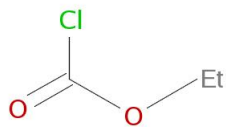


**Groupe d'Experts Toxicologues du Ministère de
l'Écologie, du Développement Durable et des
Transports et du Logement.**

**Seuils de Toxicité aiguë
Chloroformiate d'éthyle
 $C_3H_5ClO_2$**

Seuils de Toxicité aiguë

Chloroformiate d'éthyle (N° CAS : 541-41-3)



PREAMBULE

Le présent rapport a été établi à partir du rapport INERIS référencé DRC-12-117220-00421A « Seuils de Toxicité aiguë pour le Chloroformiate d'éthyle (N° CAS : 541-41-3) » et amendé suite à son examen par le groupe d'experts toxicologues du Ministère de l'Ecologie, du Développement Durable, des Transports et du Logement.

Il a été examiné en séance du groupe de travail en septembre et décembre 2009, juin 2010 et mars 2011. Ce dossier a été validé au cours de la séance du 03 mars 2011 par les experts présents puis par mail le 25 mars 2011 (selon le compte rendu daté du 12 mai 2011 de la réunion des experts toxicologues). Le présent rapport a été mis en ligne sur le portail des substances chimiques de l'Ineris en janvier 2021.

TABLE DES MATIÈRES

1. RESUME.....	4
2. INTRODUCTION	7
3. VALEURS OFFICIELLES EXISTANTES	9
4. DONNEES DE TOXICITE CHEZ L'HOMME	11
4.1 Données épidémiocliniques	11
4.2 Données expérimentales chez les Volontaires Sains.....	11
5. DONNEES DE TOXICITE CHEZ L'ANIMAL	12
5.1 Etude des effets létaux.....	12
5.2 Etude des effets non létaux.....	14
6. ANALYSE DES DONNEES DE TOXICITE	16
6.1 Analyse des données de mortalité	16
6.2 Analyse des effets non létaux	16
7. REVUE DES RESULTATS.....	17
7.1 Extrapolation des données expérimentales de l'animal à l'homme	17
7.2 Seuils d'effets létaux chez l'homme.....	17
7.3 Seuils des effets irréversibles.....	17
7.4 Seuils des effets réversibles.....	18
7.5 Seuil de perception.....	18
8. CONCLUSION.....	19
9. REFERENCES	20
10. LISTE DES ANNEXES	21

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 de décembre 2007.

Dans ce contexte, le ministère de l'Ecologie, du Développement Durable, des Transports et du Logement (MEDDTL) souhaite des **"seuils des effets létaux significatifs" (SELS)**, des **"seuils des premiers effets létaux" (SPEL)**, des **"seuils des effets irréversibles" (SEI)**, des **"seuils des effets réversibles" (SER)** et un **"seuil de perception" (SP)** pour le chloroformiate d'éthyle.

L'objet du présent rapport est la présentation de seuils de toxicité aiguë validés par le groupe d'experts toxicologues sur la base d'une proposition de l'INERIS.

◆ **Seuils d'effets létaux**

Compte-tenu de l'absence de données de qualité, aucun seuil de toxicité pour les effets létaux n'a pu être déterminé.

