

**Groupe d'Experts Toxicologues du Ministère de
l'Écologie, du Développement et de l'aménagement
durables**

Seuils de Toxicité aiguë

**Alcool Allylique
(n° CAS : 107-18-6)**



Document préparé par :
Jean-François Régnier
Toxicologue référent

Version du 24/05/2007

TABLE DES MATIERES

1. RESUME.....	3
INTRODUCTION.....	6
2. VALEURS OFFICIELLES EXISTANTES	9
3. DONNEES DE TOXICITE CHEZ L'HOMME	12
3.1 Données épidémiocliniques	12
3.2 Données expérimentales chez les Volontaires Sains.....	12
4. DONNEES DE TOXICITE CHEZ L'ANIMAL	14
4.1 Etude des effets létaux.....	14
4.2 Etude des effets non létaux.....	17
5. ANALYSE DES DONNEES DE TOXICITE	19
5.1 Analyse des données de mortalité	19
5.2 Analyse des effets non létaux	20
6. REVUE DES RESULTATS.....	22
6.1 Extrapolation des données expérimentales de l'animal à l'homme	22
6.2 Seuils d'effets létaux chez l'homme.....	22
6.3 Seuils des effets irréversibles.....	24
6.4 Seuils des effets réversibles.....	24
6.5 Seuil de perception.....	24
7. CONCLUSION.....	25
8. REFERENCES	27
9. LISTE DES ANNEXES	29

1. RESUME

Dans le cadre de la prévention des risques liés à des émissions accidentelles dans l'atmosphère de substances chimiques dangereuses, les gestionnaires de risques souhaitent disposer de seuils de toxicité aiguë qui seront le plus souvent utilisés associés à des scénarios d'accidents pour des études de dangers et pour l'élaboration de plans d'urgence.

Les définitions de ces seuils de toxicité ont été actées le 20 août 2003, entre les représentants de l'Administration, de l'INERIS et de l'Industrie Chimique et sont reprises dans la méthodologie révisée du 20 novembre 2003.

Compte-tenu des informations disponibles¹, le groupe d'experts ne souhaite pas dériver de valeur faute d'accès à l'étude de référence, et il recommande que des études soient menées sur ce produit.

Néanmoins, de façon pragmatique puisqu'il n'existait pas de valeur pour ce produit, et en attente d'études nouvelles, le MEDAD a choisi d'utiliser les valeurs proposées ci-dessous et dérivées à partir des données individuelles de mortalité connues. Ces données ont été également utilisées par le comité AEGL pour la dérivation de leurs valeurs.

Dans ce contexte, le ministère de l'Ecologie, du Développement et de l'Aménagement durables a retenu les "seuils des effets létaux" et un seuil de perception (S.P.) pour l'alcool allylique.

◆ **Seuils des effets létaux significatifs retenus par le MEDAD**

TEMPS (min)	S.E.L. 5%	
	mg/m ³	ppm
1	58500*	24150*
10	7307	3020
20	2440	1008
30	1285	531
60	429	177
120	143	59
240	48	20
480	16	7

* valeur plafonnée à la concentration atmosphérique d'alcool allylique à saturation de vapeurs à 20°C

¹ une seule étude disponible (Union Carbide corporation, 1951), mais insuffisamment décrite (aucune information sur la méthode d'exposition, les souches, le sexe des animaux, l'analyse des concentrations ou la période d'observation après exposition), qui doit donc être cotée 4 pour insuffisance d'information

◆ **Seuils des premiers effets létaux retenus par le MEDAD**

TEMPS (min)	S.E.L. 1%	
	mg/m ³	ppm
1	58500*	24150*
10	3679	1520
20	1228	508
30	647	267
60	216	89
120	72	30
240	24	10
480	8	3

* valeur plafonnée à la concentration atmosphérique d'alcool allylique à saturation de vapeurs à 20°C

◆ **Seuils d'effets irréversibles**

Les données disponibles sont insuffisantes pour la détermination des seuils d'effets irréversibles (S.E.I.).

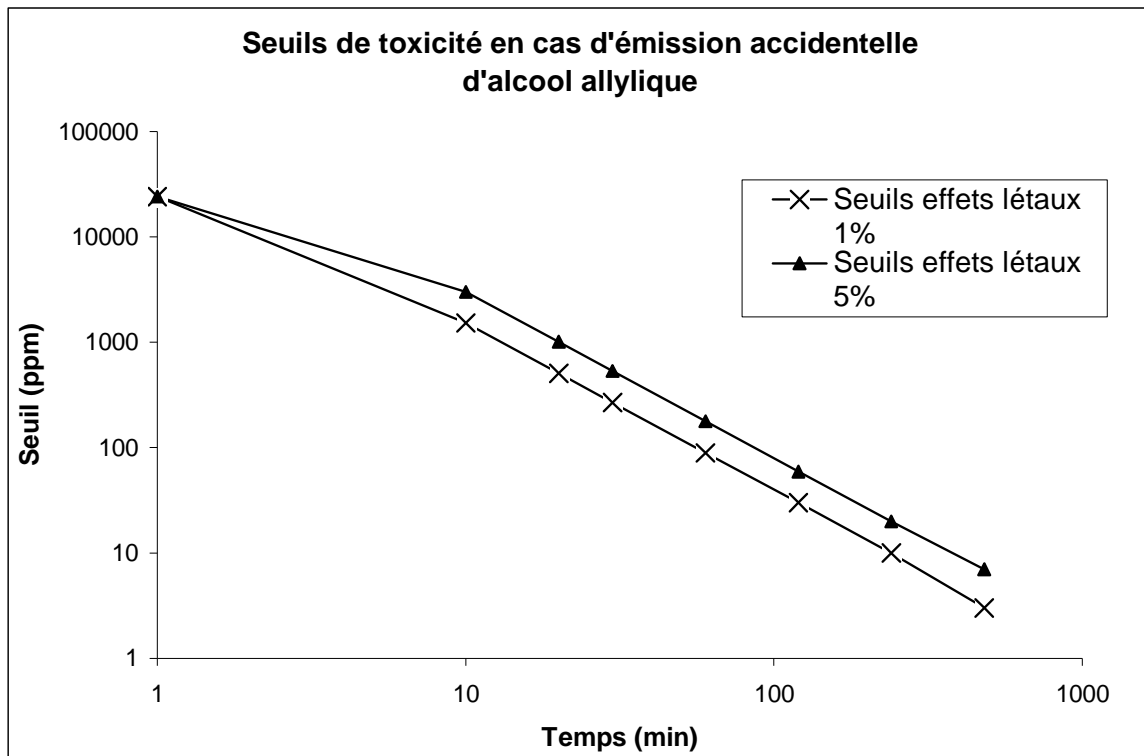
◆ **Seuils d'effets réversibles**

Les données disponibles sont insuffisantes pour la détermination des seuils d'effets réversibles (S.E.R.).

◆ **Seuil de perception**

Seuil olfactif : 1 ppm (2,4 mg/m³)

Graphe récapitulatif des seuils de toxicité aiguë



INTRODUCTION

Dans le cadre de la prévention des risques liés à des émissions accidentelles dans l'atmosphère de substances chimiques dangereuses, les gestionnaires de risques souhaitent disposer de seuils de toxicité aiguë qui seront le plus souvent utilisés associés à des scénarios d'accidents pour des études de dangers et pour l'élaboration de plans d'urgence.

Les définitions des seuils de toxicité ont été actées le 20 août 2003, au sein du groupe d'experts toxicologues composé de représentants et d'experts toxicologues du Ministère de l'Ecologie et du Développement Durable et du Ministère de la Santé, de la Famille et des Personnes Handicapées, de l'INERIS, de l'INRS, de l'IRSN, de Centres Hospitalo-Universitaires et de l'Industrie et sont reprises dans la méthodologie révisée du 20 novembre 2003 (INERIS, 2003).

Trois types d'effets toxiques ont été définis :

- les "*effets létaux*" qui correspondent à la survenue de décès,
- les "*effets irréversibles*" qui correspondent à la persistance dans le temps d'une atteinte lésionnelle ou fonctionnelle, directement consécutive à une exposition,
- les "*effets réversibles*" qui correspondent à un retour à l'état de santé antérieur à l'exposition.

Les couples concentration - durée d'exposition associés à ces effets permettent de déterminer les seuils de toxicité aiguë que sont les "**seuils des effets létaux significatifs**" (SELS), les "**seuils des premiers effets létaux**" (SPEL), les "**seuils des effets irréversibles**" (SEI) et les "**seuils des effets réversibles**" (SER) et le "**seuil de perception**" (SP).

Le "**seuil des effets létaux significatifs**" (SELS) correspond à la concentration dans l'air, pour une durée d'exposition donnée, au dessus de laquelle on pourrait observer 5% de mortalité au sein de la population exposée.

Le "**seuil des premiers effets létaux**" (SPEL) correspond à la concentration dans l'air, pour une durée d'exposition donnée, au dessus de laquelle on pourrait observer 1% de mortalité au sein de la population exposée.

Le "**seuil des effets irréversibles**" (SEI) correspond à la concentration, pour une durée d'exposition donnée, au dessus de laquelle des effets irréversibles peuvent apparaître au sein de la population exposée.

Le "**seuil des effets réversibles**" (SER) correspond à la concentration, pour une durée d'exposition donnée, au dessus de laquelle la population exposée peut présenter des effets réversibles.

Le "**seuil de perception**" (SP) correspond à la concentration entraînant la détection sensorielle de la substance chimique par la population exposée.

