

**Groupe d'Experts Toxicologues du Ministère en
charge de l'environnement**

**Seuils de Toxicité aiguë
1,2-dibromoéthane
CAS N° 106-93-4**



Seuils de Toxicité aiguë

1,2-dibromoéthane (N° CAS : 106-93-4)

PREAMBULE

Le présent rapport a été établi à partir du rapport INERIS référencé *Ineris - 200364 - 2307382 - v1.0* « Seuils de Toxicité aiguë du 1,2-dibromoéthane (N° CAS : 106-93-4106-93-4) » et amendé suite à son examen par le groupe d'experts toxicologues du Ministère en charge de l'environnement.

Le tableau suivant présente les différentes étapes de validation de ce rapport au sein du groupe d'experts toxicologues du Ministère en charge de l'environnement :

Date de la revue bibliographique	Septembre 2020
Soumission de la version projet aux experts par voie électronique	Septembre 2022
Examen(s) par les experts	Septembre et Octobre 2022
Soumission de la version finale aux experts par voie électronique (si pertinent)	Octobre 2022
Rapport amendé et finalisé	Janvier 2023

La liste des experts toxicologues ayant validé la version finale du rapport de seuils de toxicité aiguë du 1,2-dibromoéthane est présentée en annexe 2.

TABLE DES MATIÈRES

1. RESUME.....	4
2. INTRODUCTION	7
3. PROPRIETES PHYSICO-CHIMIQUES ET USAGES.....	8
4. CLASSIFICATIONS	9
5. VALEURS EXISTANTES	11
6. DONNEES DE TOXICITE CHEZ L'HOMME	13
6.1 Cas d'intoxication	13
6.2 Données expérimentales chez les Volontaires Sains.....	14
7. DONNEES DE TOXICITE CHEZ L'ANIMAL	14
7.1 Etude des effets létaux.....	14
7.2 Etude des effets non létaux.....	19
8. ANALYSE DES DONNEES DE TOXICITE	21
8.1 Analyse et modélisation des données de mortalité	21
8.2 Analyse des effets non létaux	23
9. DETERMINATION DES SEUILS DE TOXICITE AIGUË	24
9.1 Choix des facteurs d'extrapolation	24
9.2 Seuils des effets létaux chez l'homme	25
9.3 Seuils des effets irréversibles.....	27
9.4 Seuils des effets réversibles.....	28
9.5 Seuil de perception.....	28
10. CONCLUSION.....	29
11. REFERENCES	31
12. LISTE DES ANNEXES	32

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 en charge de L'Environnement souhaite disposer 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 1,2-dibromoéthane.

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 des effets létaux significatifs**

Temps (min)	SELS	
	ppm	mg.m ⁻³
1 ¹	2 286	17 566
10	421	3 235
20	253	1 944
30	188	1 442
60	113	868
120	68	520
240	41	312
480	24	187

¹ D'un point de vue toxicologique, il n'est pas pertinent de déterminer de valeur seuil pour un effet donné (létaux, irréversible ou réversible) pour des durées d'exposition inférieures à 10 minutes. Ceci s'explique en raison de la physiologie respiratoire et les apnées réflexes mis en jeu en cas d'exposition à des substances irritantes par inhalation.

Ainsi, la valeur du seuil de toxicité aiguë pour une exposition d'une minute est purement une donnée mathématique calculée sans réelle valeur toxicologique.

◆ **Seuils des premiers effets létaux**

Temps (min)	SPEL	
	ppm	mg.m ⁻³
1 ¹	1 619	12 438
10	298	2 290
20	179	1 375
30	133	1 022
60	80	615
120	48	369
240	29	223
480	17,3	133

◆ **Seuils des effets irréversibles**

Temps (min)	SEI	
	ppm	mg.m ⁻³
1 ¹	207	1 592
10	96	739
20	76	586
30	67	512
60	53	407
120	42	323
240	33	256
480	16,7	128