◆ **Seuils d'effets irréversibles**

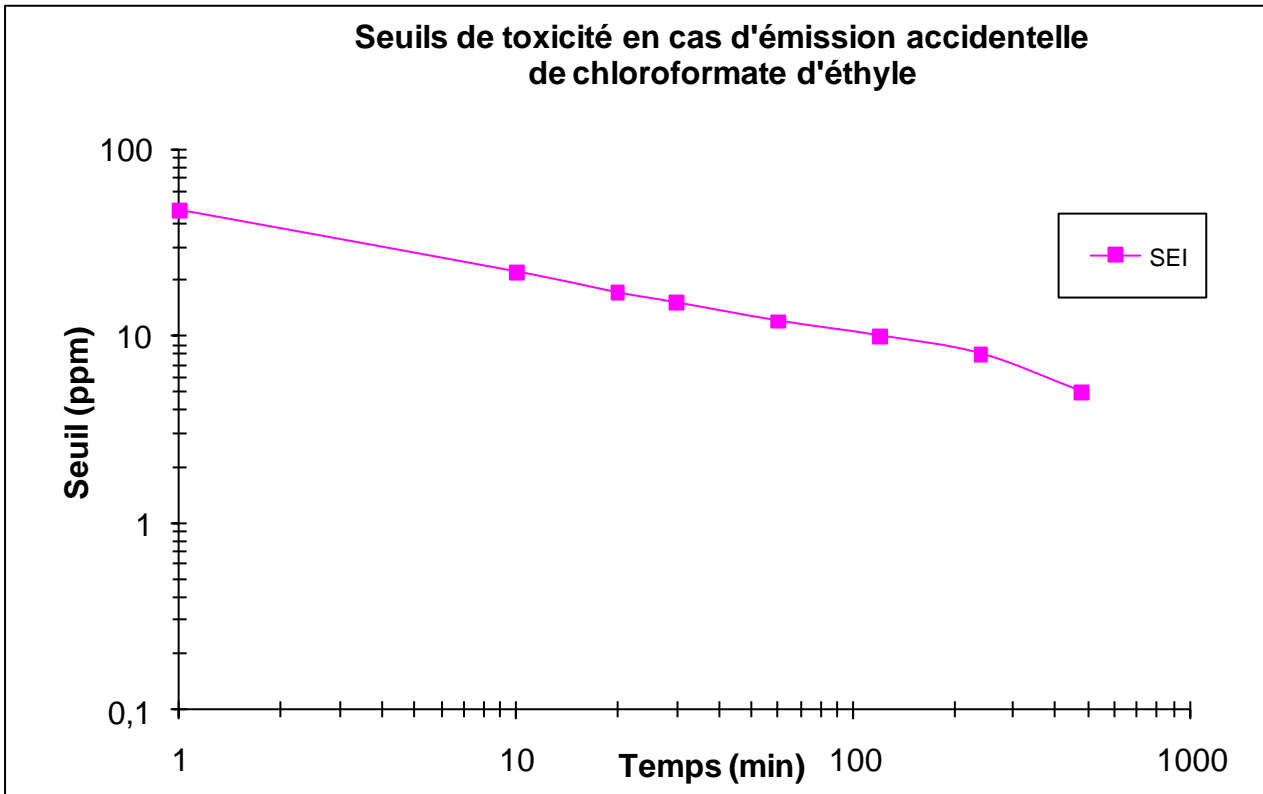
TEMPS (min)	SEI	
	mg/m ³	ppm
1	209	47
10	97	22
20	77	17
30	67	15
60	53	12
120	42	10
240	34	8
480	22	5

◆ **Seuils d'effets réversibles**

Les données de la littérature ne sont pas suffisantes pour déterminer des seuils des effets réversibles pour le chloroformiate d'éthyle.

◆ **Seuil de perception**

Aucune information disponible.



Graphe récapitulatif des seuils de toxicité aiguë

2. 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, du Développement et de l'Aménagement Durables 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 de décembre 2007.

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), 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 dans l'air, pour une durée d'exposition donnée, au dessus de laquelle des effets irréversibles pourraient apparaître au sein de la population exposée.
- ✓ le « **seuil des effets réversibles** » (SER) correspond à la concentration dans l'air, pour une durée d'exposition donnée, au dessus de laquelle la population exposée pourraient présenter des effets réversibles.
- ✓ le « **seuil de perception** » (SP) correspond à la concentration dans l'air 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, révisé en décembre 2007 et consultable sur le site Internet de l'INERIS (www.ineris.fr).

3. PROPRIETES PHYSICO-CHIMIQUES ET USAGES

Les principales caractéristiques physico-chimiques du chloroformiate d'éthyle sont rassemblées dans le tableau ci-dessous :

Paramètre	Valeur/description	Référence
Nom chimique	Chloroformiate d'éthyle	
Numéro CAS	541-41-3	
Numéro EINECS	208-778-5	
Formule chimique	C ₃ H ₅ ClO ₂	
Etat physique (température ambiante)	Liquide	IPCS, 2000
Poids moléculaire	108,53	IPCS, 2000
Tension de vapeur	5,5 kPa à 20°C	IPCS, 2000
Concentration de vapeur saturante à 20°C	245 g.m ⁻³ 56327 ppm	Voir formule ¹
Densité vapeur (air=1)	3,7	IPCS, 2000
Solubilité (eau)	insoluble	IPCS, 2000
Température d'ébullition	95°C	IPCS, 2000
Température de fusion	-80,6°C	IPCS, 2000
Limite d'explosivité	en volume % dans l'air : 3,2-27,5	IPCS, 2000
Conversion	1 mg/m ³ = 0,23 ppm 1 ppm = 4,4 mg/m ³	IPCS, 2000

