 1966.
- (48) STEWART, R.D. et DODD, H.D. *Amer. Ind. Hyg. Assoc. J.* 25. 439-446. 1964.
- (49) JAMES, W.R.L. *Brit. J. Industr. Med.* 20. 47-49. 1963.
- (50) STODPPS, G.J. et McLAUGHLIN, M. *Amer. Ind. Hyg. Assoc. J.* 28 (1). 43-50. 1967.
- (51) STAHL, C.J., FATTEH, A.V. et DOMINGUEZ, A.M. *J. Forensic Sci.* 14 (3). 393-397. 1969.
- (52) BAERG, R.D. et KIMBERG, D.V. *Ann. Internal Med.* 73 (nov.). 713-720. 1970.
- (53) SALVINI, M., BINASCHI, S. et RIVA, M. *Brit. J. Industr. Med.* 28 (3). 286-292. 1971.

- (54) PATEL, K., JANAKIRANAN, N., JOHNSON, R. et ELMAN, J.B. J.A.M.A. 223. 1510. 1973.
- (55) BAUER, M. et RABNES, S.F. Arch. Derm. 110 (6). 886-890. 1974.
- (56) CORNISH, H.H., LING, B.P. et BARTH, M.L. Am. Ind. Hyg. Assoc. J. 34 (11). 487-492. 1973.
- (57) MACEWEN J.D., KINKEAD, E.R. et HAUN, C.C. Univ. California (Irvine), Toxic Hazards Research Unit Final Rep. (NASA-CR-134323). 1974.
- (58) McNUTT, N.S., MASTER, R.L., McCONNELL, E.E. et MORRIS, F. Us Wright-Patterson AFB, Aerospace Medical Research Labs., Pathology Br., Final Rep. (NASA-CR-134322). 1974.
- (59) KYLIN, B., SUMEGI, I. et YLLNER, S. Acta Pharmacol. Toxicol. 22. 379-385. 1965.
- (60) OORNETTE, W.H.L. et JONES, J.P. Anesth. Analg. 39 (3). 249-253. 1960.
- (61) PRENOERGAST, R.A., JONES, R.A., JENKINS, L.O. et SIEGEL, J. Toxicol. Appl. Pharmacol. 10 (2). 270-289. 1967.
- (62) KRANTZ, J.C., PARK, C.S. et LING, J.S. Anesthesiology. 20. 635-640. 1959.
- (63) SCHWETZ, B.A., LEONG, B.K.J. et GEHRING, P.J. Toxicol. Appl. Pharmacol. 32. 84-96. 1975.
- (64) National Cancer Institute. Carcinogenesis bioassay of trichloroethylene. OHEW Publication No (NIH). 76-B02. (US Department of Health, Education and Welfare). 1976.
- (65) SELTZER, R.J. Chemical Engineering. P. 41-3 du 19 mai 1975.
- (66) Chemical Engineering News. 53 (18). 6. 1975.
- (67) VAN DUUREN, B.L. et BAUERGREE, S. Cancer Research. 36. 2419-22. 1976.
- (68) CARLSON, G.P. Life Sci. 13. 67-73. 1973.
- (69) FULLER, G.C., OLSHAN, A., PURI, S.K., et LAL, H. J. Pharmacol. Exp. Ther. 175 (2). 311-317. 1970.
- (70) BARTONICEK, V. Arch. Int. Pharmacodyn. 144. 69-85. 1963.
- (71) SBERTOLI, C. et BRAMBILLA, G. Med. Lavoro. 53 (5). 353-8. 1962.
- (72) LOB, M. Med. Lavoro. 51. 587-92. 1960.

- (73) BARDODEJ, Z., KRIVUCOVA, M. et POKORNY, F. *Prac. Lek.* 7. 263-7. 1955.
- (74) CORNISH, H.H. et AOEUFIN, J. *Am. Ind. Hyg. Ass. J.* 27. 57-61. 1966.