NB : *Au sein de la population exposée, les sujets "hypersensibles" ne sont pas considérés (par exemple, les insuffisants respiratoires).*

Les seuils sont élaborés en suivant la "Méthodologie de détermination des seuils des effets létaux, des effets irréversibles, des effets réversibles et de perception" lors d'émission accidentelle d'une substance chimique dans l'atmosphère qui a été adoptée le 20 Novembre 2003 et consultable sur le site Internet de l'INERIS (www.ineris.fr).

Les principales caractéristiques physico-chimiques de l'alcool allylique sont rassemblées dans le tableau ci-dessous :

Paramètre	Valeur/description	Référence
Nom chimique	2-propenol	
Numéro CAS	107-18-6	
Numéro EINECS	203-470-7	ECB
Formule chimique	C ₃ H ₆ O	
Etat physique	Liquide incolore à température ambiante Odeur piquante	OCDE, 2005
Masse molaire	58,08 g/mole	OCDE, 2005
Tension de vapeur	25 hPa (20 °C)	OCDE, 2005
Concentration de vapeur saturante	58,5 g/m ³ (24146 ppm) à 20°C	Calculée
Solubilité	Miscible à l'eau	OCDE, 2005
Température d'ébullition/fusion	96,9°C / -129°C	OCDE, 2005
Point d'éclair	21.1 °C (coupelle ouverte) 23.9 °C (coupelle fermée)	OCDE, 2005
Limites d'explosibilité	Limite inférieure : 2,5% Limite supérieure : 18%	INRS, 2004
Auto-Inflammabilité	378°C	OCDE, 2005
Facteurs de conversion à 20°C et 1013 hPa	1 ppm = 2,42 mg/m ³ 1 mg/m ³ = 0,413 ppm	

L'alcool allylique est une matière première pour la fabrication de la glycérine, des esters allyliques utilisés dans l'industrie, des matières plastiques (notamment phtalate et isophtalate de diallyle, carbonate d'allyldiglycol) et des parfums (acétate, butyrate, caproate...). C'est aussi un Intermédiaire en synthèse organique, notamment pour l'industrie pharmaceutique (INRS, 2004).

2. VALEURS OFFICIELLES EXISTANTES

Il n'existe pas en France de valeur officielle publiée de seuils d'effets létaux et irréversibles.

Le comité **A.E.G.L.s** (Acute Exposure Guideline Levels) a publié les valeurs A.E.G.L.s de l'alcool allylique (<http://www.epa.gov/oppt/aegl/pubs/results29.htm>). Ces valeurs ont le statut de "proposed" A.E.G.L.s. Ce sont des valeurs d'exposition maximales pour la population lors de situations d'urgence où l'exposition varie de moins d'une heure à huit heures. Trois AEGL sont développés pour chacune des quatre périodes d'expositions (30 minutes, une heure, quatre heures et huit heures). Chaque valeur correspond à un niveau de sévérité d'effets toxiques. L'EPA développe actuellement les AEGL pour plusieurs substances. Les AEGL proposés sont publiés dans le Federal Register américain.

- AEGL-1 Concentration d'une substance dangereuse dans l'air à partir de laquelle la population exposée, incluant les personnes sensibles mais excluant les hypersensibles, pourrait éprouver un inconfort important. Les concentrations inférieures au AEGL-1 représentent un niveau d'exposition associé à la perception d'une odeur modérée, d'un goût ou d'autres irritations sensorielles.
- AEGL-2 Concentration d'une substance dangereuse dans l'air à partir de laquelle la population exposée, incluant les personnes sensibles mais excluant les hypersensibles, pourrait développer des effets sérieux de longue durée ou irréversibles sur la santé ou nuisant à la capacité de fuir les lieux. Les concentrations inférieures au AEGL-2 mais égales ou supérieures au AEGL-1 représentent un niveau d'exposition pouvant provoquer un inconfort important.
- AEGL-3 Concentration d'une substance dangereuse dans l'air à partir de laquelle la population exposée, incluant les personnes sensibles mais excluant les hypersensibles, pourrait développer des effets menaçant la vie ou entraînant la mort. Les concentrations inférieures au AEGL-3 mais égales ou supérieures au AEGL-2 représentent un niveau d'exposition pouvant provoquer des effets sérieux de longue durée ou irréversibles sur la santé ou nuisant à la capacité de fuir les lieux.

Les valeurs A.E.G.L. intérimaires pour l'alcool allylique sont les suivantes :

Durée (min)	10	30	60	240	480
A.E.G.L.-1 (ppm)	2.1	2.1	2.1	2.1	2.1
A.E.G.L.-2 (ppm)	4.2	4.2	4.2	4.2	4.2
A.E.G.L.-3 (ppm)	36	25	20	10	10

Aux **Etats-Unis**, l'**A.I.H.A** (American Industrial Hygienist Association) publie des valeurs **E.R.P.G** (Emergency Response Planning Guidelines) en cas d'émission

de substances toxiques pour une exposition d'une heure. Ces valeurs seuils n'existent pas pour l'alcool allylique. Néanmoins, des valeurs s'apparentant aux ERPGs mais basés sur une méthodologie spécifique, sont également disponibles. Il s'agit des **TEELs** (Temporary Exposure Emergency Limits) définis par le Ministère des transports et utilisés lorsque les ERPGs ne sont pas disponibles. Ils sont destinés à évaluer les effets sur une population générale en cas d'exposition accidentelle pour une durée de 60 minutes. Ils sont définis sans facteur de sécurité et caractérisés comme suivant :

- TEEL-0 : seuil pour lequel il n'y a aucun risque appréciable pour la santé
- TEEL-1 : seuil d'irritation et d'effets mineurs
- TEEL-2 : seuil d'effets irritants et réversibles
- TEEL-3 : seuil d'effets sérieux, effets létaux possibles.

Pour l'alcool allylique, ces seuils sont :

	ppm	mg/m ³
TEEL-0	2	4
TEEL-1	2,1	4,99
TEEL-2	4,2	10
TEEL-3	20	47,5

Rappel : Il existe également une concentration seuil I.D.L.H. (NIOSH, 1994). Cette valeur représente la valeur maximale de matière dangereuse à laquelle une personne peut être exposée pendant 30 minutes à la suite d'un bris d'un appareil de protection respiratoire à cartouche sans subir d'effets qui l'empêcheraient de quitter les lieux ou d'effets irréversibles pour la santé. Pour l'alcool allylique, cette valeur est de 20 ppm.

L'alcool allylique est classé selon la directive D. 67/548/CEE 21^{ème} ATP :

- R10 _ Inflammable.
- T; R23/24/25 _ Toxique par inhalation, par contact avec la peau et par ingestion.
- Xi; R36/37/38 _ Irritant pour les yeux, les voies respiratoires et la peau.
- N; R50 _ Tres toxique pour les organismes aquatiques.

Des valeurs limites indicatives de moyenne d'exposition pondérée (8 h/jour, 40 h/semaine) et des valeurs limites indicatives d'exposition à court terme (15 min au maximum) dans l'air des locaux de travail ont été établies pour l'alcool allylique :

- Union européen (SCOEL, 2001) :
 - TWA (8h) : 2 ppm (4,8 mg/m³)
 - STEL (15 minutes): 5 ppm (12,1 mg/m³)
 - Risque de pénétration percutanée
- France (INRS, 2005) :

VME (8h) : 0,2 ppm (0,48 mg/m³)

VLE (15 minutes): 2 ppm (4,8 mg/m³)

Risque de pénétration percutanée

- Etats-Unis (ACGIH, 2006) :
TLW-TWA : 0,5 ppm
Risque de pénétration cutanée

3. DONNEES DE TOXICITE CHEZ L'HOMME

3.1 DONNEES EPIDEMIOCLINIQUES

Il n'y a aucun cas rapporté dans la littérature d'étude épidémiologique ou d'exposition à l'alcool allylique ayant entraîné la mort.

3.2 DONNEES EXPERIMENTALES CHEZ LES VOLONTAIRES SAINS

◆ Dunlap et coll. (1958)

La toxicité non létale chez l'homme a été associée à l'irritation sensorielle. Des groupes de cinq à sept volontaires, âgés de 19 à 39 ans, ont été exposés une à trois fois par semaine pendant 5 minutes à l'alcool allylique dans une salle d'exposition cubique d'un volume approximatif de 18 m³. Les vapeurs ont été produites par la vaporisation instantanée de l'alcool allylique en utilisant une source de chaleur et mélangées à l'air par un ventilateur. Les volontaires sont entrés dans la salle cinq minutes après le commencement de la vaporisation. Il n'est pas précisé si les concentrations d'exposition étaient nominales ou mesurées. Des volontaires "ont été pré-conditionnés au début de l'expérience en passant en revue avec eux les différentes sensations subjectives liées à un niveau particulier de réponse... mais le sujet n'était pas informé de la nature de la substance testée." Pendant l'exposition statique à intervalles d'une minute, les volontaires ont évalué leurs réponses à l'irritation nasale et oculaire, à la détection olfactive, aux effets sur le système nerveux central, et aux effets pulmonaires, comme absents, légers, modéré, grave, ou extrême (voir tableau). Cependant, les auteurs ont rapporté les réponses comme étant seulement légères, modérées ou supérieures, excepté pour l'irritation oculaire.

L'identification olfactive a été notée comme légère par 5 des 6 sujets à la plus faible concentration de 0,78 ppm, et est devenue au moins modérée à 6,25 ppm pour 2 des 6 sujets. Aux concentrations de 12,5 ppm, une irritation nasale modérée ou supérieure a été éprouvée par 4 des 7 volontaires, et tous les sujets ont exprimé l'irritation nasale comme modérée ou supérieure à 25,0 ppm.