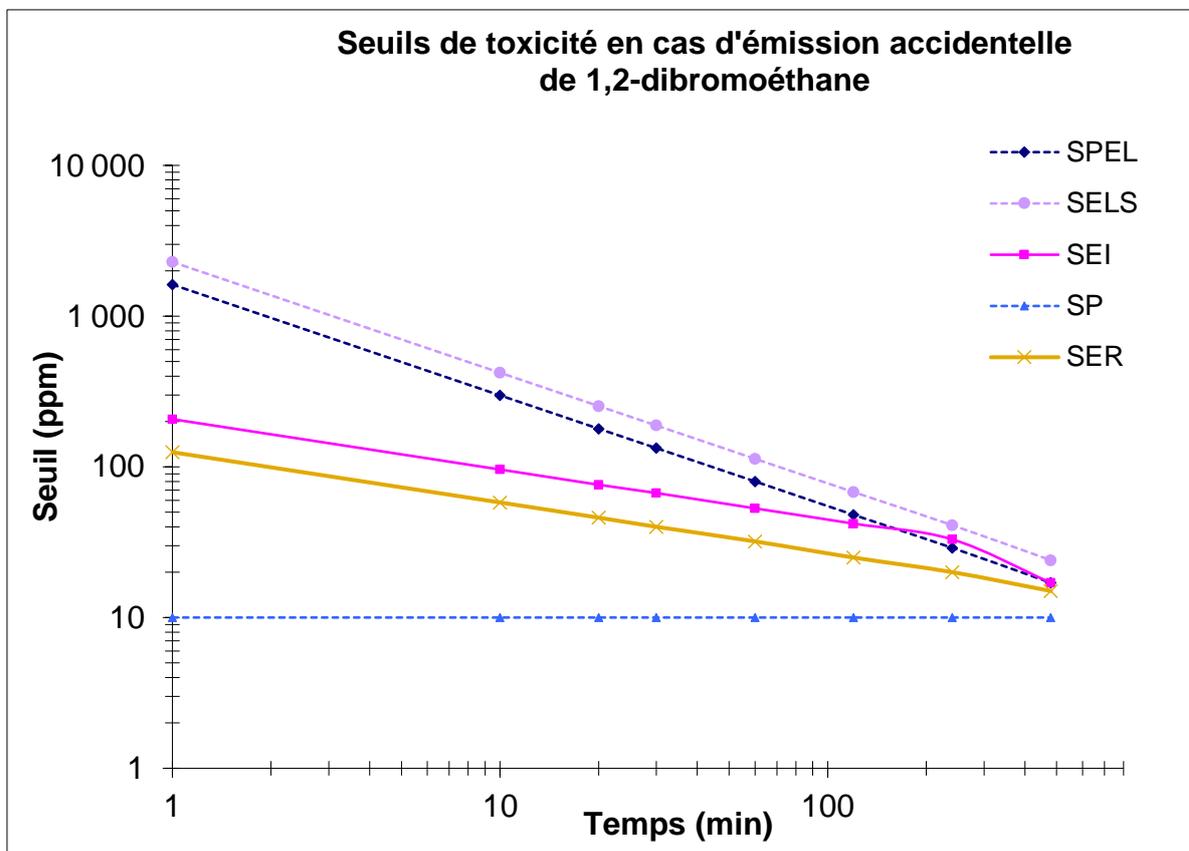
◆ **Seuils des effets réversibles**

Temps (min)	SER	
	ppm	mg.m ⁻³
1 ¹	125	959
10	58	445
20	46	353
30	40	309
60	32	245
120	25	194
240	20	154
480	15	112

◆ **Seuil de perception**

Le 1,2-dibromoéthane est un liquide incolore, d'odeur douce rappelant celle du trichlorométhane (chloroforme), détectable dès 10 ppm (76,84 mg.m⁻³) (CNESST, 2020 ; INRS, 2021 ; NRC, 2008).

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 de l'Administration, de l'INERIS et de l'Industrie Chimique 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 pourrait 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-CHEMIQUES ET USAGES

Les principales caractéristiques physico-chimiques de le 1,2-dibromoéthane sont rassemblées dans le tableau ci-dessous :

Paramètre	Valeur/description	Référence	
Nom(s) chimique(s)	1,2-dibromoéthane Dibromure d'éthylène	CNESST, 2020 ; INRS, 2021 ; NRC, 2008	
Numéro CAS	106-93-4		
Numéro EINECS	203-444-5		
Formule chimique	BrCH ₂ CH ₂ Br		
Structure chimique			
Etat physique (température ambiante)	Liquide incolore		
Masse molaire	187,86 g.mol ⁻¹		
Tension de vapeur	1,1 kPa à 20 °C 1,5 kPa à 25 °C 2,3 kPa à 30 °C 38 kPa à 100 °C		
Concentration de vapeur saturante à 20°C	113,68 g.m ⁻³		Voir formule*
Densité vapeur (air=1)	6,5		CNESST, 2020 ; INRS, 2021 ; NRC, 2008
Solubilité (eau)	4 g.L ⁻¹ à 20°C		
Température d'ébullition	131 à 132 °C		
Température de fusion	9 à 10 °C		
Limite d'explosivité	Non pertinent		
Conversion	1 ppm = 7,684 mg.m ⁻³ 1 mg/m ³ = 0,130 ppm	CNESST, 2020 ; INRS, 2021 ; NRC, 2008	

* Calcul de la concentration de vapeur saturante à 25°C:

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

avec P (pression de vapeur) = 1 500 Pa

MM (masse molaire) = 187,86 g.mol⁻¹

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

T (température) = 298,15 K

Le 1,2-dibromoéthane est un liquide incolore, d'odeur douce rappelant celle du trichlorométhane (chloroforme). Le 1,2-dibromoéthane est essentiellement utilisé comme intermédiaire ou catalyseur de synthèse organique (dans la fabrication du bromure de vinyle, de retardateurs de flamme, de produits pharmaceutiques, d'herbicides et de colorants) et comme solvant inflammable pour les résines, les gommes et les cires.

Il a été utilisé comme additif des essences au plomb afin d'empêcher l'accumulation d'oxyde de plomb dans les moteurs fonctionnant avec de l'essence au plomb et comme nématicide dans la fumigation des sols et les céréales. L'utilisation en tant que nématicide est interdite depuis les années 2000 dans l'Union européenne ainsi que dans de nombreux pays.