- (75) TORRES MEDINA, J.M. *Med. Y Segur. Trab.* 13. 61-8. 1970.
- (76) FERGUSON, R. et VERNON, O. *Arch. Environ. Health.* 20. 462. 1970.
- (77) STEWART, R.O., HAKE, C.L. et PETERSON, J.E. *Arch. Environ. Health.* 29. 1-5. 1974.
- (78) FREEMANN, J. et SCHULMAN, M.R., *Fed. Proc.* 29. 275. 1970.
- (79) SELLERS, E.M., LANG, M., KOCH-WESER, J., LEBLANC, E. et KALANT, H. *Clin. Pharmacol. & Ther.* 13 (1). 37-58. 1972.
- (80) CABANA, B.E. et GESSNER, P.K. *J. of Pharmacol. & Exp. Ther.* 174 (2). 247-75. 1970.
- (81) GESSNER, P.K. et CABANA, B.E. *J. of Pharmacol. & Exp. Ther.* 156 (3). 602-5. 1967.
- (82) KAPLAN, H.L., JAIN, N.C. et FORNEY, R.B. *J. of Forensic Sci.* 12 (3). 295-304. 1967.
- (83) BARODOEJ, Z. *Ceskoslov. farm.* 14. 47B-B1. 1965.
- (84) BARRETT, H.M. et JOHNSTON, J.H. *J. Biol. Chem.* 127. 765-770. 1939.
- (85) BARRETT, H.M., CUNNINGHAM, J.G. et JOHNSTON, J.H. *J. Ind. Hyg. Toxicol.* 21. 479-490. 1939.
- (86) POWELL, J.F. *Brit. J. Ind. Med.* 2. 142-5. 1945.
- (87) BUTLER, T.C. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 97. 84-92. 1949.
- (88) SOUCEK, B. et VLACHOVA, O. *Brit. J. Ind. Med.* 17. 60-64. 1960.
- (89) COLE, W.J., MITCHELL, R.G. et SALAMONS, R.F. *J. Pharm. & Pharmacol.* 27 (3). 167-171. 1974.
- (90) BONSE, G., URBAN, T., REICHERT, O. et HENSCHLER, O. *Biochemical Pharmacology.* 24. 1829-34. 1975.
- (91) AHLMARK, A. et FORSSMAN, S. *Arch. Ind. Hyg. Occup. Med.* 3. 386-98. 1951.
- (92) BARTONICEK, V. *Brit. J. Ind. Med.* 19. 134-41. 1962.

- (93) BARDOOJ, Z. et VYSKOCIL, J. Arch. Ind. Health. 13. 581-92. 1956.
- (94) KYLIN, B., AXELL, K., SAMUEL, H.E. et LINDBORG, A. Arch. Environ. Health. 15. 48-52. 1967.
- (95) FRANT, R. et WESTENDORP, J. Arch. Ind. Hyg. Occup. Med. 1. 308-18. 1950.
- (96) FRIBERG, L., KYLIN, B. et NYSTROM, A. Acta Pharmacol. Toxicol. 9. 303-12. 1952.
- (97) OGATA, M., TAKATSUKA, Y. et TOMOKUNI, K. Brit. J. Ind. Med. 28. 386-91. 1971.
- (98) ANDERSSON, A. Acta Med. Scand. (Suppl. 323). 157. 7-220. 1957.
- (99) GRANDJEAN, E., MUNCHINGER, R., TURRIAN V., HAAS, R., KNOEPFER, H.K. et ROSENMUND, H. Brit. J. Ind. Med. 12. 131-42. 1955.
- (100) IKEDA, M., DHTSUJI, H., IMAMURA, T. et KOMOIKE, Y. Brit. J. Ind. Med. 29. 328-33. 1972.
- (101) STEWART, R.D., GAY, H.H., ERLEY, S., HAKE, C.L. et PETERSON, J.E. Am. Ind. Hyg. Assoc. J. 23. 167-70. 1962.
- (102) KIMMERLE, G. et EBEN, A. Arch. Toxikol. 30. 127-38. 1973.