¹Calcul de la concentration de vapeur saturante à 20°C:

$$C_{\text{vapeur saturante}} (\text{g.m}^{-3}) = (P * MM) / (R * T)$$

avec P (pression de vapeur) = 5500 Pa

MM (masse molaire) = 108,53 g.mol⁻¹

R (constante des gaz parfaits) = 8,314 J. mol⁻¹.K⁻¹

T (température) = 293,15 K

De manière générale, les chloroformiates sont produits lors de réactions entre le phosgène et les groupements alcool ou phénol. Les chloroformiates sont utilisés comme intermédiaires dans la synthèse de pesticides, herbicides, parfums, produits pharmaceutiques et alimentaires, polymères ou colorants. Ils sont aussi utilisés pour la polymérisation de chlorure de vinyle, d'éthylène et autres monomères insaturés (AEGL, 2008).

L'hydrolyse du chloroformiate d'éthyle est rapide à température ambiante et génère de l'acide chlorhydrique, du phosgène, du dioxyde de carbone et un groupement carbonate.

4. VALEURS OFFICIELLES EXISTANTES

Aux **Etats-Unis**, l'**A.I.H.A.** (American Industrial Hygienist Association) publie des valeurs **ERPG** (Emergency Response Planning Guidelines) en cas d'émission de substances toxiques pour une exposition d'une heure.

L'**A.I.H.A.** définit trois seuils d'effets correspondant à trois niveaux : ERPG-1, ERPG-2, ERPG-3. Les définitions (en anglais) sont les suivantes :

- ✓ The **ERPG-1** is the maximum airborne concentration below which it is believed nearly all individuals could be exposed for up to 1 hour without experiencing other than mild transient adverse health effects or perceiving a clearly defined objectionable odor.
- ✓ The **ERPG-2** is the maximum airborne concentration below which it is believed nearly all individuals could be exposed for up to 1 hour without experiencing or developing irreversible or other serious health effects or symptoms that could impair their abilities to take protective actions.
- ✓ The **ERPG-3** is the maximum airborne concentration below which it is believed nearly all individuals could be exposed for up to 1 hour without experiencing or developing life-threatening health effects.

Pour le chloroformiate d'éthyle, les valeurs des ERPG (2008) sont :

- ✓ **ERPG-1** : non déterminée, données insuffisantes
- ✓ **ERPG-2** : 5 ppm
- ✓ **ERPG-3** : 10 ppm

De plus, le comité **AEGL** (Acute Exposure Guideline Levels) a publié au Federal Register de mai 2008 les valeurs AEGL du chloroformiate d'éthyle. Ces valeurs ont le statut de "interim" AEGL. Les définitions de ces valeurs AEGL (en français - traduction pour le comité AEGL) sont :

- ✓ **AEGL 1** : concentration d'une substance chimique dans l'air (exprimée en ppm ou mg/m³) au-dessus de laquelle la population générale, individus sensibles inclus, pourrait présenter des signes d'inconfort notable, d'irritation ou tout autre signe non-sensoriel et asymptomatique. Ces effets sont transitoires, non-invalidants et réversibles après cessation de l'exposition.
- ✓ **AEGL 2** : concentration d'une substance chimique dans l'air (exprimée en ppm ou mg/m³) au-dessus de laquelle des effets irréversibles, des effets nocifs sévères ou des effets adverses à long terme pourraient être observés au sein de la population générale, individus sensibles inclus.
- ✓ **AEGL 3** : concentration d'une substance chimique dans l'air (exprimée en ppm ou mg/m³) au-dessus de laquelle des effets potentiellement mortels ou des décès pourraient survenir au sein de la population générale, individus sensibles inclus.

