



Association pour le Développement, l'Etude et le Conseil en Toxicologie
120, rue Quintin - 33000 BORDEAUX
Téléphone: (+33) -05.56.84.87.20 - Fax: (+33) - 05.56.84.87.19
e-mail : d.ribera@lptc.u-bordeaux.fr

A l'attention de
Monsieur LAPRIE
Société ISOS

Expertise toxico-réglementaire
des produits ALCAL[®]

Bordeaux, le 11 décembre 2001

Dr Daniel RIBERA
(PhD, HDR, Eurotox)



Association pour le Développement, l'Etude et le Conseil en Toxicologie
120, rue Quintin - 33000 BORDEAUX
Téléphone: (+33) -05.56.84.87.20 - Fax: (+33) - 05.56.84.87.19
e-mail : d.ribera@lptc.u-bordeaux.fr

Dr Daniel RIBERA (PhD, HDR, Eurotox)
Bordeaux, le 11 décembre 2001

A l'attention de Monsieur LAPRIE
Société ISOS

Expertise toxico-réglementaire des produits ALCAL[®]

Résumé

L'utilisation du système ISOS[®] peut conduire en situation accidentelle à une exposition par pratiquement toutes les voies possibles aux produits ALCAL[®].

Les informations toxicologiques résumées dans ce rapport, indiquent :

- ✓ L'absence de dangers lors d'expositions aiguës,
- ✓ L'absence de dangers à long terme pour des administrations accidentelles que ce soit par inhalation, par contact cutané ou par voie alimentaire.
- ✓ L'absence de dangers génotoxiques pour les produits ne contenant pas ou peu de composés aromatiques polycycliques
- ✓ L'absence de dangers tératogène ou pour la reproduction.

Le seul effet clairement identifié est le potentiel irritant. Ce potentiel irritant est faible mais il concerne les muqueuses pulmonaire et œsophagienne, les yeux et la peau.

En conclusion, nous pouvons présumer que l'exposition accidentelle à de l'ALCAL[®] ne présente pas de risque pour la santé publique. Les seules manifestations possibles sont des phénomènes d'irritation faibles pour les produits ALCAL[®] +4°C et ALCAL[®] +22°C et plus sévères pour la préparation ALCAL[®] -30°C.

Sommaire

Résumé.....	1
Sommaire.....	2
1 Authentification.....	3
2 Objectifs.....	4
3 Préambule :.....	5
4 Définition des produits.....	6
5 Absorption - Métabolisme.....	7
6 Toxicité aiguë.....	8
7 Irritation et sensibilisation.....	9
8 Toxicité sub-aiguë et sub-chronique.....	10
8.1 Voie cutanée.....	10
8.2 Voie orale.....	11
9 Toxicité chronique et Cancérogénicité.....	13
9.1 Voie cutanée.....	13
9.2 Voie orale.....	14
9.3 Autres voies d'exposition.....	15
10 Génotoxicité.....	16
11 Toxicité pour la reproduction et Tératogenité.....	17
12 Toxicité pour l'Homme.....	18
13 Bilan : résumé des dangers toxicologiques :.....	20
14 Conclusion : Caractérisation du risque.....	22
15 Statut réglementaire :.....	23
16 Bibliographie.....	24
17 Liste des annexes.....	26
18 Liste des bases de données interrogées.....	28

1 Authentification

L'étude faisant l'objet de ce rapport a été menée à la requête de la société ISOS représentée par Monsieur Laprie.

Je soussigné, certifie que toutes les observations et les données numériques consignées dans ce rapport sont un reflet exact des publications et documents consultés.

Fait à Bordeaux en 2 exemplaires originaux

Le 11 décembre 2001

Dr Daniel Ribera
Toxicologue
PhD, HDR,
Eurotox registred Toxicologist

2 Objectifs

La Société ISOS souhaite commercialiser et faire homologuer leur procédé destiné à l'emballage et au maintien en température des produits sanguins qui sont eux-mêmes emballés.

Ce dispositif est constitué de deux éléments brevetés ISOS® et ALCAL®. Il consiste en un caisson en polypropylène associé à des sacoches étanches en élastomère où prennent place le système réfrigérant et les produits sanguins. Les systèmes réfrigérants sont constitués de poches scellées remplies avec le produit ALCAL® (Cf fiche technique).

En situation normale, ni le patient ni le sang transporté ne sont au contact direct avec ISOS® ou ALCAL®. De plus, le procédé de suspension des sacoches est une garantie supplémentaire pour éviter les accidents liés aux chocs.

Selon la législation sur les produits pharmaceutiques, ces produits seraient considérés comme des conditionnements extérieurs (anciennement conditionnements secondaires). Les règles d'évaluation de ces conditionnements extérieurs sont donc beaucoup moins strictes voire absentes.

Cependant, la Société ISOS a souhaité réaliser une analyse des risques afin de lever tous doutes quant aux dangers potentiels liés à l'utilisation de ces produits.

En effet, en situation accidentelle, la manipulation du dispositif pourrait aboutir au cisaillement ou à la rupture des poches contenant l'ALCAL®. Ces incidents conduisent à un dépôt de l'ALCAL® sur les poches de produits sanguins et donc à une possible inhalation des composés volatiles ou à un contact cutané par les personnes assurant la manutention.

Les procédures de réduction des risques mises en place recommandent le rejet des produits sanguins sur lesquels de l'ALCAL® se serait déposé. Les risques d'exposition des patients sont donc nuls ou tout au moins très limités.

Toutefois, nous avons choisi d'évaluer les dangers toxicologiques liés à l'inhalation, au contact ou à l'ingestion si le manutentionnaire exposé se suçait les doigts. De plus, le procédé ISOS® étant destiné au transport de produits sanguins, le non-respect des procédures de rejet en cas d'accident pourrait exposer des patients par voie intraveineuse.