- (103) MULLER, G., SPASSOVSKI, M. et HENSCHLER, O. Arch. Toxikol. 32. 283-295. 1974.
- (104) MULLER, G., SPASSOVSKI, M. et HENSCHLER, D. Arch. Toxikol. 29 (4). 335-340. 1972.
- (105) MULLER, G., SPASSOVSKI, M. et HENSCHLER, D. Arch. Toxikol. 33. 173-89. 1975.
- (106) DWENS, A.H. et MARSHALL, E.K. Bull. Johns Hopkins Hosp. 97. 320-26. 1955.
- (107) MARSHALL, E.K. et DWENS, A.H. Bull. Johns Hopkins Hosp. 94. 1-18. 1954.
- (108) NOMYAMA, K. Int. Arch. Arbeitsmed. 27. 281-92. 1971.
- (109) NOMYAMA, K. Int. Arch. Arbeitsmed. 28. 37-48. 1971.
- (110) NOMYAMA, K. et NOMYAMA, H. Int. Arch. Arbeitsmed. 32. 75-91. 1974.
- (111) PFAFFLI, P. et BACKMAN, A.L. Work Environ. Health. 9 (3). 140-144. 1972.

- (112) VESTERBERG, O. et ASTRAND, I. J. Occup. Med. 18. 224-6. 1976.
- (113) STEWART, R.D. J. Amer. Med. Assoc. 215 (11). 1789-1792. 1971.
- (114) ÅSTRAND, I., KILBOM, A., WAHLBERG, I. et OVRUM, P. Work Environ. Health. 10. 69-81. 1973.
- (115) Biological standards for the industrial worker by breath analysis: Trichloroethylene. Us Department of Health, Education and Welfare. NIOSH. 1974.
- (116) MORGAN, A., BLACK, A. et BELCHER, O.R. Ann. Occup. Hyg. 15 (2-4). 273-283. 1972.
- (117) MORGAN, A., BLACK, A. et BELCHER, O.R. Ann. Occup. Hyg. 13 (4). 219-233. 1970.
- (118) GAZZANIGA, B.G. Boll. Soc. Ital. Biol. Sper. 45 (2). 97-9. 1969.
- (119) BOETTNER, E.A. et MURANKO, H.J. Amer. Ind. Hyg. Assoc. J. 30 (5). 437-442. 1969.
- (120) HAKE, C.L., WAGGNER, T.B., ROBERTSON, O.N. et ROWE, V.K. Arch. Environ. Health. 1. 101. 1960.
- (121) TADA, O., NAKAAKI, K. et FUKABORI, S. Rodo Kagaku. 44 (9). 500-516. 1968.
- (122) TADA, O. J. Sci. Labour Pt. 2 45 (12). 757-765. 1969.
- (123) SEKI, Y., URASHIMA, Y., AIKAWA, H., MATSUMURA, H., ICHIKAWA, Y., HIRATSUKA, F., YOSHIOKA, Y., SHIMBO, S. et IKEDA, M. Int. Arch. für Arbeitsmed. 34 (1). 39-49. 1975.
- (124) NOMYAMA, K. et NOMYAMA, H. Int. Arch. Occup. Environ. Health. 39. 237-48. 1977.
- (125) MONSTER, A.C. et BOERSMA, G. Int. Arch. Occup. Environ. Health. 35. 155-63. 1975.
- (126) MONSTER, A.C., BOERSMA, G. et DUBA, W.C. Int. Arch. Occup. Environ. Health. 38. 87-102. 1976.
- (127) FERNANDEZ, J.G., HUMBERT, B.E., DROZ, P.O. et CAPEROS, J.R. Arch. Mal. Prof. 36 (7-8). 397-407. 1975.
- (128) DROZ, P.O. Contribution à la recherche d'indices biologiques d'exposition aux solvants. Détermination de leurs coefficients de partage et étude de leur comportement dans l'organisme à l'aide de modèles de simulation. Thèse. Faculté des Sciences. Univ. de Neuchâtel. 1978.