Les valeurs AEGL pour le chloroformiate d'éthyle sont les suivantes :

Durée (min)	10	30	60	240	480
AEGL-1 (ppm)	ND	ND	ND	ND	ND
AEGL-2 (ppm)	2,9	2	1,6	0,4	0,2
AEGL-3 (ppm)	8,8	6,1	4,8	1,2	0,6

Classement du chloroformiate d'éthyle (Règlement (CE) N° 1272/2008) :

Classification : H225, H330, H302, H314

Étiquetage : GHS02, GHS06 et GHS05, Dangereux ; H225, H330, H302 et H314.

Flam. Liq. 2
Acute Tox. 2
Acute Tox. 4
Skin Corr. 1B

5. DONNEES DE TOXICITE CHEZ L'HOMME

5.1 DONNEES EPIDEMIOCLINIQUES

✓ **Bowra (1981)**

Cet auteur rapporte le cas d'un travailleur exposé accidentellement à une quantité non déterminée de chloroformiate d'éthyle. Compte tenu des vêtements de protection (chaussures, masque, gants et tablier), seule une partie de sa cuisse a été exposée. Après avoir pris une douche, une irritation oculaire a été observée ainsi que de la toux, probablement dues aux fumées émises à partir des vêtements contaminés, en présence d'humidité. Ces symptômes ont perduré 3,5 heures, jusqu'à ce que l'ouvrier ressente des difficultés respiratoires et présente une légère cyanose ainsi que des crépitants au niveau de la base de son poumon droit. Une rougeur au niveau de la zone de sa cuisse droite en contact avec le chloroformiate d'éthyle était observable. L'ouvrier a alors été hospitalisé, avant de développer un œdème pulmonaire. Après plusieurs jours de traitement *ad hoc*, les symptômes ont entièrement disparu, sans aucune séquelle à plus long terme.

5.2 DONNEES EXPERIMENTALES CHEZ LES VOLONTAIRES SAINS

Il n'existe pas de donnée chez des volontaires sains publiée dans les bases de données bibliographiques et/ou toxicologiques (OMS, IARC, US EPA, etc.).

6. DONNEES DE TOXICITE CHEZ L'ANIMAL

6.1 ETUDE DES EFFETS LETAUX

La cotation des études selon les critères de classification de Klimisch est reportée à la suite de la présentation de l'étude (cotation "x") associée à une brève justification de la valeur de l'indice retenue.

6.1.1 CHEZ LES RONGEURS : RAT, SOURIS ET COBAYES

- **WARF Institute, Inc (1978)** - **Cotation 3** (*Document insuffisant pour l'évaluation, aucun détail expérimental*)
 - ✓ **Espèce étudiée** : rats Sprague-Dawley.
 - ✓ **Conditions expérimentales** : les animaux sont placés dans une chambre d'exposition semi-portative, équipée d'un ventilateur aspirant permettant d'ajuster le débit d'air utilisé. La substance est administrée au niveau de l'air entrant dans la chambre d'exposition.
 - ✓ **Concentrations d'exposition** : 365 ou 730 ppm.
 - ✓ **Temps d'exposition** : 1 heure.
 - ✓ **Temps d'observation** : 24 heures.
 - ✓ **Sexe et nombre d'animaux par lot** : mâles, 10.
 - ✓ **Lot témoin** : non.
 - ✓ **Résultats** : après une minute d'exposition, et pendant la première heure, les animaux avaient les yeux fermés et présentaient des difficultés à respirer. Les rats exposés à 730 ppm étaient dans un état de semi-comateux à partir de 10 minutes d'exposition, et sont tous morts entre une et deux heures après l'arrêt de l'exposition. Les animaux exposés à 365 ppm sont morts dans les 24 heures suivant l'arrêt de l'exposition. Les autopsies réalisées ont toutes révélé des hémorragies dans les lobes pulmonaires et au niveau de la trachée.

- **Vernot et al. (1977)** - **Cotation 3** (*Document insuffisant pour l'évaluation, aucun détail mentionné concernant les conditions expérimentales ou la mortalité observée*)
 - ✓ **Espèce étudiée** : rats Sprague-Dawley.
 - ✓ **Conditions expérimentales** : les animaux sont exposés soit dans des dessiccateurs, soit sous des cloches. Les concentrations d'exposition sont déterminées de manière analytique. Aucune précision supplémentaire n'est apportée par les auteurs.
 - ✓ **Concentrations d'exposition** : non précisées.
 - ✓ **Temps d'exposition** : 1 heure.
 - ✓ **Temps d'observation** : non précisé.
 - ✓ **Sexe et nombre d'animaux par lot** : mâle et femelle, 5.
 - ✓ **Lot témoin** : non précisé.
 - ✓ **Résultats** : Pour les mâles, la CL₅₀ déterminée est de 145 ppm (IC : 140-150) et de 170 ppm (IC : 150-180) pour les femelles.