4. CLASSIFICATIONS

Classification harmonisée du 1,2-dibromoéthane (tableau de l'annexe du règlement (UE) 2018/669 modifiant, aux fins de son adaptation au progrès technique et scientifique, le règlement (CE) 1272/2008 (CLP)) (consulté en octobre 2022) ; index n°602-010-00-6

Classe et catégorie de danger	Mention de danger
Acute Tox. 3*	H301 : Toxique en cas d'ingestion
Acute Tox. 3*	H311 : Toxique par contact cutané
Acute Tox 3*	H331 : Toxique par inhalation
Skin Irrit. 2	H315 : Provoque une irritation cutanée
Eye Irrit. 2	H319 : Provoque une sévère irritation des yeux
STOT SE 3	H335 : Peut irriter les voies respiratoires
Carc. 1B	H350 : Peut provoquer le cancer
Aquatic Chronic 2	H411 : Toxique pour les organismes aquatiques, entraîne des effets à long terme

* classification minimale

Classification du dossier d'enregistrement REACH du 1,2-dibromoéthane² (consulté en octobre 2022)

Classe et catégorie de danger	Mention de danger
Acute Tox. 3	H301 : Toxique en cas d'ingestion
Acute Tox. 3	H311 : Toxique par contact cutané
Acute Tox 3	H331 : Toxique par inhalation
Skin Irrit. 2	H315 : Provoque une irritation cutanée
Eye Irrit. 2	H319 : Provoque une sévère irritation des yeux
STOT SE 3	H335 : Peut irriter les voies respiratoires
Carc. 1B	H350 : Peut provoquer le cancer
Aquatic Chronic 2	H411 : Toxique pour les organismes aquatiques, entraîne des effets à long terme

² <https://echa.europa.eu/fr/registration-dossier/-/registered-dossier/31811/2/1>

5. VALEURS EXISTANTES

- **Valeurs seuils de toxicité aiguë françaises (VSTAF)**

En **France**, la toxicité accidentelle du 1,2-dibromoéthane n'a pas encore fait l'objet d'un examen.

- **Valeurs seuils de l'AIHA (ERPG)³**

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

- ✓ **ERPG-1** : concentration atmosphérique maximale en-dessous de laquelle il est probable que presque tous les individus pourraient être exposés pendant plus d'une heure sans ressentir davantage que des légers effets transitoires ou détecter une odeur.
- ✓ **ERPG-2** : concentration atmosphérique maximale en-dessous de laquelle il est probable que presque tous les individus pourraient être exposés pendant plus d'une heure sans ressentir ou développer d'effets irréversibles ou incapacitants.
- ✓ **ERPG-3** : concentration atmosphérique maximale en-dessous de laquelle il est probable que presque tous les individus pourraient être exposés pendant plus d'une heure sans ressentir ou développer d'effet menaçant sa vie.

Pour le 1,2-dibromoéthane, aucune valeur ERPG n'est disponible.

- **Valeurs seuils du NRC (AEGL)⁴**

En revanche, le comité **AEGL** (Acute Exposure Guideline Levels) a publié les valeurs AEGL du 1,2-dibromoéthane au Federal Register de 2008 (NRC, 2008). Ces valeurs ont le statut de "interim" AEGL. Les définitions de ces valeurs 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 asymptotique. 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 délétères 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.

³ American Industrial Hygienist Association, <https://www.aiha.org/get-involved/aiha-guideline-foundation/erpgs>

⁴ National research Council (NRC), <https://www.epa.gov/aegl/access-acute-exposure-guideline-levels-aegls-values>

Les valeurs AEGL pour le 1,2-dibromoéthane sont les suivantes :

Durée (min)	10	30	60	240	480
AEGL-1 (ppm)	52	26	17	7,1	4,6
AEGL-2 (ppm)	73	37	24	10	6,5
AEGL-3 (ppm)	170	76	46	17	10

- **Valeurs seuils du CDC (IDLH)⁵**

Il existe également une valeur seuil IDLH correspondant à un niveau d'exposition maximale en milieu professionnel pour une durée de 30 minutes n'entravant pas l'évacuation des individus, ni n'induisant d'effets nocifs irréversibles. Pour le 1,2-dibromoéthane, cette valeur était initialement de 400 ppm en 1987 mais a été révisée à 100 ppm en 1994 sur la base d'une réévaluation des études de toxicité aiguë par inhalation chez l'homme et l'animal (IDLH, 1994).

- **Valeurs seuils du RIVM (LBW, AGW, VRW)⁶**

L'Institut National Néerlandais de la santé publique et de l'environnement (RIVM) établit des valeurs d'intervention en cas d'accident pour des durées d'exposition de 10 min à 8 heures. Les définitions de ces valeurs sont :

- ✓ **LBW** : concentration d'une substance au-dessus de laquelle la mort ou des conditions menaçant la vie peuvent survenir.
- ✓ **AGW** : concentration dans l'air au-dessus de laquelle des effets irréversibles ou d'autres effets graves sur la santé peuvent se produire, ou à laquelle des effets empêchant de fuir les lieux peuvent survenir en raison de l'exposition à la substance.
- ✓ **VRW** : concentration dans l'air qui est très probablement perçue comme une nuisance par la population exposée, ou au-dessus de laquelle des effets mineurs sur la santé sont possibles.

Pour le 1,2-dibromoéthane, aucune valeur LBW, AGW ou VRW n'est disponible.

⁵ Centers for Disease Control and Prevention (CDC), <https://www.cdc.gov/niosh/idlh/default.html>

⁶ Rijksinstituut voor Volksgezondheid en Milieu (RIVM), <https://rvs.rivm.nl/onderwerpen/normen/rampen-en-incidenten/interventiewaarden>

6. DONNEES DE TOXICITE CHEZ L'HOMME

Suite à une exposition aiguë par inhalation, le 1,2-dibromoéthane est susceptible d'induire une irritation des yeux, de la gorge et des voies respiratoires, des diarrhées, des céphalées, des vomissements, des effets sur le système nerveux (léthargie, agitation, ...), une atteinte hépatique et rénale et un œdème pulmonaire. Les études chez l'homme sont brièvement décrites ci-après.