- (129) LEIBMANN, K.C. *Anesthesiology*. 29. 1066-7. 1968.
- (130) LEIBMANN, K.C. *Mol. Pharmacol.* 1. 239-54. 1965.
- (131) FRIEDMANN, P.J. et COOPER, J.R. *J. Pharmacol. Exp. Therap.* 129. 373-6. 1959.
- (132) COOPER, J.R. et FRIEDMANN, P.J. *Biochem. Pharmacol.* 1. 76-82. 1958.
- (133) GARRETT, E.R. et LAMBERT, H.J. *J. of Pharm. Sc.* 62. 550-72. 1973.
- (134) KELLEY, J.M. *Int. Clin. Anesthesiol.* 12. 85-92. 1974.
- (135) RANN, H. et OTIS, A.B. *J. Appl. Physiol.* 1. 717-24. 1949.
- (136) CAPEROS, J.R. Etude expérimentale sur des sujets humains de l'absorption, du métabolisme et de l'élimination du styrène du m-xylène et du toluène. Thèse. Faculté des Sciences. Université de Neuchâtel. 1978.
- (137) FORTUIN, J.M.H. *Anal. Chimica Acta.* 15. 521-33. 1956.
- (138) BREIMER, O.D., KETELAARS, H.C.J. et VAN ROSSUM, J.M. *J. Chromatography.* 88. 55-63. 1974.
- (139) BUCHET, J.P., LAUWERY, R. et ROELS, R. *Arch. Mal. Prof.* 35. 395-402. 1974.
- (140) ERHNER, S., BALMER, K. et THORSELL, W. *Amer. Industr. Hyg. Ass. J.* 34. 93-6. 1973.
- (141) HERBOLSHEIMER, R. et FUNK, L. *Arch. Toxicol.* 32. 209-15. 1974.
- (142) KIMMERLE, G. et EBEN, A. *Arch. Toxikol.* 30. 115-26. 1973.
- (143) SEDIVEC, V. et FLEK, J. *Prac. Lek.* 7. 301-5. 1969.
- (144) SETO, T.A. et SCHULTZE, M.O. *Anal. Chem.* 28. 1625-29. 1956.
- (145) TANAKA, S. et IKEDA, M. *Brit. J. Industr. Med.* 25. 214-9. 1968.
- (146) GARRETT, E.R. et LAMBERT, H.J. *J. Pharm. Sci.* 62. 550-72. 1973.
- (147) HUMBERT, B.E. et FERNANDEZ, J.G. *Int. Arch. Occup. Environ. Health.* 36. 235-41. 1976.
- (148) SZAKODWSKI, D., SCHALLER, K.H., ESSING, H.G. et LEHNERT, G. *Z. Klin. Chem. u. Klin. Biochem.* 9. 36-8. 1971.

- (149) LOWRY, K.L. J. Occup. Med. 16 (2). 98-101. 1974.
- (150) POLONOVSKI, M. Biochimie Médicale. Fascicule III. p. 186. 1971. Masson et Cie.
- (151) KINGSLEY, G.R. et SCHAFFERT, R.R. Creatinine in Standards Methods of Clinical Chemistry. M. Reiner. 1. 55-9. Academic Press New York. 1953.
- (152) FERNANDEZ, J.G., GUBERAN, E. et CAPEROS, J. Am. Ind. Hyg. Assoc. J. 37. 143-9. 1976.
- (153) PERL, W.A. method for curve-fitting by exponential functions. Int. J. Appl. Rad. Isotopes. 8. 211-22. 1960.
- (154) LAUMERYS, R.R. Précis de toxicologie industrielle et des intoxications professionnelles. Editions Duculot. 1972.
- (155) BOLT, H.M., BUCHTER, A., WOLOWSKI, L., GIL, D.L. et BOLT, W. Int. Arch. Occup. Environ. Health. 39. 103-111. 1977.