L'irritation oculaire n'a pas été rapportée jusqu'à 25,0 ppm, mais a été évaluée comme grave. Il n'est pas précisé si les réponses changeaient avec des expositions multiples.

Résumé de la réponse sensorielle à l'alcool allylique, durant une exposition de 5 minutes ^a							
Conc. (ppm)	Nombre de sujets	Détection olfactive		Irritation oculaire		Irritation nasale	
		Légère	≥ modérée	≤ légère	≥ modérée	Aucune	≥ modérée
0.78	6	5	1	0	0	2	0
6.25	6	4	2	1	0	3	1
12.5	7	6	1	1	0	3	4
25.0	5	3	1	0	5	0	5

^a Dunlap et col., 1958.

Bien que non lié aux expositions des volontaires, dans la même publication, Dunlap et col. (1958) a décrit des symptômes chez les ouvriers à qui ont été exposés "modérément" à l'alcool allylique (concentrations non précisées). Les symptômes comprenaient un larmoiement une douleur rétro-oculaire, et une vision brouillée, qui ont persisté pendant 24 à 48 heures après exposition. Aucun dommage permanent à la cornée n'a été rapporté après exposition aux vapeurs d'alcool allylique.

◆ **Torkelson et coll. (1959)**

Dix volontaires ont été exposés à 2 ppm d'alcool allylique pendant 1-3 minutes. Les volontaires sont entrés dans une grande chambre par groupes de 2 ou de 3 une fois que la concentration désirée était atteinte. La moitié des volontaires a rapporté une odeur distincte mais aucune irritation.

4. DONNEES DE TOXICITE CHEZ L'ANIMAL

4.1 ETUDE DES EFFETS LETAUX

Le détail des conditions expérimentales est donné en Annexe. La cotation de la cotation des études selon les critères de classification de Klimisch (annexe 4) est reportée à la suite de la référence bibliographique (cotation "x") associée à une brève justification de la valeur de l'indice retenue.

4.1.1 CHEZ LES RONGEURS : RAT, SOURIS ET COBAYES

La plupart des études de détermination de la toxicité aiguë (CL₅₀) par inhalation sont effectuées sur des rongeurs. Les espèces généralement utilisées sont le rat et la souris. Les principaux résultats disponibles sont reportés ci-après :

◆ **Union Carbide and Carbon Corporation (1951) Cotation 4**

La documentation disponible est insuffisante pour une évaluation complète ; en effet, seul les données de mortalité sont connues. Pour information cette étude a été utilisée par le comité AEGL pour la dérivation de l'AEGL-3.

Union Carbide and Carbon Corporation (1951) a soumis à l'US EPA les résultats d'études de toxicité aiguë par inhalation avec l'alcool allylique réalisées chez le rat et la souris. Aucune information n'est disponible sur la méthode d'exposition, les souches, le sexe des animaux, l'analyse des concentrations ou la période d'observation après exposition. Les résultats de mortalité sont présentés dans les tableaux suivants :

Données de létalité chez les rats après exposition à l'alcool allylique ^a		
Concentration (ppm)	Temps (heure)	Mortalité
200	1	0/10
1000	0.5	1/6
1000	1	4/6
1000	2	6/6

^a Union Carbide et Carbon Corporation, 1951.

Données de létalité chez les souris après exposition à l'alcool allylique ^a		
Concentration (ppm)	Temps (heure)	Mortalité
200	1	0/10
500	0,5	0/10
500	1	4/10
1000	1	6/10
1000	2	8/10
1000	4	10/10

^a Union Carbide et Carbon Corporation, 1951.

◆ Dunlap et col. (1958) Cotation 2

Les conditions expérimentales sont décrites succinctement. L'analyse de la concentration d'alcool allylique n'est pas parfaitement satisfaisante. L'étude ne présente pas les données individuelles de mortalité. L'auteur ne donne que des CL₅₀.

Pour calculer des valeurs de CL₅₀ par inhalation pour l'alcool allylique chez le rat, des groupes de 6 rats mâles Longs-Evans ont été exposés pendant 1, 4, ou 8 heures dans une chambre de verre cylindrique ayant une capacité de 19,5 litres à 40-2300 ppm d'alcool allylique (gamme de concentrations non précisée) (Dunlap et col., 1958). Il n'y a aucune mention d'un groupe contrôle, et l'analyse de vapeur d'alcool allylique dans la chambre d'exposition indique que les concentrations réelles étaient de 15 à 25% inférieures aux concentrations nominales. Les animaux ont été observés pendant au moins 10 jours suivant l'exposition.

Les valeurs de CL₅₀ pour 1, 4, et 8 heures d'exposition étaient de 1060, 165, et 76 ppm, respectivement.

Dans cet article, Dunlap et col. ont rapporté les résultats d'étude de la toxicité de l'alcool allylique chez le rat par diverses voies d'exposition, incluant l'inhalation, la voie orale et l'injection intrapéritonéale. Les signes cliniques de toxicité et les modifications pathologiques n'ont pas été rapportés séparément pour les diverses voies d'exposition, ainsi il n'est pas entièrement claire si quelques signes cliniques étaient spécifiquement liés à l'exposition par inhalation, ou si les signes étaient indépendants de la voie d'exposition. Les signes généraux de toxicité rapportés étaient lacrymation et tremblements, ataxie, et mort précédée de coma. Congestion et oedème pulmonaire, congestion viscérale, et décoloration du foie ont été observées à l'autopsie. L'examen microscopique a montré une congestion et une nécrose hépatique.

◆ Smyth et Carpenter (1948) Cotation 3

Documentation insuffisante pour l'évaluation de l'étude.

Six rats Sherman (sexe non précisé) ont été exposés à 1000 ppm de vapeur d'alcool allylique pendant 1 heure (aucun détail sur les conditions d'exposition) et observés pendant 14 jours pour la mortalité (Smyth et Carpenter, 1948). Quatre des six rats exposés sont morts. La concentration d'exposition n'a pas été confirmée par analyse, et aucun groupe témoin n'a été employé.

◆ **McCord (1932) Cotation 4**

Etude originale non disponible, citée dans US EPA (2000).

Des rats (sexe et souche non précisés) ont été exposés à plusieurs concentrations de vapeur d'alcool allylique pour différentes périodes de temps.

Six rats exposés à 1000 ppm d'alcool allylique sont morts après 3 heures d'une exposition initialement prévue de sept heures. Les résultats de l'autopsie n'ont pas été rapportés.

Quatre rats exposés à 200 ppm d'alcool allylique pendant 7 heures/jour sont morts le premier ou deuxième jour de l'exposition, et l'autopsie a montré une hémorragie des poumons, du tractus intestinal, de la vessie et des reins.

Quatre des cinq rats exposés à 50 ppm d'alcool allylique pendant 7 heures/jour sont morts après approximativement 30 jours d'exposition.

4.1.2 CHEZ LE LAPIN

◆ **Union Carbide and Carbon Corporation (1951) Cotation 4**

La documentation disponible est insuffisante pour une évaluation complète ; en effet, seules les données de mortalité sont connues. Pour information cette étude a été utilisée par le comité AEGL pour la dérivation de l'AEGL-3.

Union Carbide and Carbon Corporation (1951) a soumis à l'US EPA les résultats d'études de toxicité aiguë par inhalation avec l'alcool allylique réalisées chez le lapin. Aucune information n'est disponible sur la méthode d'exposition, les souches, le sexe des animaux, l'analyse des concentrations ou la période d'observation après exposition. Les résultats de mortalité sont présentés dans le tableau suivant :

Données de létalité chez les lapins après exposition à l'alcool allylique		
Concentration (ppm)	Temps (heure)	Mortalité
200	1	0/10
500	2	0/4
500	4	4/4

^a Union Carbide et Carbon Corporation, 1951.

4.1.3 CHEZ LE CHIEN

Il n'existe pas de données de mortalité publiées dans les bases de données bibliographiques et/ou toxicologiques.

4.1.4 CHEZ LES PRIMATES NON HUMAINS

◆ McCord (1932) Cotation 4

Etude originale non disponible, citée dans US EPA (2000).

Un singe (sexe non précisé) exposé à 1000 ppm d'alcool allylique pendant 7 heures est mort 4 heures après l'exposition. Avant la mort, le singe vomissait, a eu la diarrhée, et présentait de graves douleurs. L'autopsie a indiqué une hémorragie sous-cutanée de l'abdomen, une hémorragie et une inflammation de l'intestin, une dilatation du tractus gastro-intestinal, et une hémorragie de la rate et des reins. Une inflammation a été notée dans le cerveau, les méninges et les vaisseaux sanguins, et les poumons présentaient un oedème avec un exsudat hémorragique.

4.2 ETUDE DES EFFETS NON LETAUX

4.2.1 CHEZ LES RONGEURS : RAT, SOURIS ET COBAYES

◆ Nielson et coll. (1984)

Des groupes de quatre souris Ssc:CF-1 mâles ont été exposés à 0,42, 2,00, 4,55, ou 18,10 ppm d'alcool allylique pendant 30 minutes pour déterminer la RD₅₀ pour l'irritation sensorielle. Les valeurs de RD₅₀ représentent la concentration d'un irritant sensoriel qui produit une diminution de 50% de la fréquence respiratoire. Les animaux ont été placés dans un pléthysmographe fixé à une chambre d'exposition tels que la tête de l'animal dépasse dans la chambre. Les animaux ont été observés dans les chambres pendant 5 à 15 minutes pour établir la fréquence respiratoire de base avant de commencer l'exposition à l'alcool allylique. Une valeur RD₅₀ de 3,9 ppm (95% C.I. : 2,4-6,5 ppm) a été déterminée sur la base d'une diminution maximum de la fréquence respiratoire dans les 10 premières minutes d'exposition, et une valeur de 4,8 ppm (95% C.I. : 2,7-10,2 ppm) a été déterminé comme la valeur moyenne pour les 10 dernières minutes (exposition pendant les 21-30 dernières minutes). Pour déterminer si l'alcool allylique produit une irritation pulmonaire à des niveaux de concentration produisant une irritation sensorielle, des souris ont été exposées par cannulation intra-trachéale. Aucune irritation pulmonaire n'a été observée à la concentration de RD₅₀ produisant l'irritation sensorielle.