3 Préambule :

Le système ISOS® est décliné en 3 produits qui diffèrent selon la nature de l'ALCAL® utilisé. Ces produits ALCAL® sont des mélanges d'alcane aliphatiques qui présentent des propriétés physiques différentes :

ALCAL® +4°C	mélange de C12 à C16
ALCAL® +22°C	mélange de C17 à C21
ALCAL® -30°C	mélange de C10 à C12

Les recherches bibliographiques que nous avons effectuées montrent que ces alcanes sont présents dans les dérivés du pétrole. Toutefois, si l'on excepte les formes halogénées et aromatiques présentes dans les pétroles ou leurs dérivés, les autres composés pris isolément (dont les alcanes aliphatiques) n'ont généralement pas fait l'objet d'évaluation spécifiques.

Les rares données collectées concernent des gaz comme le méthane (C1), l'éthane (C2), le propane (C3), le butane (C4), le pentane (C5), l'hexane (C6), l'heptane (C7) ou l'octane (C8). En effet, ces gaz sont utilisés en tant que carburant et possèdent des propriétés de volatilité et d'explosivité qui font qu'ils sont très sévèrement contrôlés.

Cette absence d'évaluation spécifique a pour conséquence directe que la plupart des fiches de données de sécurité sont élaborées par analogie aux pétroles. Compte tenu des effets délétères bien caractérisés des pétroles, ceci introduit une suspicion sur les alcanes qui, comme vous pourrez le constater ci-dessous, n'est à mon sens pas justifiée.

En effet, d'autres produits issus du pétrole sont très largement utilisés en industries agro-alimentaire, pharmaceutique ou cosmétique : ce sont les huiles minérales, les cires et les vaselines.

Les huiles minérales sont des mélanges d'hydrocarbures paraffiniques saturés (linéaires et branchés) et d'hydrocarbures naphthéniques.

Les cires de paraffine sont des mélanges d'alcane saturés linéaires, branchés et cycliques.

Les cires microcristallines contiennent des proportions plus élevées d'alcane branchés et cycliques.

Ces produits sont obtenus selon différents procédés.

Nous pouvons considérer que ces produits sont constitués pour partie avec de l'ALCAL® et que l'ALCAL® a donc été évalué en même temps que les autres constituants de ces produits. Dans ce contexte, l'analyse des risques présentée ici portera sur les essais spécifiques à chacun des constituants de l'ALCAL® complétés, par analogie, aux données toxicologiques sur les cires, les huiles minérales et les vaselines.

4 Définition des produits

Le produit ALCAL® +4°C est fabriqué par la société REPSOL sous la dénomination commerciale REDESAR N-C14. Nous ne disposons pas d'informations écrites sur la composition exacte de ce produit. Selon REPSOL, il serait constitué en majeure partie par de n-tétradécane, les résidus étant du n-dodécane, du n-tridécanne, du n-pentadécane et du n-hexadécane.

Le produit ALCAL® +22°C est fabriqué par la société ACROS Organics sous la dénomination commerciale Normal Heptadécane, 99%. Nous ne disposons pas d'informations écrites sur la composition exacte de ce produit. Selon ACROS Organics, il serait constitué en majeure partie par de n-heptadécane, les résidus étant du n-octadécane, du n-nonadécane, du n-icosane et du n-heneicosane.

Le produit ALCAL® -30°C est fabriqué par la société CONDEA Augusta S .P .A. sous la dénomination commerciale LINPAR 10. Nous ne disposons pas d'informations écrites sur la composition exacte de ce produit. Selon CONDEA Augusta, il serait constitué en majeure partie par de n-décane, les résidus étant du n-undécane et du n-dodécane.

A la date de cette expertise, nous avons demandé aux différents fournisseurs qu'ils nous garantissent la composition de leurs produits et plus spécialement l'absence de composés aromatiques polycycliques.

Afin de justifier notre démarche par analogie de composition, les principales informations concernant les produits qui font l'objet de données toxicologiques sont présentées dans le tableau 1.

Tableau 1 : principales caractéristiques des composants de l'ALCAL® et des produits « analogues »

Produit	Point de fusion (°C)	Viscosité à 100 °C	Pureté (% m/m)	Nombre de carbones
n-dodécane	-25.5	<32 SUS	95-99	C12
n-tridécanne	-5.3	33.8 SUS	95-99	C13
n-tétradécane	5.9	35.4 SUS	95-99	C14
n-pentadécane	9.9	37.0 SUS	ND	C15
n-hexadécane	18.1	ND	ND	C16
Cires brutes	43-63	3-30 mm ² /s	2-30	C12-C85
Cire de paraffine	43-68	3-6 mm ² /s	<1.5	C12-C60
Cire micro-cristalline	60-95	10-30 mm ² /s	<5	C23-C85
Huiles minérales blanche légères	ND	ND	ND	> C12
Vaselines	36-60	3-30 mm ² /s	>10	C12-C85

SUS = Saybold Universal Viscosity

1 mm²/s = 1 centistoke

ND : non disponible

5 Absorption - Métabolisme

L'étude de Nash et al. (1996) présente des données sur l'absorption par voie orale ou cutanée des huiles minérales. Il apparaît qu'environ 1.5% de la dose ingérée est absorbée. Par voie cutanée, l'absorption n'est pas supérieure à 1%. De plus, les espèces ramifiées ou aromatiques sont plus facilement absorbées que les chaînes droites.

Les données collectées par Nash et al. (1996) indiquent qu'une fois absorbés les huiles minérales se répartissent entre le foie, la rate et le ganglion lymphatique mésentérique où ils sont oxydés en composés pouvant être incorporés dans les phospholipides ou les triglycérides.

Le métabolisme serait d'autant plus rapide que la chaîne alkyle est courte.

Les alcanes sont métabolisés par le système à cytochrome P-450 en acide gras ou alcools correspondants chez les procaryotes (HSDB 2000).

De ce fait, ce sont des composés facilement biodégradables.