6.1 CAS D'INTOXICATION

✓ **Letz et al., 1984**

Deux travailleurs sont décédés après une exposition par inhalation et par contact cutané au 1,2-dibromoéthane. Ils ont présenté une insuffisance hépatique et rénale aiguë. Le premier travailleur de 31 ans a été exposé pendant environ 45 minutes après être entré dans un réservoir de 28 000 litres qui a été utilisé pour stocker des mélanges d'engrais contenant du 1,2-dibromoéthane. Le deuxième travailleur de 46 ans a été exposé pendant 20-30 minutes en tentant de secourir le premier. Aucun des travailleurs ne portait d'appareils respiratoires de protection ou de vêtements de protection.

Le premier travailleur s'est effondré environ 5 minutes après être entré dans le réservoir. Un état comateux par intermittence a été rapporté chez les 2 travailleurs ainsi que des vomissements, des brûlures aux yeux et à la gorge, une toux, et des diarrhées. L'examen clinique a révélé une inflammation conjonctivale et pharyngée, une tachycardie, une hépatomégalie, une sensibilité abdominale, un érythème et des cloques sur le tronc ou les jambes. Une augmentation de l'hématocrite, du nombre de leucocytes, de la glycémie, de la déshydrogénase lactique, de l'aspartate aminotransférase, de la créatinine phosphokinase et de la pseudocholinestérase ont été observés ainsi qu'une acidose métabolique sévère et une insuffisance rénale progressive.

Le premier travailleur est décédé 12 heures après l'exposition et le deuxième travailleur est décédé 64 heures après l'exposition. Un œdème pulmonaire, une cyanose, une congestion des viscères et du cerveau et des dommages sévères au niveau du foie et des reins ont été observés.

Les échantillons d'air prélevés à l'intérieur du réservoir 20 heures après l'accident variaient de 15 à 41 ppm (moyenne = 28 ppm) et les concentrations dans les échantillons de liquide au fond du réservoir variaient de 1 à 3%, indiquant que les travailleurs avaient été exposés au 1,2-dibromoéthane par contact cutané en plus de l'inhalation. Il est à noter que les travailleurs ont très probablement été également exposés à d'autres substances (mélange d'engrais).

✓ **Marmetschke, 1910**

Une femme est décédée environ 44 heures après avoir inhalé 70 g de 1,2-dibromoéthane administré par erreur au lieu de l'anesthésique l'éthylène bromide (durée d'administration non précisée). L'autopsie rapporte une dégénérescence du foie, des reins et du cœur. De multiples signes cliniques ont été notés : toux, étourdissements, vomissements, sensation de brûlure dans la poitrine, diarrhée, agitation, nervosité, difficulté respiratoire, soif et douleurs abdominales. Une hémorragie utérine est rapportée le deuxième jour. Les résultats de l'autopsie ont également montré des signes d'irritation des voies respiratoires supérieures, d'hémorragies dans le médiastin ainsi qu'une adénopathie. Les résultats microscopiques ont mis en évidence une dégénérescence graisseuse dans les cellules musculaires cardiaques et les hépatocytes.

✓ **ACGIH, 1991**

Chez des travailleurs qui ont été exposés lors de 3 épisodes d'exposition à des concentrations estimées de 100 à 200 ppm de 1,2-dibromoéthane pendant une heure (ou moins), une gêne gastro-intestinale, des vomissements et une atteinte respiratoire ont été observés.

6.2 DONNEES EXPERIMENTALES CHEZ LES VOLONTAIRES SAINS

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

7. DONNEES DE TOXICITE CHEZ L'ANIMAL

7.1 ETUDE DES EFFETS LETAUX

La cotation des études selon les critères de classification de Klimisch (cf. annexe 1) 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.

7.1.1 CHEZ LES RONGEURS : RAT, SOURIS ET COBAYES

7.1.1.1 RATS

- **Rowe et al., 1952 - Cotation 2** (Etude de bonne qualité, protocole similaire aux lignes directrices OCDE, antérieure aux BPL)
 - ✓ **Espèce étudiée** : rat (souche non précisée)
 - ✓ **Conditions expérimentales** : Les animaux ont été exposés en corps entier dans une chambre d'exposition de 160 litres alimentée par un flux d'air continu (15 à 30 L/min) pour maintenir les concentrations désirées en 1,2-dibromoéthane. Les concentrations en vapeurs ont été déterminées par analyse par combustion pour les concentrations inférieures à 5 000 ppm. Les concentrations analytiques mesurées correspondaient à $\pm 10\%$ des concentrations nominales. En raison de difficultés techniques (pour obtenir une combustion complète en acide bromhydrique), les concentrations nominales de 5 000 et 10 000 ppm n'ont pas été analysées. Les signes cliniques, les changements de comportement, le poids corporel et la létalité ont été suivis. Un examen histopathologie a été réalisé sur des groupes spéciaux de rats sacrifiés 16 à 24 heures après l'exposition.
 - ✓ **Concentrations d'exposition** : 10 000 - 5 000 - 3 000 - 1 000 - 800 - 400 - 200 - 100 - 50 ppm
 - ✓ **Temps d'exposition** : de 74 secondes à 16 heures
 - ✓ **Temps d'observation** : 2 à 3 semaines
 - ✓ **Sexe et nombre d'animaux par lot** : 4 à 30 rats mâles et femelles (répartition des sexes dans chaque lot non précisée)
 - ✓ **Lot témoin** : oui
 - ✓ **Résultats** : Le tableau ci-dessous rapporte les décès observés au cours de cette étude chez les rats.