◆ **James et coll. (1987)**

Une RD₅₀ de 2,5 (2,0-3,2) ppm a été rapportée pour l'alcool allylique chez les souris mâles ICR. Les expositions ont été effectuées dans les chambres d'exposition en verre, et les concentrations en vapeur ont été mesurées par chromatographie gazeuse. Les animaux ont été observés dans les chambres pendant 10 minutes pour établir une fréquence respiratoire de base, puis ont été exposés à l'alcool allylique pendant 30 minutes.

◆ **Zissu (1995)**

Des groupes de dix souris mâles OF1 ont été exposés à 2,4 ou 6,4 ppm d'alcool allylique 6 heures/jour pendant 4 jours; 6 heures/jour pendant 9 jours (5 jours consécutifs la première semaine, 4 jours consécutifs la deuxième semaine); ou 6 heures/jour, 5 jours/semaines pendant 2 semaines. Les concentrations cibles étaient basées sur une valeur RD₅₀ de 2,4 ppm (mesurée) et 3 fois la RD₅₀. Des groupes de 5 souris ont été employés comme témoins. L'examen histopathologique des animaux après les durées respectives d'exposition a indiqué que les lésions de l'épithélium du tractus respiratoire supérieur (hyperplasie, infiltrations inflammatoires, et desquamation de quelques cellules épithéliales) et de l'épithélium olfactif (une perte isolée de cellules sensorielles) s'étaient développées dans les groupes exposés à 2,4 et 6,4 ppm. Les lésions étaient les plus graves dans le groupe exposé pendant 4 jours, devenant moins graves chez les animaux exposés pendant de plus longues périodes. Aucun changement pathologique n'a été noté au niveau de la trachée ou des poumons chez les animaux exposés.

4.2.2 CHEZ LE LAPIN

Il n'existe pas de données de toxicité aiguë non létales publiées dans les bases de données bibliographiques et/ou toxicologiques.

4.2.3 CHEZ LE CHIEN

Il n'existe pas de données de toxicité aiguë non létales publiées dans les bases de données bibliographiques et/ou toxicologiques.

4.2.4 CHEZ LES PRIMATES NON HUMAINS

Il n'existe pas de données de toxicité aiguë non létales publiées dans les bases de données bibliographiques et/ou toxicologiques.

5. ANALYSE DES DONNEES DE TOXICITE

5.1 ANALYSE DES DONNEES DE MORTALITE

5.1.1 ETUDES QUALITATIVES

Une étude correspondant aux conditions d'exposition accidentelle (espèces, conditions expérimentales) et de résultats peut être retenue malgré sa cotation 4 pour manque d'information détaillées (autres que les données individuelles de mortalité) sur les conditions de l'étude. Cette étude est :

♦ **Union Carbide and Carbon Corporation (1951) - cotation 4**

L'étude de Dunlap et col. (1958) n'a pas été utilisée pour l'analyse probit en raison du manque de données individuelles de mortalité.

5.1.2 ANALYSE QUANTITATIVE

Cette analyse quantitative a été effectuée à partir de l'étude retenue en § 5.1.1. et pour les 2 espèces, souris et rat.

Le modèle statistique employé est le modèle « probit ». L'analyse probit permet de relier la proportion d'effets (ici mortalité) au niveau d'exposition, caractérisé par une concentration et une durée.

La probabilité que la substance induise un effet néfaste (mortalité) peut s'écrire :

$$p = F\left(\frac{\log(C) + m \log(\tau) - \mu}{\sigma}\right)$$

p est donc la probabilité qu'un individu choisi au hasard et exposé à une concentration C de substance pendant un temps τ présente une réponse (mortalité), en supposant une distribution lognormale des tolérances, c'est-à-dire que le logarithme des tolérances est distribué selon une loi Normale centrée réduite.

F est la fonction de répartition de la loi Normale. Elle s'écrit :

$$F(x) = \frac{1}{\sqrt{2\pi}} \int_{-\infty}^x \exp\left(-\frac{t^2}{2}\right) dt$$

Nous pouvons alors écrire :

$$CL1\% = \exp(\mu - 2,33\sigma - m\log(\tau))$$

$$CL5\% = \exp(\mu - 1,645\sigma - m\log(\tau))$$

$$CL50\% = \exp(\mu - m\log(\tau))$$

Pour faire fonctionner ce modèle mathématique, il convient de disposer des données suivantes :

- B : le nombre de groupe d'animaux (ou d'individus)
- C_i : la concentration d'exposition des animaux du groupe i
- b_i : le nombre d'animaux (ou d'individus) dans le groupe i et exposés à la concentration C_i
- y_i : le nombre d'animaux (ou d'individus) affectés par le traitement parmi les n_i exposés à la concentration C_i
- τ_i : le temps d'exposition du groupe i .

Le calcul des CL_{50} , CL_{05} et CL_{01} en fonction du temps d'exposition, s'est basé sur l'estimation des paramètres de régression (m , μ et σ) ainsi obtenus par une analyse bayésienne. Les intervalles de confiance sont déterminés sous l'hypothèse d'une fonction de vraisemblance binomiale [FINNEY (1971)].

L'utilisation du logiciel de statistiques (MCSim[®]) a permis d'obtenir les paramètres des équations probit.

Enfin, la valeur n de la relation de Haber ($C^n.t = k$) a également été calculée à partir des données analysées et retenues.

Les équations probit établies et la valeur n correspondante sont les suivantes :

- **Rat** $Y = 1,49 \ln(\text{concentration}) + 2,243 \ln(\text{temps}) - 19,043$
 $n = 0,664$ IC95 [0,317, 1,965]
- **Souris** $Y = 0,998 \ln(\text{concentration}) + 1,579 \ln(\text{temps}) - 13,278$
 $n = 0,632$ IC95 [0,321, 0,962]

Y est une fonction de l'équation probit.

La concentration est exprimée en ppm et le temps en minutes.

5.2 ANALYSE DES EFFETS NON LETAUX

5.2.1 SYNTHÈSE DES EFFETS NON LETAUX CHEZ L'HOMME

Il n'y a aucun cas rapporté de mortalité chez l'homme après l'exposition à l'alcool allylique, et aucun cas rapporté d'exposition accidentelle au travail. Des volontaires exposés à l'alcool allylique pendant 5 minutes ont rapporté une irritation nasale à 12,5 ppm (concentration nominale), et une irritation oculaire significative à 25 ppm (concentration nominale).

5.2.2 SYNTHÈSE DES EFFETS NON LÉTAUX CHEZ L'ANIMAL

Des valeurs de RD_{50} (concentration d'un irritant sensoriel qui produit une diminution de 50% de la fréquence respiratoire) de 2,5 et 3,9 ppm ont été rapportées chez la souris.

6. REVUE DES RESULTATS

6.1 EXTRAPOLATION DES DONNEES EXPERIMENTALES DE L'ANIMAL A L'HOMME

Des études de létalité sont disponibles chez l'animal. Les seules données individuelles de mortalité permettant une analyse par le logiciel probit de l'INERIS (au moins deux temps d'exposition) sont celles obtenues chez le rat et la souris (Union Carbide and Carbon Corporation, 1951).

Les données disponibles chez l'homme et le rongeur permettent de penser que le mécanisme d'action toxique de cette substance est semblable dans les 2 espèces. L'alcool allylique semble être oxydé facilement dans le foie en une variété de métabolites, tels que l'acroléine, l'acide acrylique, l'aldéhyde glycidique et le glycéraldéhyde. Parmi ces métabolites, le métabolite le plus réactif, l'acroléine, peut causer une hépatotoxicité (OCDE, 2005). De plus, les cinétiques de pénétration par voie pulmonaire ne sont probablement pas très différentes. L'ensemble de ces éléments permet donc l'extrapolation des données animales à l'homme.

6.2 SEUILS D'EFFETS LETAUX CHEZ L'HOMME

Compte-tenu des informations disponibles², le groupe d'experts ne souhaite pas dériver de valeur faute d'accès à l'étude de référence, et il recommande que des études soient menées sur ce produit.

Néanmoins, de façon pragmatique puisqu'il n'existait pas de valeur pour ce produit, le MEDAD a choisi d'utiliser les valeurs proposées ci-dessous et dérivées à partir de l'étude de Union Carbide and Carbon Corporation (1951) réalisée chez le rat et la souris. [NB :Ces données ont été également utilisées par le comité AEGL pour la dérivation de leurs valeurs.]

Le tableau en annexe (c.f. §9., Annexe 2) donne les CL₀₁, CL₀₅ et CL₅₀ pour le rat et la souris ainsi que leurs intervalles de confiance, calculées avec le logiciel probit standard, et pour des durées d'exposition de 1, 10, 20, 30, 60, 120, 240 et 480 minutes.