6 Toxicité aiguë

Les données disponibles de toxicité aiguë sont résumées dans le tableau 2. Ces résultats indiquent que la toxicité aiguë de ces composés est faible voir nulle.

Tableau 2 : résumé des données de toxicité aiguë

Produit/voie d'exposition	DL50/CL50
Voie orale (chez le rat)	
Cire de paraffine	> 3750 mg/kg
Cire micro-cristalline	> 5000 mg/kg
Voie cutanée (chez le lapin)	
Cire de paraffine – vaselines (50/50)	> 4 ml/kg
Inhalation	
n-decane	Souris : 72300 mg/m ³ /2h
	Narcotique par inhalation
n-dodecane	Narcotique par inhalation
Administration intra veineuse	
n-tridecane	1161 mg/mg souris
n-pentadecane	3494 mg/kg souris

7 Irritation et sensibilisation

n-decane

Irritant pour la peau, les yeux, les muqueuses, les voies respiratoires et le tractus digestif

n-undecane

Données non disponibles

n-dodecane

Irritant par inhalation

n-tridecane

Données non disponibles

n-tetradecane

Données non disponibles

n-pentadecane

Données non disponibles

n-hexadecane

Données non disponibles

n-heptadecane

Données non disponibles

n-octadecane

Données non disponibles

n-nonadecane

Données non disponibles

n-icosane

Données non disponibles

n-heneicosane

Données non disponibles

Cires brutes

Données non disponibles

Cires de paraffines et micro-cristalline.

La cire de paraffine n'est pas irritante pour la peau chez le lapin. En mélange avec de la vaseline (50%), la cire de paraffine est peu irritante pour la peau chez le lapin. La cire micro-cristalline est faiblement irritante pour la peau.

Les études d'irritation oculaire montrent que la cire de paraffine seule ou en mélange avec de la vaseline (50%) et la cire micro-cristalline sont peu irritantes.

Vaselines

Pas d'informations disponibles.

Huiles minérales

Faible irritant pour la peau.

8 Toxicité sub-aiguë et sub-chronique

8.1 Voie cutanée

n-decane

Données non disponibles

n-undecane

Données non disponibles

n-dodecane

Données non disponibles

n-tridecane

Données non disponibles

n-tetradecane

Données non disponibles

n-pentadecane

Données non disponibles

n-hexadecane

Données non disponibles

n-heptadecane

Données non disponibles

n-octadecane

Données non disponibles

n-nonadecane

Données non disponibles

n-icosane

Données non disponibles

n-heneicosane

Données non disponibles

Cires brutes

Données non disponibles

Cires de paraffines et micro-cristalline.

Les seules données disponibles concernent l'administration à des rats femelles d'un fard à paupière contenant 8% de cire de paraffine, 5 jours par semaine pendant 13 semaines. Aucun effet délétère n'a été enregistré.

Vaselines

Pas d'informations disponibles.

Huiles minérales

Le NTP en 1992, a réalisé deux études sub-chroniques chez le rat et la souris pendant 91 jours. L'application cutanée d'huile minérale a induit une augmentation du poids du foie et du rein chez le rat et du foie chez la souris sans modification histopathologique. Le seul effet notable est un mécanisme d'irritation chez la souris.

8.2 Voie orale

n-decane

Données non disponibles

n-undecane

Données non disponibles

n-dodecane

Données non disponibles

n-tridecane

Données non disponibles

n-tetradecane

Données non disponibles

n-pentadecane

Données non disponibles

n-hexadecane

Données non disponibles

n-heptadecane

Données non disponibles

n-octadecane

Données non disponibles

n-nonadecane

Données non disponibles

n-icosane

Données non disponibles

n-heneicosane

Données non disponibles

Cires brutes

Données non disponibles

Cires de paraffines et micro-cristalline.

3 études à 90 jours ont été réalisées (Bibra, 1992, 1993 ; API, 1999). Le produit a été administré dans l'aliment à la concentration maximale de 2%. Différentes qualités de cires ont été évaluées.

Aucun signe clinique n'a été enregistré. Les cires de haut poids moléculaire n'ont entraîné aucune modification dose-dépendante des paramètres hématologiques, de la chimie sanguine ou urinaire. Aucune atteinte histopathologique n'a été mise en évidence.

Les essais sur les cires de faible poids moléculaire ont mis en évidence des effets anatomopathologiques plus marqués chez les femelles. Ces effets consistent principalement en une augmentation du poids relatif du foie, des reins et de la rate ainsi que d'atteinte cardiaque de la valve mitrale. Ces effets s'accompagnent de modifications histopathologiques et de la chimie sanguine.

Toutefois, ces effets semblent réversibles. De plus, il ressort que l'amplitude de ces effets est fonction de l'espèce. Par exemple l'espèce Sprague Dawley testée dans l'étude API, 1999, n'a pas développé d'atteintes cardiaques.

Vaselines

Pas d'informations disponibles.

Huiles minérales

Smith et al. (1995) rapportent des résultats d'études sur 90 jours où des chiens et des rats ont reçu par voie alimentaire des huiles minérales blanches aux doses de 300 et 1500 mg/kg.

Aucun effet toxicologique n'a été identifié. Dans une autre étude, des rats de la souche Fisher 344 ont reçu par voie alimentaire différentes qualités d'huiles minérales blanches à des doses comprises entre 20 et 20000 mg/kg. Des effets ont été observés aux niveaux du foie et des ganglions lymphoïdes. Ces effets sont principalement une augmentation du poids relatif de l'organe, des altérations microscopiques d'ordre inflammatoire et une accumulation de la substance testée.

La gravité des effets est inversement proportionnelle à la viscosité de l'huile minérale testée.