Concentration d'exposition (ppm)	Durée d'exposition (heures)	Durée d'exposition (minutes)	Mortalité
10 000	0,1	6	20/20
	0,07	4,2	7/10
	0,05	3	2/4
	0,03	1,8	1/20
	0,02	1,2	0/20
5 000	0,14	8,4	20/20
	0,1	6	9/10
	0,07	4,2	5/15
	0,05	3	3/30
	0,04	2,4	0/20
3 000	0,2	12	5/10
	0,1	6	0/20
1 000	0,5	30	20/20
	0,4	24	12/15
	0,3	18	4/15
	0,2	12	0/30
800	0,8	48	13/20
	0,63	37,8	10/20
	0,5	30	4/20
	0,4	24	4/20
400	5	300	20/20
	3	180	17/20
	2,5	150	19/20
	2	120	16/25
	1,4	84	5/25
	1	60	2/20
	0,8	48	1/20
	0,6	36	0/20

Concentration d'exposition (ppm)	Durée d'exposition (heures)	Durée d'exposition (minutes)	Mortalité
200	16	960	19/20
	12	720	10/20
	8,5	510	9/20
	7	420	4/11
	5	300	3/10
	4	240	0/5
	3	180	1/11
	2	120	0/5
	1,4	84	0/20
100	16	960	0/20
	12	720	0/20
	8,5	510	0/20

Une dépression du système nerveux central a été observée chez les rats exposés aux concentrations les plus élevées (non spécifiées par les auteurs, mais supposées être de 3 000 à 10 000 ppm). Dans les groupes où une mortalité supérieure à 50 % a été observée, les rats sont généralement morts dans les 24 heures après l'exposition suite à une insuffisance cardiaque et respiratoire. Dans les groupes où une mortalité inférieure à 50 % a été observée, les morts sont survenues dans les 12 jours après l'exposition, généralement causées par une pneumonie secondaire à des lésions pulmonaires.

Les examens macroscopiques et microscopiques ont mis en évidence les effets suivants : une augmentation du poids des poumons, du foie et des reins, une congestion pulmonaire, un œdème et une hémorragie pulmonaire, une dégénérescence graisseuse centro-lobulaire et une hépatite, ainsi qu'une légère congestion interstitielle et un œdème de l'épithélium tubulaire rénale.

Avant la mort, les animaux ont présenté une perte de poids, une irritabilité et des écoulements sanguins du nez. Des symptômes similaires ont été observés chez les survivants (réversibles en quelques jours).

D'après les auteurs, les effets les plus sensibles sont une augmentation du poids du foie et de légères modifications réversibles histopathologiques du foie (modifications non précisées). Ces effets ont été retenus par les auteurs pour la détermination des concentrations/durées associées à la survenue d'un effet néfaste : 800 ppm pendant 9 minutes, 200 ppm pendant 60 minutes et 100 ppm pendant 240 minutes. Les concentrations et durées d'exposition associées à l'absence d'effet néfaste sont de : 800 ppm pendant 6 minutes, 200 ppm pendant 42 minutes, 100 ppm pendant 2,5 heures ou 50 ppm pendant 7 heures.

7.1.1.2 SOURIS

Il n'existe pas de donnée de toxicité aiguë létale chez la souris publiée dans les bases de données bibliographiques et/ou toxicologiques (OMS, IARC, US EPA, etc.).

7.1.1.3 COBAYES

- **Thomas et Yant, 1927 - Cotation 2** (peu de détails expérimentaux, protocole similaire aux lignes directrices OCDE, antérieure aux BPL)
 - ✓ **Espèce étudiée** : cobayes
 - ✓ **Conditions expérimentales** : Peu de détails sur le système de génération de vapeurs (seul un schéma est disponible) et absence de contrôle analytique des concentrations.
 - ✓ **Concentrations d'exposition** : 2 000, 4 000 et 8 000 ppm (exposition corps entier)
 - ✓ **Temps d'exposition** : 30, 60 ou 150 minutes
 - ✓ **Temps d'observation** : -
 - ✓ **Sexe et nombre d'animaux par lot** : 3 (sexe non précisé)
 - ✓ **Lot témoin** : -
 - ✓ **Résultats** : Tous les animaux sont morts dans les 18 heures suivants l'exposition. Une irritation nasale et une faiblesse ont été observées lors de l'exposition. Les examens macroscopiques et microscopiques ont révélé une dégénérescence granulaire du tissu parenchymateux rénal, un œdème pulmonaire, et de légères lésions (congestion, œdèmes) au niveau du pancréas, de la rate, du cœur, du foie et des glandes surrénales.
- **Rowe et al., 1952 - Cotation 2** (Etude de bonne qualité mais peu de détails sur les résultats, protocole similaire aux lignes directrices OCDE, antérieure aux BPL)
 - ✓ **Espèce étudiée** : cobayes
 - ✓ **Conditions expérimentales** : Les concentrations en vapeurs ont été déterminées par analyse par combustion. Les concentrations analytiques mesurées correspondaient à $\pm 10\%$ des concentrations nominales.
 - ✓ **Concentrations d'exposition** : 200 - 400 ppm (exposition corps entier)
 - ✓ **Temps d'exposition** : 2 - 3 - 5 heures (400 ppm), 7 heures (200 ppm)
 - ✓ **Temps d'observation** : -
 - ✓ **Sexe et nombre d'animaux par lot** : 10 à 20 cobayes mâles et femelles (répartition des sexes dans chaque lot non précisée)
 - ✓ **Lot témoin** : -
 - ✓ **Résultats** : Le tableau ci-dessous rapporte les décès observés au cours de cette étude chez les cobayes.