- **BASF (1970) - Cotation 4** (Référence originale non disponible)

Ce rapport mentionne la mort de 9 rats sur les 10 exposés à 200 ppm de chloroformiate d'éthyle, pendant 1 heure. L'autopsie des ces animaux a révélé une congestion pulmonaire et des œdèmes pulmonaires.

- **Carpenter (1982) - Cotation 3** (Déficiences méthodologiques : absence de mesure des concentrations, temps d'observation insuffisant)
 - ✓ **Espèce étudiée** : souris Swiss-Webster.
 - ✓ **Conditions expérimentales** : après 10 minutes d'exposition à de l'air frais, les souris sont exposées « head-only » pendant 30 minutes. Ensuite, les souris sont de nouveau exposées pendant 10 minutes à de l'air frais, période pendant laquelle leur fréquence respiratoire est mesurée en continu.

Le chloroformiate d'éthyle est introduit dans un générateur d'aérosol, dirigé dans la chambre d'exposition en acier (de 6 L), d'où part une évacuation en continu.
 - ✓ **Concentrations d'exposition** : 0, 25, 50, 100 ou 200 ppm.
 - ✓ **Temps d'exposition** : 30 minutes.
 - ✓ **Temps d'observation** : 24 heures.
 - ✓ **Sexe et nombre d'animaux par lot** : mâle, 4.
 - ✓ **Lot témoin** : oui.
 - ✓ **Résultats** : aucun mort n'est observé pour les deux plus faibles concentrations, 3 souris meurent à 100 ppm et 4 souris meurent à 200 ppm. Aucune CL₅₀ n'a été déterminée par l'auteur.

- **Fisher et al. (1981) - Cotation 3** (*Document insuffisant pour l'évaluation, les données individuelles de mortalité ne sont pas disponible, très peu de détails expérimentaux*)
 - ✓ **Espèce étudiée** : rats Fischer.
 - ✓ **Conditions expérimentales** : les animaux sont exposés à des vapeurs de chloroformiate d'éthyle dans des chambres d'exposition. Les concentrations dans la chambre d'exposition sont suivies en continu grâce à un spectrophotomètre à infrarouge.
 - ✓ **Concentrations d'exposition** : 0, 47, 153, 180, 245 ou 270 ppm.
 - ✓ **Temps d'exposition** : 1 heure.
 - ✓ **Temps d'observation** : 14 jours.
 - ✓ **Sexe et nombre d'animaux par lot** : mâle et femelle, 5.
 - ✓ **Lot témoin** : oui.

- ✓ **Résultats** : Pour les mâles, la CL₅₀ déterminée est de 189 ppm (IC : 164-216) et de 200 ppm (IC : 173-232) pour les femelles, après 14 jours d'observation. Les résultats sont détaillés dans le tableau suivant :

Concentrations (ppm)	Effets
0	Aucun effet observé
47	
153	Diminution de la prise de poids des mâles et femelles survivants à partir du 7 ^{ème} jour d'observation
180	Augmentation du poids moyen relatif des poumons Quelques animaux (2/3) présentent une coloration rouge des poumons
245	Mort de tous les animaux avant la fin de la période d'observation
270	Multiplication par 3 du poids moyen relatif des poumons Observation de lésions caractéristiques d'hémorragies alvéolaires

6.1.2 CHEZ LE LAPIN

Il n'existe pas de donnée de létalité publiée dans les bases de données bibliographiques et/ou toxicologiques (OMS, IARC, US EPA, etc.).

6.1.3 CHEZ LE CHIEN

Il n'existe pas de donnée de létalité publiée dans les bases de données bibliographiques et/ou toxicologiques (OMS, IARC, US EPA, etc.).

6.1.4 CHEZ LES PRIMATES NON HUMAINS

Il n'existe pas de donnée de létalité publiée dans les bases de données bibliographiques et/ou toxicologiques (OMS, IARC, US EPA, etc.).