9 Toxicité chronique et Cancérogénicité

9.1 Voie cutanée

n-decane

Dose sans effet chez la souris : 25 g/kg/52 semaines

n-undecane

Données non disponibles

n-dodecane

Dose sans effet chez la souris : 11 g/kg/22 semaines

n-tridecane

Données non disponibles

n-tetradecane

Données non disponibles

n-pentadecane

Données non disponibles

n-hexadecane

Données non disponibles

n-heptadecane

Données non disponibles

n-octadecane

Données non disponibles

n-nonadecane

Données non disponibles

n-icosane

Données non disponibles

n-heneicosane

Données non disponibles

Cires brutes

Trois publications sur les effets à long terme de ce produit sont disponibles. La plus récente (Kane et al. 1984) montre que chez la souris, appliqué à la dose de 25 mg, deux fois par semaine pendant 80 semaines, le produit n'est pas tumorigène.

Deux études anciennes (Smith et al. 1951 ; Dietz et al. 1952) réalisées sur différentes qualités de cires chez la souris ont mis en évidence un potentiel tumorigène limité pour ces produits. Toutefois, les substances testées étaient peu ou pas caractérisées chimiquement. Les seules informations disponibles montrent que pour 8 des cires testées, la concentration en huiles minérales aromatiques était comprise entre 12 et 29%. Le pouvoir tumorigène de cette fraction est bien documenté. Les effets observés pourraient donc être seulement dus à la présence de ces huiles minérales aromatiques.

Cires de paraffines et micro-cristalline.

Shubick et al (1962) ont testé 36 cires lors d'une étude sur la durée de la vie chez des souris et des lapins. Cette étude n'a pas permis de mettre en évidence d'effet tumorigène.

Vaselines

Deux études chez la souris n'ont pas permis de mettre en évidence d'effets cancérogènes par application topique de vaselines.

Huiles minérales

Selon le Concawe (1997), Les produits fortement raffinés qui ne contiennent pas ou peu de composés aromatiques polycycliques, ne sont pas cancérigènes par administration topique. La revue réalisée par Nash et al. (1996) confirme l'absence d'effets à long terme liés à l'application topique d'huiles minérales blanches.

9.2 Voie orale

n-decane

Données non disponibles

n-undecane

Données non disponibles

n-dodecane

Données non disponibles

n-tridecane

Données non disponibles

n-tetradecane

Données non disponibles

n-pentadecane

Données non disponibles

n-hexadecane

Données non disponibles

n-heptadecane

Données non disponibles

n-octadecane

Données non disponibles

n-nonadecane

Données non disponibles

n-icosane

Données non disponibles

n-heneicosane

Données non disponibles

Cires brutes

Aucune étude n'est disponible.

Cires de paraffines et micro-cristalline.

Shubick et al (1962) rapportent une étude sur 5 cires chez le rat recevant pendant 2 ans 10% de cires dans l'alimentation (environ 5 g/kg/jour). Aucun effet toxicologique n'a été enregistré concernant la survie, la croissance pondérale, des modification anatomo-pathologiques ou histologiques à l'autopsie. Les produits ne sont donc pas considérés comme tumorigènes.

Vaselines

Oser et al (1965) rapportent une étude sur 6 vaselines de différentes qualité chez le rat recevant pendant 2 ans 5% de vaseline dans l'alimentation (environ 2.5 g/kg/jour). Aucun effet toxicologique n'a été enregistré.

Huiles minérales

Aucune information disponible.

9.3 Autres voies d'exposition

n-decane

Données non disponibles

n-undecane

Données non disponibles

n-dodecane

Données non disponibles

n-tridecane

Données non disponibles

n-tetradecane

Données non disponibles

n-pentadecane

Données non disponibles

n-hexadecane

Données non disponibles

n-heptadecane

Données non disponibles

n-octadecane

Données non disponibles

n-nonadecane

Données non disponibles

n-icosane

Données non disponibles

n-heneicosane

Données non disponibles

Cires brutes

Données non disponibles

Cires de paraffines et micro-cristalline.

L'implantation sous cutanée de différentes cires chez des souris pendant la durée de la vie a montré un développement de tumeurs au niveau de l'implant. Toutefois, lorsque la cire est administrée sous forme de poudre cet effet tumorigène n'est pas observé. Selon Oppenheimer et al. (1961) cette réponse tumorigène serait liée à un processus physique et non à une toxicité chimique.

Vaselines

Au cours de l'étude de Oser et al (1965), des souris ont reçu par administration sous cutanée 100mg en injection unique de 6 vaselines de différente qualité. Au bout de 18 mois, aucun effet tumorigène n'a été identifié. Toutefois, des effets inflammatoire chronique ont été reportés.

Huiles minérales

Par inhalation, et notamment chez les travailleurs exposés, on note une accumulation des huiles dans les poumons lors d'expositions chroniques à des concentration élevées d'environ 100 mg/m³.

L'IARC (1984) a constaté que (1) l'administration sous-cutanée d'huile minérale n'induit pas d'effet tumorigène et (2) par voie intrapéritonéale, les huiles minérales peuvent induire des tumeur des cellules plasmatiques mais que ceci n'est pas recevable dans l'évaluation des dangers.

10 Génotoxicité

n-decane

Données non disponibles

n-undecane

Données non disponibles

n-dodecane

Données non disponibles

n-tridecane

Données non disponibles

n-tetradecane

Données non disponibles

n-pentadecane

Données non disponibles

n-hexadecane

Données non disponibles

n-heptadecane

Données non disponibles

n-octadecane

Données non disponibles

n-nonadecane

Données non disponibles

n-icosane

Données non disponibles

n-heneicosane

Données non disponibles

Cires brutes

Pas d'informations disponibles.

Cires de paraffines et micro-cristalline.

Pas d'informations disponibles.

Vaselines

Pas d'informations disponibles.

Huiles minérales

Le potentiel mutagène des huiles minérales est inversement proportionnel à leur degré de pureté. Les huiles fortement raffinées ne sont pas mutagènes dans les condition du test d'Ames (Blackburnet al. 1984 ; McKee and Przygoda 1987). Le taux de mutation est directement lié à la présence de composés aromatiques polycycliques (Roy et al. 1988).