La souris semble l'espèce la plus sensible et celle pour laquelle la dispersion des résultats est la moins grande. Les valeurs obtenues pour les CL₀₁ et CL₀₅ selon le logiciel probit standard sont les suivantes pour cette espèce :

Temps (min)	CL₀₁ (ppm) Souris	CL₀₅ (ppm) Souris
--------------------	---	---

² une seule étude disponible (Union Carbide corporation, 1951), mais insuffisamment décrite (aucune information sur la méthode d'exposition, les souches, le sexe des animaux, l'analyse des concentrations ou la période d'observation après exposition), qui doit donc être cotée 4 pour insuffisance d'information

1	58099	115412
10	1520	3020
20	508	1008
30	267	531
60	89	177
120	30	59
240	10	20
480	3	7

Il est donc proposé de retenir ces valeurs pour la fixation des seuils des effets létaux en cas d'émission accidentelle d'alcool allylique, sans appliquer de facteur d'extrapolation inter-espèce dans la mesure où l'espèce la plus sensible a été utilisée.

Néanmoins, compte-tenu qu'à 20°C la concentration atmosphérique d'alcool allylique à saturation de vapeur est de 24 150 ppm (58 500 mg/m³), les SEI 1 et 5% sont plafonnées à 24150 ppm pour le temps 1 minute.

TEMPS (min)	S.E.L. 5%	
	mg/m ³	ppm
1	58500*	24150*
10	7307	3020
20	2440	1008
30	1285	531
60	429	177
120	143	59
240	48	20
480	16	7

* valeur plafonnée à la concentration atmosphérique d'alcool allylique à saturation de vapeurs à 20°C

TEMPS (min)	S.E.L. 1%	
	mg/m ³	ppm

1	58500*	24150*
10	3679	1520
20	1228	508
30	647	267
60	216	89
120	72	30
240	24	10
480	8	3

* valeur plafonnée à la concentration atmosphérique d'alcool allylique à saturation de vapeurs à 20°C

6.3 SEUILS DES EFFETS IRREVERSIBLES

Les données disponibles sont insuffisantes pour la détermination des seuils d'effets irréversibles (S.E.I.).

6.4 SEUILS DES EFFETS REVERSIBLES

Concernant les effets réversibles, l'analyse des données de Dunlap et col. (1958) obtenue chez des volontaires sains met en évidence qu'une exposition à 12,5 ppm pendant 5 minutes induit une irritation des voies respiratoires supérieures. Lors d'une exposition à 25 ppm pendant la même durée, une irritation oculaire est rapportée. De plus, les études chez l'animal montrent qu'une exposition de souris à l'alcool allylique pendant 10 minutes induit une diminution de la fréquence respiratoire dès 2,5 ppm.

Les données disponibles sont donc insuffisantes pour la détermination des seuils d'effets réversibles (S.E.R.).

6.5 SEUIL DE PERCEPTION

Des valeurs de seuil d'odeur pour l'alcool allylique sont rapportées par l'association américaine d'hygiène industrielle (AIHA, 1989) à 1.4 ppm (3,3 mg/m³) et 2,1 ppm (5 mg/m³). Ces valeurs sont basées sur deux études (Katz et Talbert, 1930 ; Dravnieks, 1974 ; comme cité dans AIHA, 1989) qui ont été critiquées par l'AIHA et évaluées comme acceptables.

Il est proposé de fixer le seuil de perception à 1 ppm.

7. CONCLUSION

Compte-tenu des informations disponibles, le groupe d'experts ne souhaite pas dériver de valeur faute d'accès à l'étude de référence, et il recommande que des études soient menées sur ce produit.

Néanmoins, de façon pragmatique puisqu'il n'existait pas de valeur pour ce produit, le MEDAD a choisi d'utiliser les valeurs proposées ci-dessous et dérivées à partir de l'étude de Union Carbide and Carbon Corporation (1951) réalisée chez le rat et la souris.

◆ Seuils des effets létaux significatifs retenus par le MEDAD

TEMPS (min)	S.E.L. 5%	
	mg/m ³	ppm
1	58500*	24150*
10	7307	3020
20	2440	1008
30	1285	531
60	429	177
120	143	59
240	48	20
480	16	7

* valeur plafonnée à la concentration atmosphérique d'alcool allylique à saturation de vapeurs à 20°C

◆ Seuils des premiers effets létaux retenus par le MEDAD

TEMPS (min)	S.E.L. 1%	
	mg/m ³	ppm
1	58500*	24150*
10	3679	1520
20	1228	508
30	647	267
60	216	89
120	72	30
240	24	10
480	8	3

* valeur plafonnée à la concentration atmosphérique d'alcool allylique à saturation de vapeurs à 20°C

◆ **Seuils d'effets irréversibles**

Les données disponibles sont insuffisantes pour la détermination des seuils d'effets irréversibles (S.E.I.).

◆ **Seuils d'effets réversibles**

Les données disponibles sont insuffisantes pour la détermination des seuils d'effets réversibles (S.E.R.).

◆ **Seuil de perception**

Seuil olfactif : 1 ppm (2,4 mg/m³)

8. REFERENCES

American Industrial Hygiene Association (AIHA) (1989) Odor Thresholds for Chemicals with Established Occupational Health Standards. AIHA, Fairfax, VA.

American Conference of Governmental Industrial Hygienists (ACGIH). (2006) TLVs and BEIs. Based on the Documentation of the Threshold Limit Values for Chemical Substances and Physical Agents.

Dravnieks, A. 1974. A building-block model for the characterization of odorant molecules and their odors. Ann. N.Y. Acad. Sci. 237: 144-149.

Dunlap MK, Kodama JK, Wellington JS, Anderson HH, Hine CH (1958). The Toxicity of Allyl Alcohol, A.M.A. Archives of Industrial Health, 18, 303-311.

ECB <http://ecb.jrc.it/esis/>

INERIS (2003) Seuils de toxicité aiguë. Méthodologie de détermination des seuils des effets létaux, des effets irréversibles, des effets réversibles et de perception.

INRS (2004) Alcool allylique, Fiche toxicologique n° 156.

James, J.T., Buettner, L.C., and Hsu, S.S. (1987) Sensory irritation of methylisocyanate vapor. J. Appl. Toxicol. 7: 147-148.

Katz, S.H., and Talbert, E.J. (1930) Intensities of odors and irritating effects of warning agents for inflammable and poisonous gases. (U.S. Bureau of Mines, Technical Report no. 480.) Washington, D.C.: U.S. Department of Commerce.

Klimisch, H.-J., Andreae, M., and Tillmann, U. (1997) A systematic approach for evaluating the quality of experimental toxicological and ecotoxicological data. Regulatory Toxicology and Pharmacology 25, 1-5.

McCord, C.P. (1932) The toxicity of allyl alcohol. J. Am. Med. Assoc. 98: 2269.

Nielson, G.D., Bakbo, J.C., and Holst, E. (1984) Sensory irritation and pulmonary irritation by airborne allyl acetate, allyl alcohol, and allyl ether compared to acrolein. Acta Pharmacol. et Toxicol. 54: 292-298.

OCDE (2005) Allyl alcool, SIDS Initial Assessment Report For SIAM 21.

Rosner, G. (1994) Validierung von SDS : Standardbegründungen (ersetzt info VAL2010.doc). Fraunhofer-Institut für Toxikologie und Aerosolforschung, 08-11-1994.

Smyth, H.F., and Carpenter, C.P. (1948) Further experience with the range finding test in the industrial toxicology laboratory. J. Ind. Hyg. Toxicol. 30: 63-68.

Torkelson, T.R., Wolf, M.A., Oyen, F., and Rowe, V.K. (1959) Vapor toxicity of allyl alcohol as determined on laboratory animals. Am. Ind. Hyg. Assoc. J. 20: 224-229.

Union Carbide and Carbon Corporation. 1951. Initial submission: Letter from DuPont Chem to USEPA regarding a letter about toxicity studies with allyl alcohol with cover letter dated 10/15/92. Union Carbide and Carbon Corporation, New York, N.Y. Doc. # 88-920009857.

US EPA (2000) Allyl Alcohol (CAS Reg. No. 107-18-6), proposed acute exposure guideline levels (AEGLs). Public draft.

Zissu, D. (1995) Histopathological changes in the respiratory tract of mice exposed to ten families of airborne chemicals. *J. Appl. Toxicol.* 15: 207-213.

9. LISTE DES ANNEXES

Repère	Désignation précise	Nb pages
Annexe 1	Principales données expérimentales sur la mortalité induite par l'alcool allylique.	1
Annexe 2	Seuils des effets létaux déterminés pour l'alcool allylique chez le rat et la souris (Union Carbide and Carbon Corporation, 1951).	3
Annexe 3	Résultats obtenus en sortie du logiciel Probit standard pour le rat et la souris	10
Annexe 4	Critère pour la détermination de la cotation d'une étude	1

Annexe 1

Principales données expérimentales sur la mortalité induite par l'alcool allylique utilisées pour la modélisation.

Etudes	Espèces	Durée d'exposition (min)	Concentration (ppm)	Nombre de décès	Nombre d'animaux par lot	Cotation
Union Carbide and Carbon Corporation (1951)	Rat	30	1000	1	6	4
		60	200	0	10	
		60	1000	4	6	
		120	1000	6	6	
Union Carbide and Carbon Corporation (1951)	Souris	30	500	0	10	4
		60	200	0	10	
		60	500	4	10	
		60	1000	6	10	
		120	1000	8	10	
		240	1000	10	10	

Annexe 2

Seuils des effets létaux déterminés par le logiciel probit standard pour l'alcool allylique chez le rat et la souris (Union Carbide and Carbon Corporation, 1951).

Le tableau suivant présente pour chaque durée d'exposition, la valeur du mode des concentrations létales 1%, 5% et 50%.