6.2 ETUDE DES EFFETS NON LETAUX

6.2.1 CHEZ LES RONGEURS : RAT, SOURIS ET COBAYES

- **Carpenter (1982) - Cotation 3** (Déficiences méthodologiques : absence de mesure des concentrations, temps d'observation insuffisant)
 - ✓ **Espèce étudiée** : souris Swiss-Webster.
 - ✓ **Conditions expérimentales** : après 10 minutes d'exposition à de l'air frais, les souris sont exposées « head-only » pendant 30 minutes. Ensuite, les souris sont de nouveau exposées pendant 10 minutes à de l'air frais, période pendant laquelle leur fréquence respiratoire est mesurée en continu (selon la méthode décrite par Alarie).

Le chloroformiate d'éthyle est introduit dans un générateur d'aérosol, dirigé dans la chambre d'exposition en acier (de 6 L), d'où part une évacuation en continu.

- ✓ **Concentrations d'exposition** : 0, 25, 50, 100 ou 200 ppm.
 - ✓ **Temps d'exposition** : 30 minutes.
 - ✓ **Temps d'observation** : 24 heures.
 - ✓ **Sexe et nombre d'animaux par lot** : mâle, 4.
 - ✓ **Lot témoin** : oui.
 - ✓ **Résultats** : des signes d'irritation pulmonaire ont été observés chez un seul animal exposé à 200 ppm. La diminution de la fréquence respiratoire, traduisant une irritation respiratoire, est mesurée : elle est de 11 % chez les animaux exposés à 25 ppm, 52 % chez ceux exposés à 50 ppm, 54 % chez ceux exposés à 100 ppm et 74 % pour la plus forte concentration. Une RD₅₀ (correspondant à la concentration pour laquelle une diminution de 50 % de la fréquence respiratoire a été observée) de 77,5 +/- 5,4 ppm a été déterminée.
- **Gage (1970) - Cotation 3** (Insuffisance de détails expérimentaux)
 - ✓ **Espèce étudiée** : rats SPSF.
 - ✓ **Conditions expérimentales** : les rats sont exposés à des vapeurs de chloroformiate d'éthyle dans de l'isopropanol. La substance est injectée dans le flux d'air, par un atomiseur.
 - ✓ **Concentrations d'exposition** : 1, 5 ou 20 ppm.
 - ✓ **Temps d'exposition** : 20 fois 6 heures pour 1 et 5 ppm, 10 fois 6 heures pour 20 ppm (exposition journalière).
 - ✓ **Temps d'observation** : non précisé.
 - ✓ **Sexe et nombre d'animaux par lot** : mâle et femelle, 4.
 - ✓ **Lot témoin** : -
 - ✓ **Résultats** : aucun effet n'est observé à 1 ppm. Les animaux exposés à 5 ppm présentent une diminution du gain de poids. Chez ceux exposés à la plus forte concentration, on observe une diminution du poids, une irritation nasale, des difficultés à respirer et une dégradation générale de l'état de santé. L'autopsie des animaux exposés à 20 ppm révèle des poumons distendus et des hémorragies pulmonaires.

6.2.2 CHEZ LE LAPIN

Il n'existe pas de donnée sur les effets non létaux chez le lapin publiée dans les bases de données bibliographiques et/ou toxicologiques (OMS, IARC, US EPA, etc.).

6.2.3 CHEZ LE CHIEN

Il n'existe pas de donnée sur les effets non létaux chez le chien publiée dans les bases de données bibliographiques et/ou toxicologiques (OMS, IARC, US EPA, etc.).

6.2.4 CHEZ LES PRIMATES NON HUMAINS

Il n'existe pas de donnée sur les effets non létaux chez primate non humain publiée dans les bases de données bibliographiques et/ou toxicologiques (OMS, IARC, US EPA, etc.).

7. ANALYSE DES DONNEES DE TOXICITE

7.1 ANALYSE DES DONNEES DE MORTALITE

7.1.1 ETUDES QUALITATIVES

Dans le dossier AEGL, l'étude de Vernot *et al.* (1977) a été retenue pour déterminer la valeur de AEGL3 ; mais seule la CL₅₀ est disponible, sans aucun détail sur la mortalité observée pour chacune des concentrations testées. Elle ne peut donc être retenue.