11 Toxicité pour la reproduction et Tératogenité

n-decane

Données non disponibles

n-undecane

Données non disponibles

n-dodecane

Données non disponibles

n-tridecane

Données non disponibles

n-tetradecane

Données non disponibles

n-pentadecane

Données non disponibles

n-hexadecane

Données non disponibles

n-heptadecane

Données non disponibles

n-octadecane

Données non disponibles

n-nonadecane

Données non disponibles

n-icosane

Données non disponibles

n-heneicosane

Données non disponibles

Cires brutes

Pas d'informations disponibles.

Cires de paraffines et micro-cristalline.

Pas d'informations disponibles.

Vaselines

Pas d'informations disponibles.

Huiles minérales

Les huiles minérales fortement raffinées ne présente ni de potentiel tératogène ni de toxicité sur la reproduction par administration orale (McKee et al., 1987 a et b).

12 Toxicité pour l'Homme

n-decane

Données non disponibles

n-undecane

Données non disponibles

n-decane

A forte dose, c'est un narcotique.

Excepté les effets irritants, aucun autre danger n'a été mis en évidence.

n-undecane

Données non disponibles

n-dodecane

Données non disponibles

n-tridecane

Données non disponibles

n-tetradecane

Données non disponibles

n-pentadecane

Données non disponibles

n-hexadecane

Données non disponibles

n-heptadecane

Données non disponibles

n-octadecane

Données non disponibles

n-nonadecane

Données non disponibles

n-icosane

Données non disponibles

n-heneicosane

Données non disponibles

Cires brutes

L'étude bibliographique n'a pas permis de mettre en évidence d'effets aigus chez l'homme.

Quelques cas anciens de cancers professionnels ont été rapportés. Toutefois, ces travailleurs n'étaient pas uniquement exposés à des cires mais également à d'autres produits pétroliers.

Les techniques actuelles permettent de minimiser ce risque car les cires contiennent beaucoup moins d'impuretés.

Cires de paraffines et micro-cristalline.

De nombreux tests de sensibilisation chez l'homme ont montré que les cires de paraffine ou micro-cristalline ne sont pas sensibilisantes pour la peau.

L'absence d'effets liés à l'utilisation de ces cires en cosmétique ou en chirurgie réparatrice depuis de nombreuses années indique la faible, voire nulle, toxicité de ces produits.

Seule l'administration sous cutanée induit parfois des effets délétères localement mais ces effets ne sont pas évolutifs.

Vaselines

Les vaselines sont utilisées depuis de nombreuses années en tant que solvant pour les tests de sensibilisation sous pansement occlusifs. Quelques cas d'allergie aux vaselines ont été rapportés.

Huiles minérales

Entre 1936 et 1985, des apparitions de cancers du scrotum ou de la peau ont été rapportés chez les travailleurs exposés aux huiles minérales. Toutefois, ces effets ont été observés pour des produits dont la pureté été mal définie. Selon l'IARC (1984), les produits utilisés aujourd'hui sont fortement raffinés, ces résultats épidémiologiques sont donc peu pertinents dans l'évaluation des risques des produits actuellement commercialisés.

Par inhalation, les huiles minérales ne sont pas suffisamment volatiles pour présenter un danger. Les seuls effets notés pour des concentrations très élevées en vapeurs d'huiles minérales sont une irritation du tractus respiratoire. Des expositions chroniques à de telles concentrations en vapeurs peuvent provoquer des fibroses pulmonaires qui pourraient conduire à des cancers.

Par ingestion, les huiles minérales blanches fortement raffinées sont utilisées dans les préparations médicamenteuse. La pharmacovigilance n'a pas rapporté d'effets.

Par contact cutané, les huiles minérales ne présentent pas de toxicité pour des expositions à court terme. Les expositions chroniques peuvent provoquer érythèmes et dermatoses.

Le contact oculaire ne provoque que de faibles irritations de l'œil.

13 Bilan : résumé des dangers toxicologiques :

Les données toxicologiques sur les alcanes sont rares et ne permettent pas une évaluation rigoureuse de ces produits.

Si l'on considère leur métabolisme, l'absence de données n'est pas surprenante. En effet, ces composés sont facilement métabolisés en acides gras ou alcools par le système à P-450. Ces produits du métabolisme sont eux-mêmes facilement dégradés ultérieurement.

En procédant par analogies avec des préparations contenant des proportions plus au moins importantes d'alcanes, nous observons que :

1. La toxicité aiguë est faible voire nulle par voies orale, cutanée, intra-veineuse ou par inhalation. Les seuls effets relevés sont des effets narcotiques.
2. Les cires de paraffine ou micro-cristallines, les vaselines et les huiles minérales sont peu irritantes pour la peau ou les yeux.
3. Les alcanes de faible poids moléculaire sont considérés comme des irritants. Dans le cas du n-decane qui est un composé volatil, les effets irritants peuvent se développer au niveau des voies respiratoires et provoquer une gêne importante.
4. En cas d'exposition à moyen terme :
 - ✓ aucun effet délétère pour les cires de paraffine n'a été enregistré par contact cutané chez le rat
 - ✓ Les essais sur les cires de faible poids moléculaire et les huiles minérales administrées par voie alimentaire à des rats ont mis en évidence des effets anatomopathologiques chez le rat.
 - ✓ Les résultats collectés chez des chiens et des rats, ayant reçu par voie alimentaire des huiles minérales blanches, n'ont pas permis de mettre en évidence d'effets toxicologiques.
5. Lors d'exposition à long terme :
 - ✓ Par voie cutanée, les doses sans effet du n-decane et du n-dodécane chez la souris sont très élevées (25 et 11 g/kg/52 et 22 semaines, respectivement). Les cires brutes n'induisent pas d'effet tumorigène chez la souris à la dose de 25 mg, deux fois par semaine pendant 80 semaines. L'administration cutanée sur la durée de la vie chez des souris et des lapins n'a pas permis de mettre en évidence d'effet tumorigène des cires de paraffines et micro-cristalline. Les vaselines ne sont pas cancérogènes par application topique. Enfin, Les Huiles minérales fortement raffinées qui ne contiennent pas ou peu de composés aromatiques polycycliques, ne sont pas cancérogènes par administration cutanée.
 - ✓ Par voie orale, les cires de paraffines et micro-cristallines ainsi que les vaselines administrées pendant 2 ans à 10% dans l'alimentation n'ont pas induit de manifestations toxicologiques.
 - ✓ L'implantation sous cutanée de cires chez des souris pendant la durée de la vie induit le développement de tumeurs au niveau de l'implant. Lorsque la cire est administrée sous forme de poudre cet effet tumorigène n'est pas observé. Cette réponse tumorigène serait liée à un processus physique et non à une toxicité chimique.
Des souris recevant 100mg de vaseline en injection unique ne développent pas de tumeurs