Temps	CL1%	CL5%	CL50%
	(ppm)	(ppm)	(ppm)
	Rat	Rat	Rat
	Souris	Souris	Souris
1	74270 (378-15300000)	117586 (1170-33800000)	354442 (7640-305000000)
	58099 (5080-11200000)	115412 (10900-29900000)	599889 62100-401000000)
10	2321 (37.4-16200)	3675 (180-31300)	11077 (2070-245000)
	1520 (211-13000)	3019 (830-30400)	15695 (5320-355000)
20	817 (16.1-2210)	1294 (84-4080)	3903 (1390-32700)
	507 (53-1900)	1008 (236-4200)	5241 (2530-46600)
30	444 (8.7-816)	703 (47-1350)	2120 (1040-11000)
	267 (20-665)	530 (99-1390)	2759 (1590-14400)
60	156 (2.1-327)	248 (11.9-434)	747 (409-2200)
	89 (3.3-161)	177 (17-282)	921 (586-2120)
120	55 (0.4-181)	87 (2.7-249)	263 (62-811)
	30 (0.5-65)	59 (2.6-115)	307 (91-507)
240	19.4 (0.07-108)	30.7 (0.3-151)	93 (7.5-491)
	9.9 (0.07-30)	19.7 (0.3-52)	102 (11-231)
480	6.8 (0.01-66.8)	10.8 (0.05-97)	33 (0.8-345)
	3.3 (0.01-14.6)	6.6 (0.04-25)	34 (1.4-111)

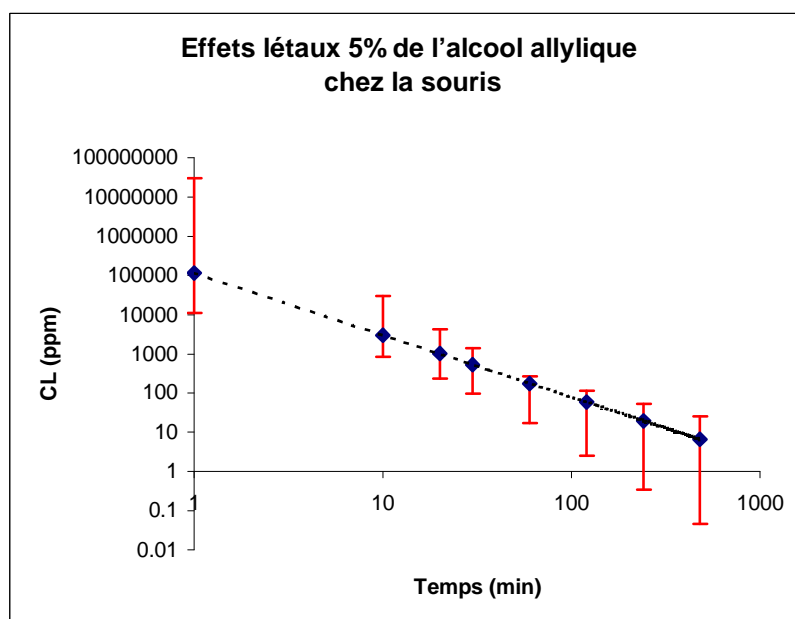
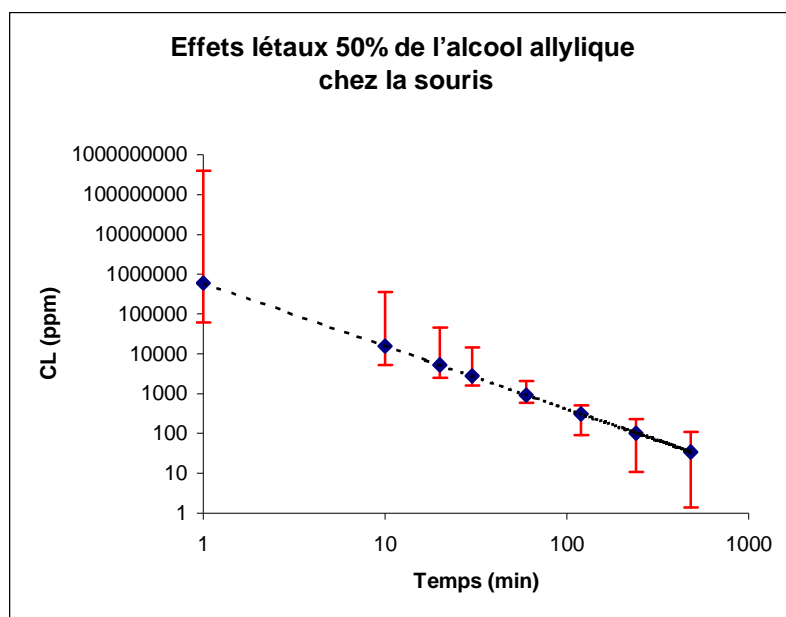
Les équations probit standard établies et la valeur n correspondante sont les suivantes :

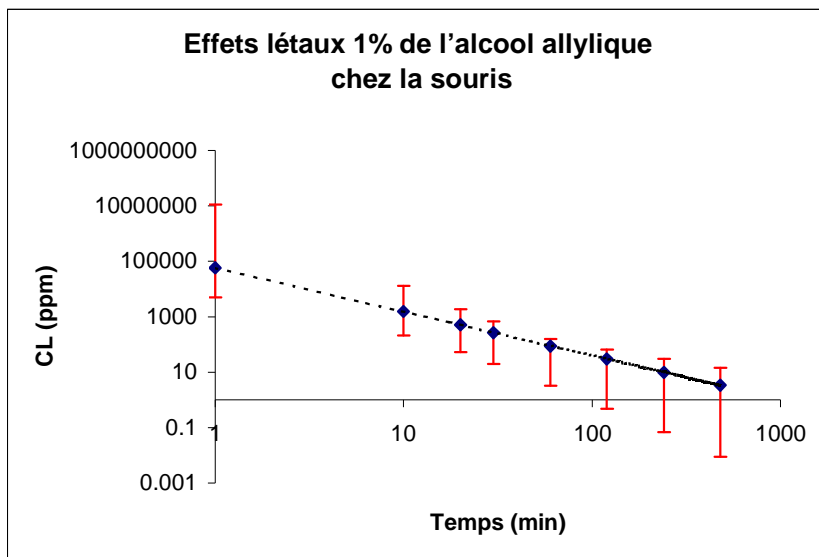
- **Rat** $Y = 1,49 \ln(\text{concentration}) + 2,243 \ln(\text{temps}) - 19,043$
 $n = 0,664$ IC95 [0,317, 1,965]
- **Souris** $Y = 0,998 \ln(\text{concentration}) + 1,579 \ln(\text{temps}) - 13,278$
 $n = 0,632$ IC95 [0,321, 0,962]

Y est une fonction de l'équation probit.

La concentration est exprimée en ppm et le temps en minutes.

.Graphique 1 : seuils des effets létaux déterminés par le Probit standard pour l'alcool allylique chez la souris (Union Carbide and Carbon Corporation, 1951).





Annexe 3

Résultats obtenus en sortie du logiciel probit standard

Etude Union Carbide and Carbon Corporation (1951) chez le rat

The data

Substance : Alcool allylique

Species : Rat

Study reference : Union Carbide and Carbon Corporation (1951)

Number of groups : 4

Array of data :

C	T	n_obs	n_incid
200	60	10	0
1000	30	6	1
1000	60	6	4
1000	120	6	6

Model parameter estimates

	Estimate*	95% Confidence Interval
n	0.664	[0.317 , 1.965]
μ	12.778	[8.94 , 19.5]
σ	0.671	[0.405 , 2.68]

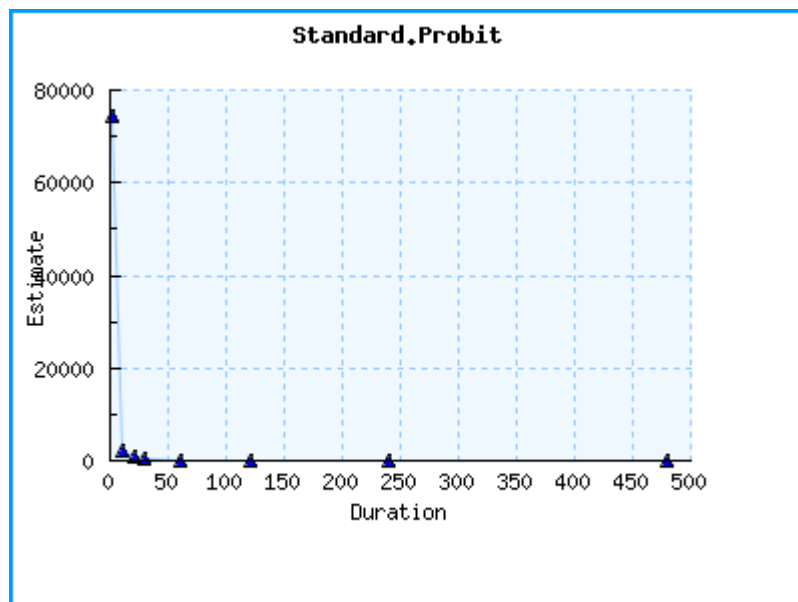
* The estimate is obtained from maximum posterior vector.