Concentration d'exposition (ppm)	Durée d'exposition (minutes)	Mortalité
400	420	20/20
	300	18/20
	180	5/10
	120	0/20
200	420	0/15

Aucun détail n'est rapporté sur les signes cliniques ou les examens macroscopiques/microscopiques. Aucun animal n'est mort à la suite d'une exposition à 400 ppm pendant 2 heures ou à 200 ppm pendant 7 heures.

7.1.2 CHEZ LE LAPIN

- **Lucas, 1928 - Cotation 3** (peu de détails expérimentaux notamment sur les concentrations d'exposition, nombre d'animaux trop faible, antérieure aux BPL)
 - ✓ **Espèce étudiée** : lapins (souche non précisée)
 - ✓ **Conditions expérimentales** : -
 - ✓ **Concentrations d'exposition** : non spécifiée (concentration suffisante pour induire une légère anesthésie)
 - ✓ **Temps d'exposition** : 10 minutes
 - ✓ **Temps d'observation** : -
 - ✓ **Sexe et nombre d'animaux par lot** : 2 lapins
 - ✓ **Lot témoin** : -
 - ✓ **Résultats** : Des signes d'irritation (vocalisation des animaux) et une respiration rapide ont été observés lors de l'exposition. Les muqueuses buccales étaient d'une couleur «vieux rose», probablement causées par une congestion vasculaire et une cyanose. Les lapins sont morts dans les 18 heures. L'examen macroscopique a mis en évidence une hypertrophie du foie et l'examen microscopique rapporte des changements graisseux diffus au niveau du foie.

Un autre lapin a été exposé au 1,2-dibromoéthane pendant 12 minutes à des concentrations non spécifiées qui ont produit une anesthésie profonde. Les signes d'irritation étaient similaires mais plus sévères que ceux observés après une anesthésie légère. L'examen macroscopique a mis en évidence une congestion pulmonaire et hépatique.

7.1.3 CHEZ LE CHIEN

- **Merzbach, 1929 - Cotation 3** (Etude en allemand non disponible, résumé disponible sur le rapport NRC (2008) mais aucune d'information sur la validité de l'étude selon l'US EPA, très peu de détails sur les conditions expérimentales, un seul animal par lot)
 - ✓ **Espèce étudiée** : chien (souche non précisée)
 - ✓ **Conditions expérimentales** : des quantités de 1, 2 ou 5 mL de 1,2-dibromoéthane ont été vaporisées dans une cloche en verre de 100 litres (exposition corps-entier).
 - ✓ **Concentrations d'exposition** : 1 - 2 - 5 mL de 1,2-dibromoéthane
 - ✓ **Temps d'exposition** : 1 heure
 - ✓ **Temps d'observation** : 3 semaines
 - ✓ **Sexe et nombre d'animaux par lot** : 1
 - ✓ **Lot témoin** : -
 - ✓ **Résultats** : Les chiens exposés à 2 ou 5 mL de 1,2-dibromoéthane sont décédés dans les 12 à 18 heures et celui exposé à 1 mL est décédé 3 semaines après l'exposition.

Pour la quantité de 5 mL, une agitation et une salivation excessive ont été observées 20 minutes après le début de l'exposition, suivies d'une tachypnée et de crises cloniques 25 minutes après le début de l'exposition (la fréquence cardiaque est revenue à la normale et les crises se sont arrêtées 45 minutes après le début de l'exposition). Immédiatement après la fin de l'exposition, des vomissements, des râles audibles et de sévères tremblements ont été observés chez le chien exposé. Le chien a perdu connaissance 35 minutes après la fin de l'exposition et est mort pendant la nuit. L'autopsie a révélé une hémorragie pulmonaire, sous-endocardique, de la muqueuse des intestins et du rectum, de la surface de la dure mère ainsi qu'une insuffisance cardiaque systolique, une congestion hépatique et une opacité cornéenne.

Le chien exposé à 2 ml de 1,2-dibromoéthane est mort pendant la nuit. Il a montré des signes de toxicité similaires mais moins importants par rapport à ceux observés à la quantité de 5 mL.

Le chien exposé à 1 ml de 1,2-dibromoéthane a montré des signes d'agitation, d'irritation oculaire, de difficultés respiratoires et une tachypnée pendant l'exposition. Une opacité cornéenne (bleu laiteux) évoluant vers une conjonctivite purulente et une ulcération cornéenne ont été observées 5 heures après la fin de l'exposition. Une importante perte de poids et un arrêt de l'alimentation ont précédé la mort du chien 3 semaines après l'exposition. L'autopsie a révélé des foyers bronchopneumoniques et une hyperémie pulmonaire, un thrombus intracardiaque et une dégénérescence graisseuse du foie.

En considérant que les quantités de 1, 2 et 5 mL se soient vaporisées directement et en totalité dans la cloche en verre, cela correspondrait à des concentrations d'exposition de 21,7 - 43,4 - 108,6 mg.m⁻³ de 1,2-dibromoéthane (soit 2,8 - 5,6 - 14,1 ppm) (calcul réalisé pour les besoins de ce rapport afin de disposer d'un ordre de grandeur en ppm).

7.1.4 CHEZ LES PRIMATES NON HUMAINS

Il n'existe pas de donnée de toxicité aiguë létale chez les primates non humains publiée dans les bases de données bibliographiques et/ou toxicologiques (OMS, IARC, US EPA, etc.).