mais des réactions inflammatoires chroniques ont été observées.

L'administration sous-cutanée d'huile minérale n'induit pas d'effet tumorigène.

- ✓ Par inhalation et lors d'exposition chronique à de fortes dose, les huiles minérales peuvent être accumulées au niveau des poumons.
 - ✓ Par voie intrapéritonéale, les huiles minérale pourraient induire des tumeurs des cellules plasmatiques. Cet effet n'a pas été retenu dans l'évaluation faite par l'IARC.
6. Les huiles minérales peu purifiées sont mutagènes. Le taux de mutation est directement lié à la présence de composés aromatiques polycycliques.
7. Les huiles minérales fortement raffinées ne présente ni de potentiel tératogène ni de toxicité sur la reproduction par administration orale
8. Les données sur l'homme montrent que:
- ✓ les cires de paraffine ou micro-cristallines ne sont pas toxiques ni sensibilisantes pour la peau. Seule leur administration sous cutanée induit parfois des effets délétères localement mais ces effets ne sont pas évolutifs.
 - ✓ Quelques cas d'allergie aux vaselines ont été rapportés.
 - ✓ Par contact cutané, les huiles minérales ne présentent pas de toxicité pour des expositions à court terme..
 - ✓ Le contact oculaire avec des huiles minérales ne provoque que de faibles irritations.
 - ✓ Des cancers du scrotum ou de la peau ont été rapportés chez les travailleurs exposés aux huiles minérales. Toutefois, les produits utilisés aujourd'hui sont fortement raffinés, ces résultats épidémiologiques sont donc peu pertinents dans l'évaluation des risques des produits actuellement commercialisés.
 - ✓ De même, quelques cas anciens de cancers professionnels ont été rapportés lors d'exposition à des cires brutes. Toutefois, ces travailleurs n'étaient pas uniquement exposés à des cires mais également à d'autres produits pétroliers. Les techniques actuelles permettent de minimiser ce risque car les cires contiennent beaucoup moins d'impuretés.
 - ✓ L'exposition à des concentrations très élevées en vapeurs d'huiles minérales provoque des phénomènes d'irritation du tractus respiratoire. Des exposition chroniques à de telles concentrations en vapeurs peut provoqué des fibroses pulmonaires qui pourraient conduire à des cancers.

14 Conclusion : Caractérisation du risque

Comme nous l'avons indiqué, l'utilisation du système ISOS® peut conduire en situation accidentelle à une exposition au produit ALCAL®. Cette exposition concerne les manutentionnaires, mais également les personnels de soins ou même les malades si les procédures de rejet n'étaient pas mises en œuvre.

Compte tenu des propriétés physico-chimiques et des utilisations de l'ALCAL®, ces expositions pourraient se produire par pratiquement toutes les voies.

Les informations toxicologiques résumées dans ce rapport, indiquent clairement :

- ✓ L'absence de dangers lors d'expositions aiguës et quelle que soit la voie d'exposition : orale, cutanée, intraveineuse ou par inhalation,
- ✓ L'absence de dangers à long terme pour des administrations accidentelles que ce soit par inhalation, par contact cutané ou par voie alimentaire. Le seul danger identifié est le développement de tumeurs pour les cires de paraffine implantées sous la peau. Toutefois, ce serait un effet physique et non toxicologique.
- ✓ L'absence de dangers génotoxiques pour les produits ne contenant pas ou peu de composés aromatiques polycycliques
- ✓ L'absence de dangers tératogène ou pour la reproduction.

Le seul effet clairement identifié est le potentiel irritant des produits contenant de l'ALCAL®. Ce potentiel irritant est faible mais il concerne les muqueuses pulmonaire ou œsophagienne, les yeux et la peau.

En conclusion, nous pouvons présumer que l'exposition accidentelle à de l'ALCAL® ne présente pas de risque pour la santé publique. Les seules manifestations possibles sont une légère irritation.

15 Statut réglementaire :

Les cires de paraffine, les huiles minérales blanches et les vaselines peuvent contenir des alcanes tels que ceux entrant dans la composition de l'ALCAL®. Ces produits sont autorisés dans un grand nombre de domaines :

- ✓ Additifs alimentaires
- ✓ Matériaux au contact des aliments
- ✓ Cosmétiques (émollients, crèmes pour bébé, rouge à lèvres, écrans solaires ...)
- ✓ Vaccins vétérinaires
- ✓ Agents pharmaceutiques
- ✓ Produits pour l'agriculture
- ✓ Laxatifs