Effective toxic dose equation :

$$1.49 \ln(C) + 2.243 \ln(T) - 19.043$$

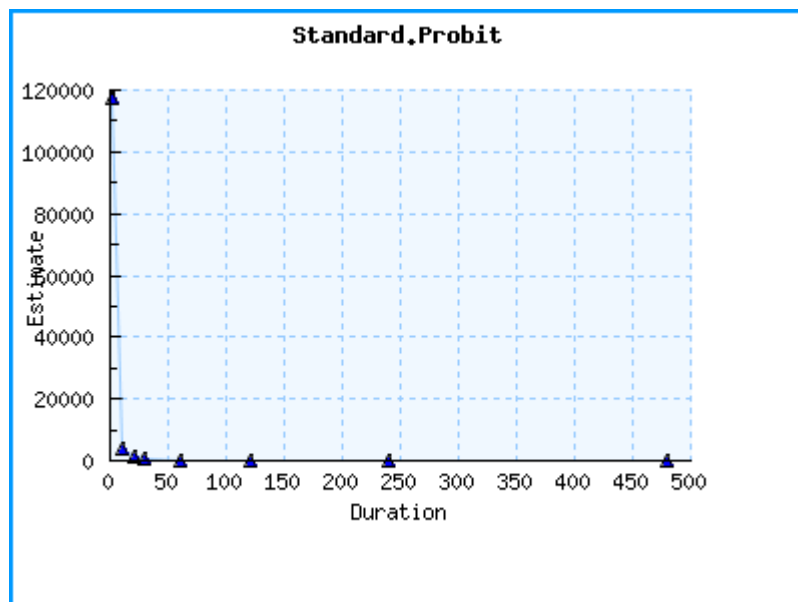
Reference concentrations LC1% and their 95% confidence intervals

Exposure duration (min)	Estimate*	95% Confidence Interval
1	74269.8	[378 , 15300000]
10	2321.2	[37.4 , 16200]
20	817.771	[16.1 , 2210]
30	444.219	[8.68 , 816]
60	156.501	[2.14 , 327]
120	55.136	[0.396 , 181]
240	19.425	[0.068 , 108]
480	6.843	[0.011 , 66.8]



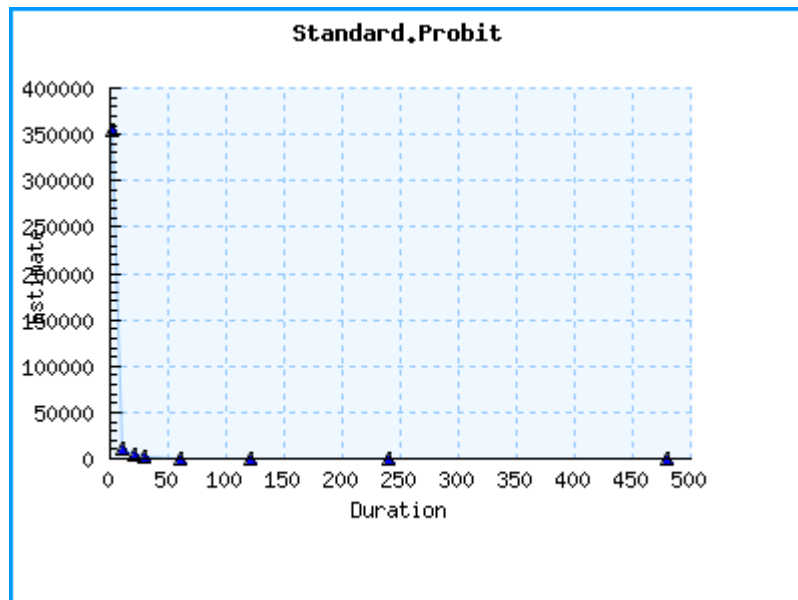
Reference concentrations LC5% and their 95% confidence intervals

Exposure duration (min)	Estimate*	95% Confidence Interval
1	117586	[1170 , 33800000]
10	3674.97	[180 , 31300]
20	1294.71	[83.6 , 4080]
30	703.297	[46.9 , 1350]
60	247.776	[11.9 , 434]
120	87.293	[2.37 , 249]
240	30.754	[0.345 , 151]
480	10.835	[0.051 , 97.2]

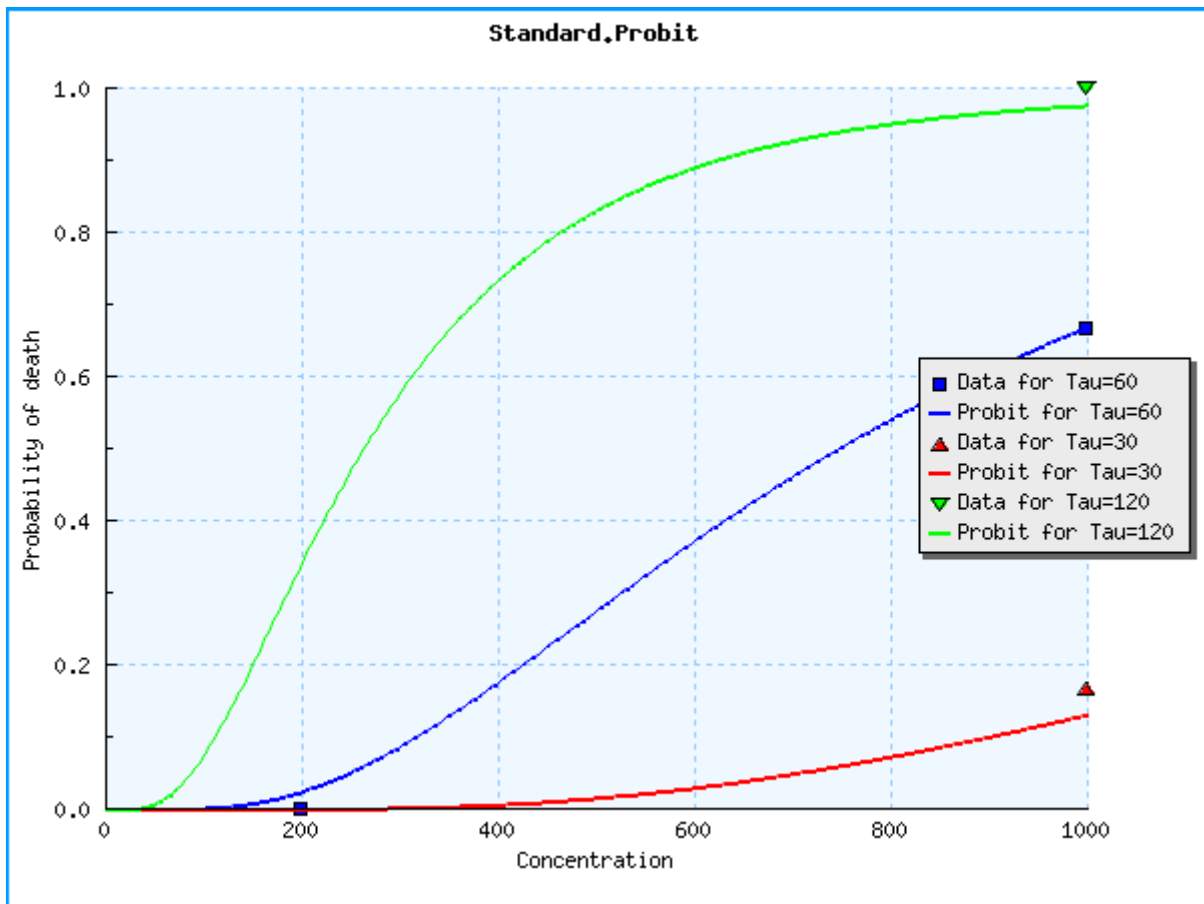


Reference concentrations LC50% and their 95% confidence intervals

Exposure duration (min)	Estimate*	95% Confidence Interval
1	354442	[7640 , 305000000]
10	11077.6	[2070 , 245000]
20	3902.7	[1390 , 32700]
30	2119.97	[1040 , 11000]
60	746.878	[409 , 2200]
120	263.129	[62.5 , 811]
240	92.702	[7.54 , 491]
480	32.66	[0.854 , 345]



Probability of an adverse response



Etude Union Carbide and Carbon Corporation (1951) chez la souris

The data

Substance : Alcool allylique

Species : souris

Study reference : Union Carbide and Carbon Corporation (1951)

Number of groups : 6

Array of data :

C	T	n_obs	n_incid
200	60	10	0
500	30	10	0
500	60	10	4
1000	60	10	6
1000	120	10	8
1000	240	10	10

Model parameter estimates

	Estimate*	95% Confidence Interval
n	0.632	[0.321 , 0.962]
μ	13.305	[11 , 19.8]
σ	1.002	[0.764 , 2.48]

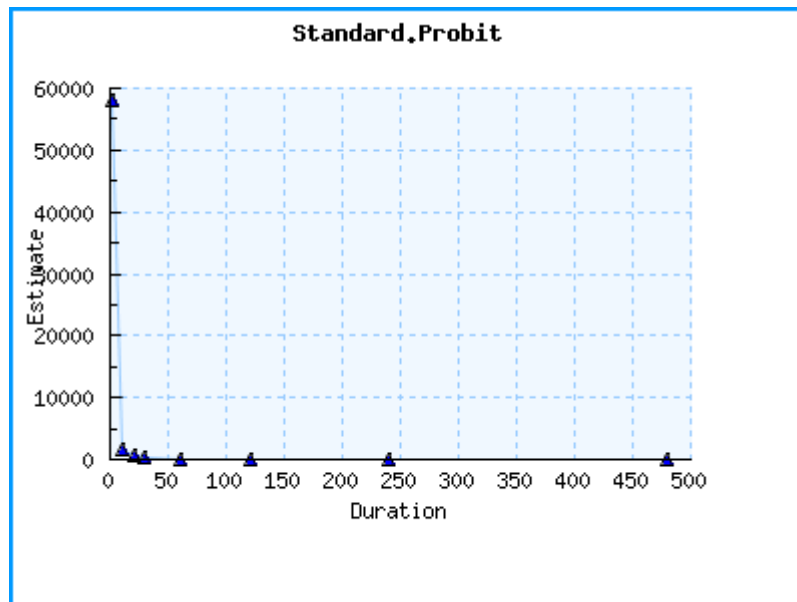
* The estimate is obtained from maximum posterior vector.