Parmi les autres études présentées, les rapports des études de Fisher *et al.* (1981) et de WARF Institute Inc (1978) n'apportent pas plus de précisions et ne peuvent être utilisés.

Aucune étude expérimentale ne peut être utilisée pour dériver des seuils létaux de toxicité aiguë.

7.1.2 ANALYSE QUANTITATIVE

Aucune étude n'a permis d'établir des seuils de toxicité aiguë.

7.2 ANALYSE DES EFFETS NON LETAUX

7.2.1 SYNTHÈSE DES EFFETS NON LETAUX CHEZ L'HOMME

Une seule étude (Bowra, 1981) rapporte le cas d'un travailleur exposé accidentellement à du chloroformiate d'éthyle. Toutefois, aucune information n'est mentionnée concernant la dose reçue.

7.2.2 SYNTHÈSE DES EFFETS NON LETAUX CHEZ L'ANIMAL

Deux études rapportent des effets non létaux chez des animaux exposés à du chloroformiate d'éthyle : Gage (1970) chez le rat et Carpenter (1982) chez la souris.

Concentration (ppm)	Temps (min)	Effets	Référence
1	20 x 6 heures	Aucun effet	Gage, 1970 rats
5	20 x 6 heures	Diminution du poids	
20	10 x 6 heures	Irritation nasale, difficultés respiratoires, dégradation de l'état général Autopsie : poumons distendus et hémorragies	
0	30 minutes	-	Carpenter, 1982 souris
25		↓ fréquence respiratoire de 11%	
50		↓ fréquence respiratoire de 52%	
100		↓ fréquence respiratoire de 54%	
200		↓ fréquence respiratoire de 74%	

8. REVUE DES RESULTATS

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

Le chloroformiate d'éthyle entraîne des effets locaux (en particulier des effets irritants). Comme le préconise la méthodologie française, pour les effets irréversibles, un facteur d'incertitude de 3 sera utilisé pour tenir compte des variabilités intra-espèce.

8.2 SEUILS D'EFFETS LETAUX CHEZ L'HOMME

Compte-tenu de l'absence de données de qualité, aucun seuil de toxicité pour les effets létaux n'a pu être déterminé.

8.3 SEUILS DES EFFETS IRREVERSIBLES

La diminution de la fréquence respiratoire observée chez les souris exposées est un des signes cliniques consécutifs d'une irritation respiratoire, non pas retenue comme effet irréversible : elle est considérée comme incapacitante et donc hors de la définition des SEI.

Seule l'étude de Gage (1970) peut donc être prise en compte. Elle est donc retenue comme point de départ à la détermination des seuils d'effets irréversibles pour le chloroformiate d'éthyle : une exposition à 20 ppm, 10 fois 6 heures, à l'origine d'une dégradation de l'état général des animaux, avec observation de poumons distendus et d'hémorragies lors des autopsies réalisées. Cette dégradation de l'état général est consécutive des effets locaux du chloroformiate d'éthyle au niveau des poumons.

Détermination des seuils

En appliquant la loi de Haber $C^n t = k$ selon la méthodologie française ($n = 3$ pour les durées d'exposition inférieures au POD, sinon $n = 1$), les concentrations suivantes ont été obtenues pour les durées d'exposition de 1-10-20-30-60-120-240 et 480 minutes :

Durée d'exposition	Valeurs de n selon la méthodologie française	Concentrations (ppm)
1	3	142
10	3	66
20	3	52
30	3	46
60	3	36
120	3	29
240	3	23
360 (POD)	1	20
480	1	15

Le chloroformiate d'éthyle ayant une action toxique locale, un facteur additionnel de 3 (variation intra-espèce) est proposé. Malgré l'incertitude liée au peu de données disponibles pour cette substance, aucun autre facteur n'est proposé du fait de l'utilisation, comme point de départ à la détermination des SEI, d'une étude de toxicité sub-aiguë plus conservatrice qu'une étude de toxicité aiguë.

TEMPS (min)	SEI	
	mg/m ³	ppm
1	209	47
10	97	22
20	77	17
30	67	15
60	53	12
120	42	10
240	34	8
480	22	5

8.4 SEUILS DES EFFETS REVERSIBLES

Les données de la littérature ne sont pas suffisantes pour déterminer des seuils des effets réversibles pour le chloroformiate d'éthyle.