16 Bibliographie

- Baldwin M. K., Berry P. H., Esdaile D. J., Linnett S. L., Martin J. G., Peristianis G. C., Priston R. A., Simpson B. J. and Smith J. D., (1992), Feeding studies in rats with mineral hydrocarbon food grade white oils, *Toxicologic Pathology*, 20(3-pt1) : 426-435.
- CONCAWE (1997) Lubricating oil basestocks. Product dossier No. 97/108. Brussels: CONCAWE.
- CONCAWE (1999) Petroleum waxes and related products. Product dossier No. 99/110. Brussels: CONCAWE.
- Fleming K. A., Zimmerman H., and Shubik P., (1998), Granulomas in the livers of humans and Fischer rats associated with the ingestion of mineral hydrocarbons: a comparison. *Regul Toxicol Pharmacol* 27(1) : 75-81.
- Hazardous Substances Databank (HSDB), a database of the US-National Library of Medicine's TOXNET system : *n-dodecane*. – Septembre 2001.
- Hazardous Substances Databank (HSDB), a database of the US-National Library of Medicine's TOXNET system : *n-tridecane*. – Septembre 2001.
- Hazardous Substances Databank (HSDB), a database of the US-National Library of Medicine's TOXNET system : *n-tetradecane*. – Septembre 2001.
- Hazardous Substances Databank (HSDB), a database of the US-National Library of Medicine's TOXNET system : *n-pentadecane*. – Septembre 2001.
- Hazardous Substances Databank (HSDB), a database of the US-National Library of Medicine's TOXNET system : *n-hexadecane*. – Septembre 2001.
- IPCS INCHEM-841. Mineral oils and waxes (WHO Food Additives Series 35) <http://www.inchem.org/documents/jecfa/jecmono/v35je10.htm>
841. Mineral oils and waxes (JECFA Monograph Series 35) MINERAL OILS (FOOD-GRADE), PARAFFIN WAXES AND MICROCRYSTALLINE WAXES - First draft prepared by Ms F D Pollitt, Dr S Barlow and Ms S O'Hagan Health Aspects of the Environment and Food (Medical) Division Department of Health, London, United Kingdom
- Irwin R.J., VanMouwerik M., Stevens L., Seese M.D. and Basham W., (1997) Environmental Contaminants Encyclopedia – Alkanes entry., National Park Service, Water Resources Division, Fort Collins, Colorado.
- Miller M. J., Lonardo E. C., Greer R. D., Bevan C., Edwards D. A., Smith J. H., and Freeman J. J., (1996), Variable responses of species and strains to white mineral oils and paraffin waxes., *Regul Toxicol Pharmacol*, 23(1 Pt 1) : 55-68.
- Nash J. F., Gettings S. D., Diembeck W., Chudowski M. and Kraus A. L., (1996), A toxicological review of topical exposure to white mineral oils, *Food. Chem. Toxicol.*, 34(2) : 213-225
- National Toxicology Program (US National Institute of Environmental Health Sciences) - Chemical Health & Safety Data : *n-dodecane*. – Juillet 2001.
- National Toxicology Program (US National Institute of Environmental Health Sciences) - Chemical Health & Safety Data : *n-tridecane*. – Juillet 2001.
- National Toxicology Program (US National Institute of Environmental Health Sciences) - Chemical Health & Safety Data : *n-tetradecane*. – Juillet 2001.

- National Toxicology Program (US National Institute of Environmental Health Sciences) - Chemical Health & Safety Data : *n-pentadecane*. – Juillet 2001.
- National Toxicology Program (US National Institute of Environmental Health Sciences) - Chemical Health & Safety Data : *n-hexadecane*. – Juillet 2001.
- Roy T.A., Johnson S.W., Blackburn G.R. and Mackerer C.R., (1988), Correlation of Mutagenic and Dermal Carcinogenic Activities of Mineral oils with Polycyclic Aromatic Compound Content, *Fundamental and Applied Toxicology*, 10 : 466-476.
- Smith J. H., Mallett A. K., Priston R. A., Brantom P. G., Worrell N. R., Sexsmith C., Simpson B. J., (1996), Ninety-day feeding study in Fischer-344 rats of highly refined petroleum-derived food-grade white oils and waxes, *Toxicologic Pathology*, 24(2) : 214-230.
- SCCNFP (2000) Scientific Committee on Cosmetic Products and Non-Food Products intended for consumers. opinion on the 1st update of the inventory of ingredients employed in cosmetic products (section i). adopted by the SCCNFP during the 13 th plenary session of 28 june 2000
- JORF (2001) Arrêté du 9 octobre 2001 modifiant l'arrêté du 2 octobre 1997 modifié relatif aux additifs pouvant être employés dans la fabrication des denrées destinées à l'alimentation humaine. J.O. Numéro 262 du 11 Novembre 2001 page 17951.

17 Liste des annexes

Annexe 1 : données sur le n-décane

- National Toxicology Program (US National Institute of Environmental Health Sciences) - Chemical Health & Safety Data : *n-decane*. – Juillet 2001.
- Hazardous Substances Databank (HSDB), a database of the US-National Library of Medicine's TOXNET system : *n-decane*. – Septembre 2001.

Annexe 2 : données sur le n-undécane

- National Toxicology Program (US National Institute of Environmental Health Sciences) - Chemical Health & Safety Data : *n-dodecane*. – Juillet 2001.
- Hazardous Substances Databank (HSDB), a database of the US-National Library of Medicine's TOXNET system : *n-dodecane*. – Septembre 2001.

Annexe 3 : données sur le n-dodécane

- National Toxicology Program (US National Institute of Environmental Health Sciences) - Chemical Health & Safety Data : *n-dodecane*. – Juillet 2001.
- Hazardous Substances Databank (HSDB), a database of the US-National Library of Medicine's TOXNET system : *n-dodecane*. – Septembre 2001.

Annexe 4 : données sur le n-tridécane

- National Toxicology Program (US National Institute of Environmental Health Sciences) - Chemical Health & Safety Data : *n-tridecane*. – Juillet 2001.
- Hazardous Substances Databank (HSDB), a database of the US-National Library of Medicine's TOXNET system : *n-tridecane*. – Septembre 2001.