7.2 ETUDE DES EFFETS NON LETAUX

7.2.1 CHEZ LES RONGEURS : RAT, SOURIS ET COBAYES

- **Rowe et al., 1952 - Cotation 2** (Etude de bonne qualité, protocole similaire aux lignes directrices OCDE, antérieure aux BPL)
 - ✓ **Espèce étudiée** : rat (souche non précisée)
 - ✓ **Conditions expérimentales** : Les animaux ont été exposés en corps entier dans une chambre d'exposition de 160 litres alimentée par un flux d'air continu (15 à 30 L/min) pour maintenir les concentrations désirées en 1,2-dibromoéthane. Les concentrations en vapeurs ont été déterminées par analyse par combustion pour les concentrations inférieures à 5 000 ppm. Les concentrations analytiques mesurées correspondaient à ± 10% des concentrations nominales. En raison de difficultés techniques (pour obtenir une combustion complète en acide bromhydrique), les concentrations nominales de 5 000 et 10 000 ppm n'ont pas été analysées. Les signes cliniques, les changements de comportement, le poids corporel et la létalité ont été suivis. Un examen histopathologie a été réalisé sur des groupes spéciaux de rats sacrifiés 16 à 24 heures après l'exposition.

- ✓ **Concentrations d'exposition** : 10 000 - 5 000 - 3 000 - 1 000 - 800 - 400 - 200 - 100 - 50 ppm
- ✓ **Temps d'exposition** : de 74 secondes à 16 heures
- ✓ **Temps d'observation** : 2 à 3 semaines
- ✓ **Sexe et nombre d'animaux par lot** : 4 à 30 rats mâles et femelles (répartition des sexes dans chaque lot non précisée)
- ✓ **Lot témoin** : oui
- ✓ **Résultats** : D'après les auteurs, les effets les plus sensibles sont une augmentation du poids du foie et de légères modifications réversibles histopathologiques du foie (modifications non précisées). Ces effets ont été retenus par les auteurs pour la détermination des concentrations/durées associées à la survenue d'un effet néfaste : 800 ppm pendant 9 minutes, 200 ppm pendant 60 minutes et 100 ppm pendant 240 minutes. Les concentrations et durées d'exposition associées à l'absence d'effet néfaste sont de : 800 ppm pendant 6 minutes, 200 ppm pendant 42 minutes, 100 ppm pendant 2,5 heures ou 50 ppm pendant 7 heures.

7.2.2 CHEZ LE LAPIN

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

7.2.3 CHEZ LE CHIEN

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

7.2.4 CHEZ LES PRIMATES NON HUMAINS

Il n'existe pas de données de toxicité aiguë non létales chez le primate non humain publiées dans les bases de données bibliographiques et/ou toxicologiques (OMS, IARC, US EPA, etc.).

8. ANALYSE DES DONNEES DE TOXICITE

Seules les études répondant à des critères de qualité suffisante (cotées 1 ou 2) ont été retenues.

8.1 ANALYSE ET MODELISATION DES DONNEES DE MORTALITE

8.1.1 ETUDES QUALITATIVES

Etudes (auteurs)	Espèce animale	Cotation	Justification
Rowe <i>et al.</i> , 1952	Rat	2	Etude de bonne qualité, protocole similaire aux lignes directrices OCDE, antérieure aux BPL
Thomas et Yant, 1927	Cobaye	2	Peu de détails expérimentaux, protocole similaire aux lignes directrices OCDE, antérieure aux BPL
Rowe <i>et al.</i> , 1952	Cobaye	2	Etude de bonne qualité mais peu de détails sur les résultats, protocole similaire aux lignes directrices OCDE, antérieure aux BPL

L'étude de Rowe et al. (1952) chez le rat, est une étude de bonne qualité réalisée sur un nombre important d'animaux (jusqu'à 30 rats par lot et 40 lots au total), dans laquelle de nombreuses concentrations et durées d'exposition ont été testées.

Dans l'étude de Thomas et Yant (1927) chez le cobaye, tous les animaux exposés sont morts dans les 18 heures suivant l'exposition. Les données de mortalité ne sont donc pas exploitables pour une analyse quantitative.

Enfin, l'étude de Rowe et al. (1952) chez le cobaye, est une étude de bonne qualité, réalisée sur un nombre satisfaisant d'animaux (10 à 20 rats par lot), dans laquelle les animaux ont été exposés à 200 ou 400 ppm de 1,2-dibromoéthane pour 1 ou 4 durées d'exposition différentes (5 lots au total). En revanche, aucun détail n'est rapporté sur les signes cliniques ou les examens macroscopiques/microscopiques.

Sur la base de l'importante quantité de données de mortalité chez le rat dans l'étude de Rowe et al. (1952), du nombre de lots d'animaux et du fait que d'après les données de mortalité, le rat est légèrement plus sensible que le cobaye, il est proposé de retenir les données de mortalité chez le rat pour l'analyse quantitative.

8.1.2 ANALYSE QUANTITATIVE

Cette analyse quantitative a été effectuée à partir des études retenues en paragraphe 8.1.1.

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 la probabilité qu'un individu choisi au hasard et exposé à une concentration C de substance pendant un temps τ présente une réponse (mortalité). L'hypothèse de ce modèle est que la tolérance d'un individu à une substance chimique est distribuée selon une loi Normale au sein de la population générale.

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

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

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 .

L'étude choisie donnant plusieurs couples durée/concentration, 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.

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'annexe 3 donne les résultats obtenus par le logiciel standard-probit.