8.5 SEUIL DE PERCEPTION

Aucune information disponible.

9. CONCLUSION

◆ Seuils d'effets létaux

Compte-tenu de l'absence de données de qualité, aucun seuil de toxicité pour les effets létaux n'a pu être déterminé.

◆ Seuils d'effets irréversibles

TEMPS (min)	SEI	
	mg/m ³	ppm
1	209	47
10	97	22
20	77	17
30	67	15
60	53	12
120	42	10
240	34	8
480	22	5

◆ Seuils d'effets réversibles

Les données de la littérature ne sont pas suffisantes pour déterminer des seuils des effets réversibles pour le chloroformiate d'éthyle.

◆ Seuil de perception

Aucune information disponible.

10. REFERENCES

AEGL (2008) - Interim acute exposure guideline levels (AEGLs) for selected chloroformates, (interim 1: 05/2008). US EPA.

<http://www.epa.gov/oppt/aegl/pubs/chemlist.htm>

BASF (1970) – Report on the study of the acute inhalation of chloroformic acid ethyl ester in rats. Unpublished report, BASF Aktiengesellschaft, Experimental Toxicology and Ecology, Ludwigshafen, Germany.

Bowra G.T. (1981) – Delayed onset of pulmonary oedema following accidental exposure to ethyl chloroformate. *J Soc Occup Med*, **31**: 67-68.

Carpenter C.P. (1982) – Ethyl chloroformate, n-propyl chloroformate, isobutyl chloroformate, secbutyl chloroformate. Sensory irritation. Report by Mellon Institute. Report to PPG Industries, Inc, Chemicals division, Report N° 82-49S.

Fisher G.L., Prentice B.A., Wilkinson G.E., Mosberg A.T. et Connell M. M. (1981) - Acute vapor inhalation LC50 and toxicity study of ethyl chloroformate in rats. Report to PPG Industries, Inc. Battelle Columbus Laboratories. Project No. NO920-4400.

Gage J.C. (1970) – The subacute inhalation toxicity of 109 industrial chemicals. *Brit J Ind Med*, **27**: 1-18.

IPCS (2000) – International Program on Chemical Safety, IPCS n°1025.

Vernot E.H., MacEwen J.D., Haun C.C. et Kinkead E.R. (1977) – Acute toxicity and skin corrosion data for some organic and inorganic compounds and aqueous solutions. *Toxicol Appl Pharmacol*, **42**: 417-424.

WARF Institute, Inc. (1978) - Initial Submission: Acute toxicity - ethyl chloroformate with letter dated 090102. WARF Institute, Inc. Madison, WI. WARF No. 209422.

11. LISTE DES ANNEXES

Repère	Désignation	Nombre de pages
Annexe 1	Critères pour la cotation de Klimisch (1997)	1

Annexe 1
Critères pour la cotation de Klimisch (1997)

Cotation	Catégorie de validité
1	Valide sans restriction
- 1a	- Etude BPL respectant les tests standardisés (OCDE, EC, EPA, FDA, etc.)
- 1b	- Comparable à des tests standardisés ("guidelines")
- 1c	- Protocole en accord avec méthode standardisée nationale (AFNOR, DIN, etc.)
- 1d	- Protocole en accord avec d'autres méthodes standardisées scientifiquement acceptées, et suffisamment détaillé.
2	Valide avec restriction
- 2a	- Etude standardisée sans documentation détaillée
- 2b	- Etude standardisée avec restrictions acceptables
- 2c	- Comparable à une étude standardisée avec restrictions acceptables
- 2d	- Protocole en accord avec les méthodes standardisées nationales, avec restrictions acceptables
- 2e	- Etude bien documentée et en accord avec les principes scientifiques, acceptable pour l'évaluation
- 2f	- Méthode de calcul acceptée
- 2g	- Données provenant d'ouvrages de références et de collecte de données
3	Non valide
- 3a	- Document insuffisant pour l'évaluation
- 3b	- Déficiences méthodologiques significatives
- 3c	- Protocole inconcevable
4	Non évaluable
- 4a	- Résumé
- 4b	- Littérature secondaire
- 4c	- Référence originale non disponible
- 4d	- Référence originale dans un autre langage que le langage international
- 4e	- Documentation insuffisante pour l'évaluation