Annexe 5 : données sur le n-tétradécane

- National Toxicology Program (US National Institute of Environmental Health Sciences) - Chemical Health & Safety Data : *n-tetradecane*. – Juillet 2001.
- Hazardous Substances Databank (HSDB), a database of the US-National Library of Medicine's TOXNET system : *n-tetradecane*. – Septembre 2001.

Annexe 6 : données sur le n-pentadécane

- National Toxicology Program (US National Institute of Environmental Health Sciences) - Chemical Health & Safety Data : *n-pentadecane*. – Juillet 2001.
- Hazardous Substances Databank (HSDB), a database of the US-National Library of Medicine's TOXNET system : *n-pentadecane*. – Septembre 2001.

Annexe 7 : données sur le n-hexadécane

- National Toxicology Program (US National Institute of Environmental Health Sciences) - Chemical Health & Safety Data : *n-hexadecane*. – Juillet 2001.
- Hazardous Substances Databank (HSDB), a database of the US-National Library of Medicine's TOXNET system : *n-hexadecane*. – Septembre 2001.

Annexe 8 : données sur le n-octadécane

- National Toxicology Program (US National Institute of Environmental Health Sciences) - Chemical Health & Safety Data : *n-octadecane*. – Juillet 2001.

Annexe 9 : données sur le n-nonadécane

- National Toxicology Program (US National Institute of Environmental Health Sciences) - Chemical Health & Safety Data : *n-nonadecane*. – Juillet 2001.

Annexe 10 : données sur le n-icosane

- National Toxicology Program (US National Institute of Environmental Health Sciences) - Chemical Health & Safety Data : *n-icosane*. – Juillet 2001.

Annexe 11 : données sur le n-heneicosane

- National Toxicology Program (US National Institute of Environmental Health Sciences) - Chemical Health & Safety Data : *n-heneicosane*. – Juillet 2001.

Annexe 12 : bibliographie sur la toxicité des huiles minérales et des cires de paraffine par voie orale

- IPCS INCHEM-841. Mineral oils and waxes (WHO Food Additives Series 35) 841. Mineral oils and waxes (JECFA Monograph Series 35) MINERAL OILS (FOOD-GRADE), PARAFFIN WAXES AND MICROCRYSTALLINE WAXES - First draft prepared by Ms F D Pollitt, Dr S Barlow and Ms S O'Hagan Health Aspects of the Environment and Food (Medical) Division Department of Health, London, United Kingdom
- Roy T.A., Johnson S.W., Blackburn G.R. and Mackerer C.R., (1988), Correlation of Mutagenic and Dermal Carcinogenic Activities of Mineral oils with Polycyclic Aromatic Compound Content, *Fundamental and Applied Toxicology*, 10 : 466-476.
- Baldwin M. K., Berry P. H., Esdaile D. J., Linnett S. L., Martin J. G., Peristianis G. C., Priston R. A., Simpson B. J. and Smith J. D., (1992), Feeding studies in rats with mineral hydrocarbon food grade white oils, *Toxicologic Pathology*, 20(3-pt1) : 426-435.
- Smith J. H., Mallett A. K., Priston R. A., Brantom P. G., Worrell N. R., Sexsmith C., Simpson B. J., (1996), Ninety-day feeding study in Fischer-344 rats of highly refined petroleum-derived food-grade white oils and waxes, *Toxicologic Pathology*, 24(2) : 214-230.
- Miller M. J., Lonardo E. C., Greer R. D., Bevan C., Edwards D. A., Smith J. H., and Freeman J. J., (1996), Variable responses of species and strains to white mineral oils and paraffin waxes., *Regul Toxicol Pharmacol*, 23(1 Pt 1) : 55-68.
- Fleming K. A., Zimmerman H., and Shubik P., (1998), Granulomas in the livers of humans and Fischer rats associated with the ingestion of mineral hydrocarbons: a comparison. *Regul Toxicol Pharmacol* 27(1) : 75-81.

Annexe 13 : bibliographie sur la toxicité des huiles minérales par voie cutanée

- Nash J. F., Gettings S. D., Diembeck W., Chudowski M. and Kraus A. L., (1996), A toxicological review of topical exposure to white mineral oils, *Food. Chem. Toxicol.*, 34(2) : 213-225

Annexe 14 : bibliographie sur la toxicité des alcanes

- Irwin R.J., VanMouwerik M., Stevens L., Seese M.D. and Basham W., (1997) *Environmental Contaminants Encyclopedia – Alkanes entry.*, National Park Service, Water Resources Division, Fort Collins, Colorado.

Annexe 15 : Revue bibliographie sur la toxicité des huiles minérales

- CONCAWE (1997) Lubricating oil basestocks. Product dossier No. 97/108. Brussels: CONCAWE.

Annexe 16 : Revue bibliographie sur la toxicité des cires de pétroles

- CONCAWE (1999) Petroleum waxes and related products. Product dossier No. 99/110. Brussels: CONCAWE.

18 Liste des bases de données interrogées

NTP	<i>Novembre 2001</i>
ATSDR	<i>Novembre 2001</i>
BUREAU EUROPEEN DES SUBSTANCES CHIMIQUES	<i>Novembre 2001</i>
EPA	<i>Novembre 2001</i>
NIST	<i>Novembre 2001</i>
INRS	<i>Novembre 2001</i>
HSDB	<i>Novembre 2001</i>
IRIS	<i>Novembre 2001</i>
CCRIS	<i>Novembre 2001</i>
GENETOX	<i>Novembre 2001</i>
MEDLINE	<i>1966 → Novembre 2001</i>
TOXLINE	<i>1900 → Novembre 2001</i>
CURRENT CONTENTS	<i>01/01/2000 → 26/11/2001</i>
PASCAL BIOMED	<i>1987 → Septembre 2001</i>
PASCAL SCIENCES ET TECHNIQUES	<i>1987 → Août 2001</i>