

# Étude d'Innocuité

## Études d'endotoxicité et de cytotoxicité

<b>1) Août 2005</b>	<b>Étude in vitro des anomalies chromosomiques – cytotoxicité (dossier : TS39)</b>
<b>Chercheur</b>	NAMSA, Northwood, Ohio, États-Unis
<b>Résumé</b>	On a cultivé des cellules ovariennes de hamster chinois (cellules CHO) en monocouche avec et sans activation métabolique. Le milieu de croissance a été remplacé par le produit à des concentrations différentes, puis incubé. La cytotoxicité a été surveillée en observant au microscope les chromosomes et les structures à l'intérieur des cellules et en recherchant d'éventuels dommages.
<b>Conclusion</b>	Il est impossible de déceler une quelconque toxicité, même lorsque la concentration atteint 100 %.

## Études de génotoxicité

<b>1) Août 2005</b>	<b>Génotoxicité : étude des anomalies chromosomiques – détermination des doses (dossier : TS39)</b>
<b>Chercheur</b>	NAMSA, Northwood, Ohio, États-Unis
<b>Résumé</b>	On a cultivé des cellules ovariennes de hamster chinois (cellules CHO) en monocouche avec et sans activation métabolique. Différentes concentrations du produit ont été introduites dans le milieu de croissance et incubées pendant 20 heures. Les cellules ont été colorées et examinées visuellement au microscope pour voir si elles présentaient des signes visibles de toxicité ou d'anomalie chromosomique.
<b>Conclusion</b>	Jusqu'à des doses très élevées (solutions à 50 %), le produit n'entraîne aucun dommage visuellement détectable des chromosomes.
<b>2) Déc. 2005</b>	<b>Génotoxicité : étude des anomalies chromosomiques réalisée sur des cellules</b>

	<b>mammifères (dossier : TS35)</b>
<b>Chercheur</b>	NAMSA, Northwood, Ohio, États-Unis
<b>Résumé</b>	On a cultivé des cellules ovariennes de hamster chinois (cellules CHO) en monocouche avec et sans activation métabolique. Des concentrations du produit allant jusqu'à 50 % ont été introduites dans le milieu de croissance et incubées pendant 20 heures. Les cellules ont été colorées et examinées visuellement au microscope pour voir s'il existait des lacunes ou des cassures de chromatides, des cassures de chromosomes, des fragments chromosomiques de plusieurs types différents ou des modifications interchromosomiques. On a déterminé les pourcentages d'anomalies chromosomiques, puis ces pourcentages ont fait l'objet d'une analyse statistique pour chaque catégorie d'anomalies.
<b>Conclusion</b>	Le produit ne cause aucun dommage aux chromosomes. Il y avait d'ailleurs souvent moins d'anomalies chromosomiques dans les cultures contenant le produit que dans celles qui ne contenaient que la solution saline témoin. Aucun élément probant indiquant un accroissement d'un dommage chromosomique de quelque sorte que ce soit n'a été trouvé.
<b>3) Janv. 2006</b>	<b>Génotoxicité : étude de mutation inverse (dossier : TS39)</b>
<b>Chercheur</b>	NAMSA, Northwood, Ohio, États-Unis
<b>Résumé</b>	On a compté les mutations génétiques inverses de cinq souches différentes de bactéries mutantes ayant fait l'objet d'une préparation spéciale les rendant sensibles à la mutation génétique inverse due à la toxicité. Les cultures ont été exposées à diverses concentrations élevées du produit et comparées à des cultures avec témoins négatif et positif. Le nombre de mutations inverses indique l'importance de l'effet mutagène attendu du produit sur l'ADN. Tous les essais ont été réalisés trois fois.
<b>Conclusion</b>	Le produit n'est pas un mutagène potentiel. Aucun changement important de la mutation inverse n'a été observé dans les souches bactériennes, quelle que soit la dose.
<b>4) 2005</b>	<b>Analyse de l'expression des gènes pour la toxicité chez le lapin (dossier : TS22)</b>

<b>Chercheur</b>	Affimetrix, Functional Genomics Center (centre de génomique fonctionnelle), Université d'Albany, États-Unis
<b>Résumé</b>	Quatre groupes de lapins blancs de Nouvelle-Zélande ont reçu des injections quotidiennes de diverses concentrations de MDI-P ou de solution saline pendant trois jours. Toute l'activité génétique de plus de 10 000 gènes différents a été analysée à partir d'échantillons prélevés avant et après l'exposition et provenant des groupes témoins. À partir de cette analyse, on a mesuré les expressions génétiques des cytokines inflammatoires, des messagers de l'activation immunitaire et d'autres marqueurs génétiques de réaction toxique.
<b>Conclusion</b>	Aucune expression de gènes indiquant une réaction toxique à la solution MDI-P n'a eu lieu. On constate une importante régulation à la baisse des familles de gènes SOCS2 (gènes suppresseurs de signalisation des cytokines 2, ayant diminué de moitié), qui indique une réduction de l'inflammation, ainsi qu'une importante régulation à la hausse des gènes TIA1 (devenus sept fois plus nombreux) exigeant une apoptose des cellules endommagées.