Effective toxic dose equation :

$$0.998 \ln(C) + 1.579 \ln(T) - 13.278$$

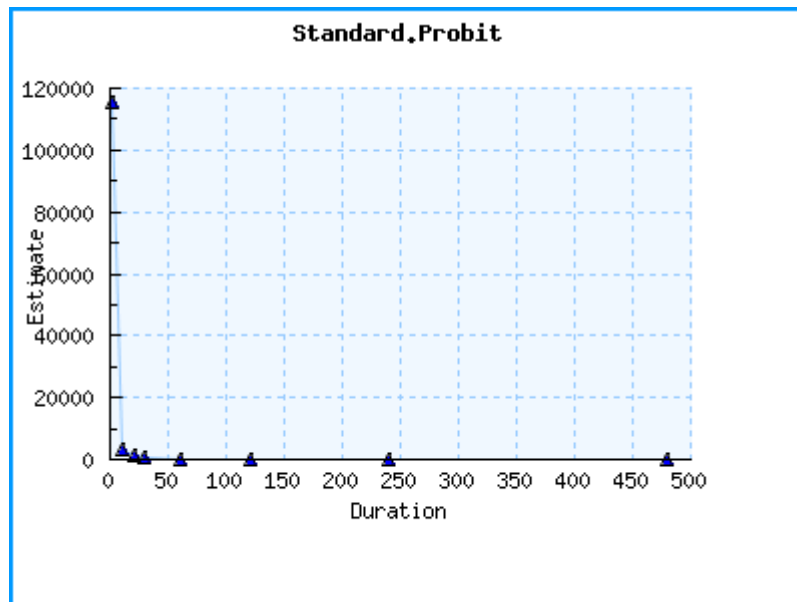
Reference concentrations LC1% and their 95% confidence intervals

Exposure duration (min)	Estimate*	95% Confidence Interval
1	58099.4	[5080 , 11200000]
10	1520.1	[211 , 13000]
20	507.635	[52.6 , 1900]
30	267.253	[19.9 , 665]
60	89.249	[3.33 , 161]
120	29.805	[0.488 , 64.9]
240	9.953	[0.072 , 30]
480	3.324	[0.009 , 14.6]



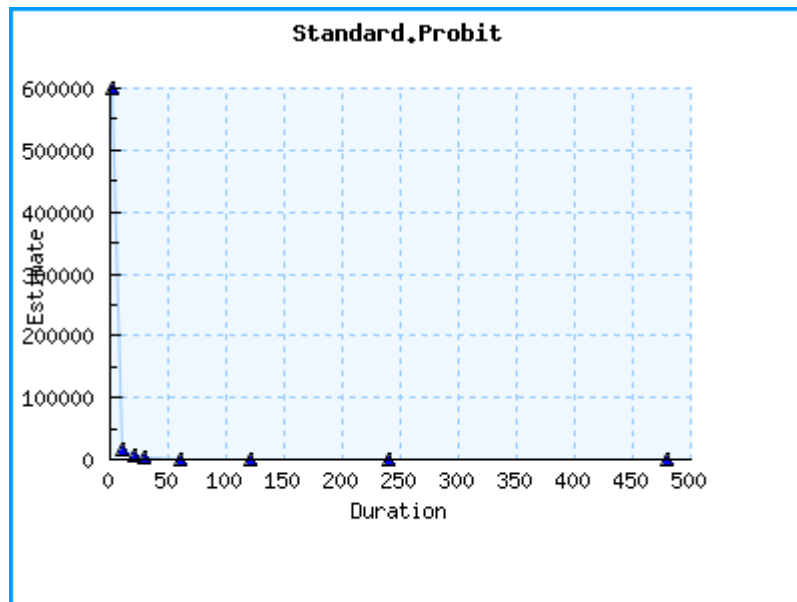
Reference concentrations LC5% and their 95% confidence intervals

Exposure duration (min)	Estimate*	95% Confidence Interval
1	115412	[10900 , 29900000]
10	3019.6	[830 , 30400]
20	1008.39	[236 , 4200]
30	530.885	[99.5 , 1390]
60	177.288	[16.9 , 282]
120	59.205	[2.56 , 115]
240	19.772	[0.348 , 52.5]
480	6.603	[0.046 , 25.1]

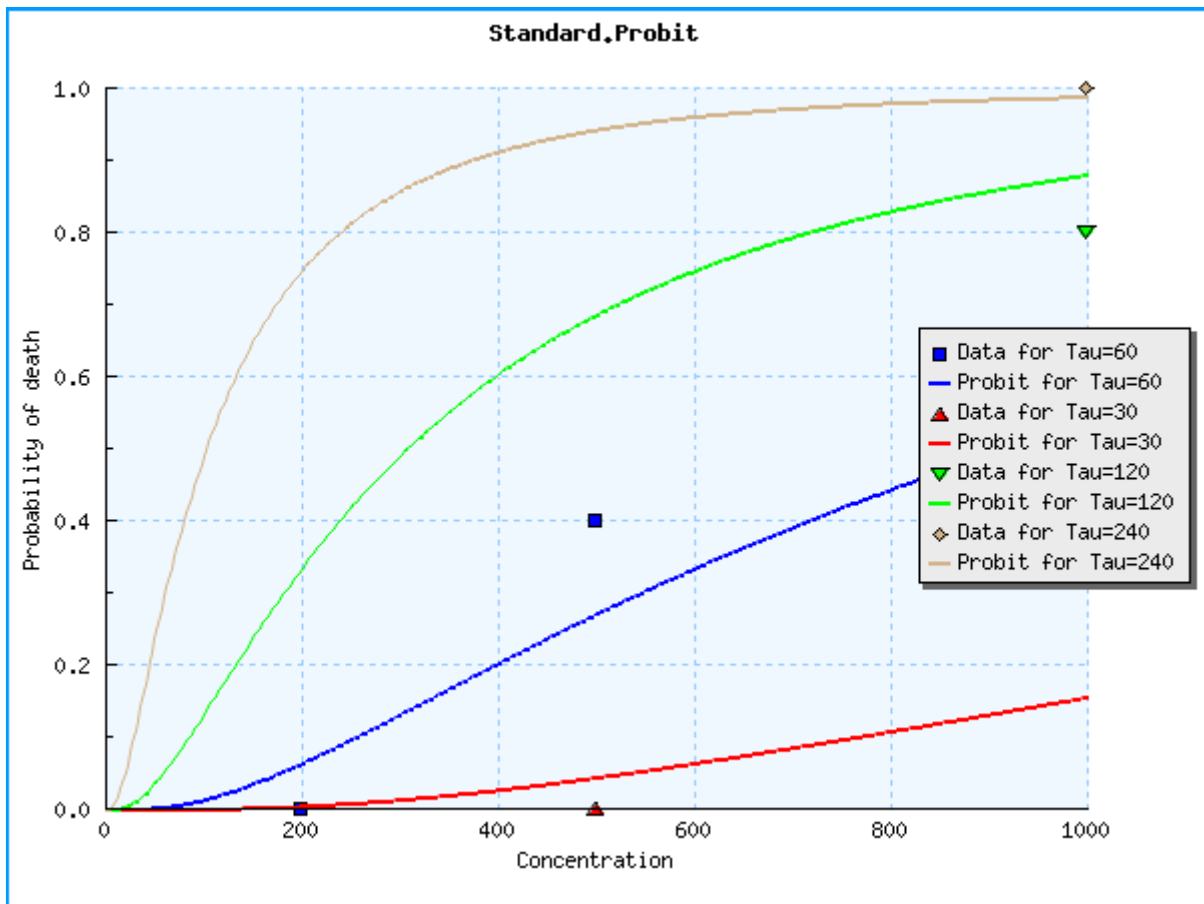


Reference concentrations LC50% and their 95% confidence intervals

Exposure duration (min)	Estimate*	95% Confidence Interval
1	599889	[62100 , 401000000]
10	15695.3	[5320 , 355000]
20	5241.45	[2530 , 46600]
30	2759.45	[1590 , 14400]
60	921.515	[586 , 2120]
120	307.739	[90.9 , 507]
240	102.769	[11.1 , 231]
480	34.32	[1.38 , 111]



Probability of an adverse response



Annexe 4

Critère pour la détermination de la cotation d'une étude

Adapté de Klimisch et col (1997) et Rosner (1994)

Code	Category of reliability
1	Reliable without restriction
1a	GLP guideline study (OECD, EC, EPA, FDA, etc...)
1b	Comparable to guideline study
1c	Test procedure in accordance with national standard methods (AFNOR, DIN, etc...)
1d	Test procedure in accordance with generally accepted scientific standards and described in sufficient detail
2	Reliable with restrictions
2a	Guideline study without detailed documentations
2b	Guideline study with acceptable restrictions
2c	Comparable to guideline study with acceptable restrictions
2d	Test procedure in accordance with national standard methods with acceptable restrictions
2e	Study well documented, meets generally accepted scientific principles, acceptable for assessment
2f	Accepted calculation method
2g	Data from handbook or collection of data
3	Not reliable
3a	Documentation insufficient for assessment
3b	Significant methodological deficiencies
3c	Unsuitable test system
4	Not assignable
4a	Abstract
4b	Secondary literature
4c	Original reference not yet available
4d	Original reference in language (e.g. Russian)
4e	Documentation insufficient for assessment