## Études de toxicologie aiguë

<b>1) Juin 1994</b>	<b>Étude de toxicité intraveineuse aiguë chez la souris sur quatorze jours (dossier : TS6)</b>
<b>Chercheur</b>	Biological Test Center (centre d'essais biologiques), Irvine, Californie, États-Unis
<b>Résumé</b>	On a injecté le produit à quatre groupes de cinq souris à raison de quatre fois le premier jour et d'une fois par jour par la suite pendant quatorze jours. Les quatre groupes ont reçu diverses doses allant jusqu'à 8 ml/kg de poids corporel (soit 50 fois la quantité équivalente prévue dans le sang d'un être humain adulte type). On a surveillé attentivement les souris pour voir si elles présentaient des signes de toxicité, notamment la mort, des signes d'irritation ou de maladie et des anomalies du comportement.
<b>Conclusion</b>	La présence de grandes quantités du produit dans le sang n'entraîne aucun signe pathologique ni aucune modification du comportement chez les souris.
<b>2) Janv. 2002</b>	<b>Étude de tolérance du produit à doses croissantes chez le chien (dossier : TS10)</b>
<b>Chercheur</b>	WIL Research, Ashland, Ohio, États-Unis

<b>Résumé</b>	<p>On a injecté le produit tous les deux jours à deux chiens et à deux chiennes de race beagle à des doses croissantes de 10, 20 et 40 ml/kg pendant les trois premiers jours et de 20 ml/kg (soit plus de 300 fois la quantité maximale prévue dans le sang d'un être humain adulte type) pendant les quatre jours restants. La pression artérielle, le poids corporel et l'activité électrique du cœur (électrocardiogrammes) ont été enregistrés avant et après chaque injection. Des analyses de sang complètes ont également été effectuées. Par ailleurs, un contrôle minutieux visant à détecter tout signe de toxicité ou toute anomalie du comportement avait lieu tous les jours. Rien d'anormal n'a été observé chez les animaux. La pression artérielle, les électrocardiogrammes et les analyses de sang étaient tous normaux sur tous les plans.</p>
<b>Conclusion</b>	<p>La présence quotidienne de très grandes quantités du produit dans le sang des chiens ne provoque aucune perte de poids anormale, aucune anomalie en ce qui concerne les signes vitaux ou la chimie du sang, aucun signe pathologique ni aucune modification indésirable du comportement sur une période de sept jours.</p>
<b>3) Févr. 2002</b>	<b>Étude de toxicité du produit chez le chien sur quatre semaines (dossier : TS11)</b>
<b>Chercheur</b>	WIL Research, Ashland, Ohio, États-Unis
<b>Résumé</b>	<p>On a injecté le produit tous les jours à quatre groupes de trois chiens et trois chiennes de race beagle à des doses allant de 5 à 20 ml/kg pendant 28 jours consécutifs (soit plusieurs centaines de fois la quantité maximale prévue dans le sang d'un être humain adulte type). La pression artérielle, le poids corporel et l'activité électrique du cœur (électrocardiogrammes) ont été enregistrés avant et après chaque injection. Des analyses de sang et d'urine complètes ont également été effectuées. Par ailleurs, un contrôle minutieux visant à détecter tout signe de toxicité ou toute anomalie du comportement avait lieu tous les jours. Rien d'anormal n'a été observé chez les animaux. La pression artérielle, les électrocardiogrammes ainsi que les analyses de sang et d'urine étaient tous normaux sur tous les plans. D'énormes quantités de données ont été recueillies pour chaque animal.</p>
<b>Conclusion</b>	<p>La présence quotidienne de très grandes quantités du produit dans le sang des chiens ne provoque aucune perte de poids anormale, aucune anomalie en ce qui concerne les signes vitaux ou la chimie du sang ou de l'urine, aucun signe pathologique ni aucune modification indésirable du comportement sur une période de 28 jours.</p>
<b>4) Janv. 2006</b>	<b>Étude des micronoyaux du sang périphérique chez la souris – détermination des doses (dossier : TS40)</b>

<b>Chercheur</b>	NAMSA, Northwood, Ohio, États-Unis
<b>Résumé</b>	Pendant trois jours, on a injecté le produit une fois par jour à quatre groupes de dix souris à diverses doses allant jusqu'à 20 ml/kg (soit 50 fois la quantité équivalente maximale prévue dans le sang d'un être humain adulte type). Le poids corporel a été surveillé et le comportement minutieusement observé. Tous les animaux avaient un poids corporel et un comportement normaux pendant les essais.
<b>Conclusion</b>	La présence de très fortes concentrations du produit dans le sang des souris n'a aucun effet anormal ou indésirable sur le comportement et n'entraîne aucune modification du poids corporel.
<b>5) 2005</b>	<b>Étude de toxicologie – étude de toxicité aiguë du produit chez le lapin sur trois jours (dossier : TS27)</b>
<b>Chercheur</b>	James Clagett, Ph. D., Snohomish, Washington, États-Unis
<b>Résumé</b>	On a injecté diverses concentrations du produit ou de solution saline à quatre groupes de lapins blancs de Nouvelle-Zélande pendant trois jours. On a effectué des analyses de sang complètes permettant notamment de déterminer la leucocytémie, l'hématocrite et les niveaux de glutamate pyruvate transamine (GPT), de glucose (GLU), d'azote uréique sanguin et d'albumine. De plus, des histopathologies du colon, de l'œsophage, des yeux, du cœur, des reins, des intestins, du foie, des poumons, des organes reproducteurs, des muscles, de la rate, de l'estomac et de la langue ont été effectuées au microscope pour vérifier l'absence d'anomalies. Après l'exposition à la solution MDI- P, on constatait une réduction de 60 % du rapport entre l'aspartate aminotransférase (AST) et la glutamate pyruvate transamine (GPT) ainsi qu'une diminution de 48 % des niveaux d'albumine et de protéines sériques. Aucun signe de toxicité n'a été observé.
<b>Conclusion</b>	La présence de très fortes concentrations du produit dans le sang des lapins n'a aucun effet indésirable sur les principaux organes et ne cause aucun dommage aux tissus de ces derniers. Les modifications de la composition du sang étaient potentiellement bénéfiques.
<b>6) Janv. 2006</b>	<b>Effets de l'exposition nasale au produit sur le système nerveux central et le comportement chez la souris (dossier : TS41)</b>

<b>Chercheur</b>	James Clagett, Ph. D., Snohomish, Washington, États-Unis
<b>Résumé</b>	À l'aide d'un cône nasal, on a exposé quatre groupes de cinq souris à une vaporisation du produit pendant une période d'administration de 28 jours. On a contrôlé les volumes et les fréquences respiratoires trois fois par semaine. Tous les deux jours, par télémesure, on a relevé les mouvements corporels et la température corporelle toutes les trois minutes pendant une période de 15 à 17 heures pour vérifier que le système nerveux central fonctionnait normalement. Des échantillons de sang et d'urine ont été prélevés et des observations au microscope de certains organes ont été effectuées. Il n'y avait aucune irritation des parties molles du nez, de la bouche, de la gorge et des yeux à la suite du contact prolongé avec la vapeur du produit. Aucune modification des fréquences ou des volumes respiratoires, des marqueurs sanguins ou urinaires ou des principaux organes n'a été observée. Il n'y avait aucun élément probant de nature à établir l'existence d'un quelconque dommage causé au système nerveux central.
<b>Conclusion</b>	Le produit vaporisé ne provoque aucune irritation des parties molles du nez, de la bouche, de la gorge, des yeux ou des poumons chez les souris en cas d'exposition prolongée. Il n'existe aucun signe de toxicité, d'inflammation ou d'endommagement des principaux organes à la suite de l'inhalation du produit.
<b>7) Mars 2006</b>	<b>Effets toxiques sur le système cardiovasculaire ainsi que sur les poumons et effets toxiques résiduels de l'exposition nasale au produit chez le chien (dossier : TS21, TS32)</b>
<b>Chercheur</b>	MPI Research, Mattawan, Michigan, États-Unis
<b>Résumé</b>	À l'aide d'un masque, on a vaporisé le produit pendant environ cinq heures par jour à un groupe témoin et à trois groupes traités composés de quatre chiens et quatre chiennes de race beagle durant 28 jours. L'activité cardiovasculaire (électrocardiogrammes) et pulmonaire a été contrôlée avant, pendant et après l'administration. Des analyses de sang et d'urine ainsi qu'une gazométrie sanguine complète ont été effectuées toutes les semaines. Tous les principaux organes et systèmes ont fait l'objet d'une analyse histopathologique complète. Souvent, les chiens dormaient tranquillement tout au long de la procédure.
<b>Conclusion</b>	La vapeur du produit ne provoque aucune irritation des parties molles du nez, de la bouche, de la gorge, des yeux ou des poumons chez le chien en cas d'exposition prolongée. Aucune anomalie n'a été observée en ce qui concerne les dommages macroscopiques ou microscopiques, les marqueurs sanguins ou urinaires et les résultats de la gazométrie

sanguine.

## Études de toxicologie à long terme

<b>1) Janv. 2005</b>	<b>Étude de toxicologie chronique du produit chez la souris sur six mois (dossier : TS30)</b>
<b>Chercheur</b>	James Clagett, Ph. D., Snohomish, Washington, États-Unis
<b>Résumé</b>	<p>On a injecté le produit une fois par semaine à quatre groupes de quatre souris à diverses concentrations (jusqu'à 50 fois la quantité équivalente maximale prévue dans le sang d'un être humain adulte type) pendant 28 semaines. Le poids corporel a été surveillé et le comportement minutieusement observé. Tous les animaux avaient un poids corporel et un comportement normaux pendant les essais. Des histopathologies du cœur, du foie, des reins, de la rate, des intestins et des poumons ont été effectuées. Elles étaient toutes normales pour tous les animaux.</p>
<b>Conclusion</b>	<p>La présence de fortes concentrations du produit dans le sang des souris à long terme n'a aucun effet anormal ou indésirable sur le comportement, n'entraîne aucun signe de toxicité et ne cause aucun dommage aux tissus.</p>