Nous pouvons alors écrire :

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

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

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

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 ($C^n \cdot t = k$) a également été calculée à partir des données analysées et retenues.

L'équation probit établie et la valeur n correspondante, pour l'étude de Rowe *et al.* (1952), sont les suivantes :

$$Y = - 25,02 + 1,451 \log(C^{1,361}T)$$

$n = 1,361$ IC95 [1,317 - 1,404]

Y est une fonction de l'équation probit.

La concentration est exprimée en ppm et la durée d'exposition en minutes.

La valeur de « n » obtenue est cohérente avec la valeur de 1,2 estimée par Ten Berge à partir de l'étude de Rowe *et al.*, 1952 chez le rat (Ten Berge, 1986).

Il est à noter que dans l'étude de Rowe *et al.*, 1952 retenue pour la modélisation, 6 lots d'animaux ont été exposés à des durées d'exposition supérieures à 480 minutes (jusqu'à 960 minutes). Les données de mortalité ont tout de même été considérées pour l'analyse quantitative dans la mesure où elles permettent de renforcer la relation dose-réponse.

8.2 ANALYSE DES EFFETS NON LETAUX

8.2.1 SYNTHÈSE DES EFFETS NON LETAUX CHEZ L'HOMME

Il n'existe pas de données de toxicité aiguë non létales chez l'homme publiées dans les bases de données bibliographiques et/ou toxicologiques pour une exposition unique (OMS, IARC, US EPA, etc.)

8.2.2 SYNTHÈSE DES EFFETS NON LETAUX CHEZ L'ANIMAL

Concentration (ppm)	Durée (min)	Espèce	Effets	Références [cotation de Klimisch]
800	9	Rats	Augmentation du poids du foie et légères modifications histopathologiques du foie	Rowe <i>et al.</i> , 1952 [Cotation 2]
200	60			
100	240			
800	6		Aucun effet observé	
200	42			
100	150			
50	420			

9. DETERMINATION DES SEUILS DE TOXICITE AIGUË

Le 1,2-dibromoéthane induit des effets locaux au niveau pulmonaire et des voies respiratoires supérieures (irritation, congestion, œdème, insuffisance respiratoire, hémorragie) ainsi que des effets systémiques au niveau du cœur (insuffisance cardiaque), du foie (dégénérescence graisseuse, cytolysse), des reins (congestion, œdème, nécrose tubulaire) et du système nerveux (céphalée, somnolence). Il semblerait que certains décès soient attribués à une pneumonie secondaire aux lésions pulmonaires induites par le 1,2-dibromoéthane. La rate et les glandes surrénales sont également affectées par une exposition par inhalation à des concentrations létales de vapeur de 1,2-dibromoéthane. D'après les informations disponibles chez l'animal, le 1,2-dibromoéthane est une substance cancérigène génotoxique.

9.1 CHOIX DES FACTEURS D'EXTRAPOLATION

Le 1,2-dibromoéthane est facilement et rapidement absorbé par l'organisme quel que soit la voie d'exposition. Il est ensuite principalement distribué dans le foie, les reins et l'estomac. Chez l'homme et le rat, deux voies métaboliques ont été identifiées : la voie du cytochrome P450 (majoritairement le CYP 2E1) qui est saturable et la conjugaison au glutathion (GST, réaction de premier ordre) non saturable. La voie oxydative induit la formation de métabolites susceptibles de se lier aux protéines responsables des effets cytotoxiques. La voie de conjugaison induit la formation de métabolites susceptibles de se lier à l'ADN et d'entraîner des effets cancérigènes génotoxiques. Lors du métabolisme oxydatif, la libération de brome est susceptible d'induire une peroxydation lipidique. Le 1,2-dibromoéthane et ses métabolites sont majoritairement éliminés via les urines (IPCS, 1996 ; NRC, 2008).

L'étude de Ploemen *et al.* (1997) réalisée sur des enzymes humaines purifiées issues de 21 échantillons de foie a été conduite afin d'explorer l'importance des deux voies métaboliques citées ci-dessus chez l'homme *in vivo* via l'utilisation d'un modèle PBPK. Dans cette étude, les auteurs ont mis en évidence que la saturation de la voie P450 se produit plus rapidement chez le rat que chez l'homme. De plus, pour les deux voies métaboliques, il a été montré que le rat produit plus de métabolites (par kg de poids corporel) que chez l'homme (en assumant une distribution comparable entre le rat et l'homme) (Ploemen *et al.*, 1997).

Dans une autre étude de cinétique (Hissink *et al.*, 2000), les auteurs ont également pris en compte l'activité extra-hépatique de la glutathion-S-transférase dans le développement de leur modèle PBPK suite à une exposition par inhalation. En effet, ils rapportent que la glutathion-S-transférase, qui se trouve dans les reins, les poumons, l'estomac, les testicules, l'intestin grêle et les muscles, contribuerait de manière significative au métabolisme total du 1,2-dibromoéthane. Les auteurs ont prédit que la concentration sanguine de 1,2-dibromoéthane et le métabolisme du CYP 2E1 seraient deux fois plus élevés chez les rats que chez les hommes ayant une activité élevée du CYP 2E1, notamment en raison d'un taux de ventilation, d'un débit cardiaque et d'un renouvellement métabolique plus élevés chez les rats. Chez le rat, l'activité de la glutathion-S-transférase peut représenter jusqu'à 85 % du métabolisme du 1,2-dibromoéthane et que le CYP2E1 représente 15 à 27 %, alors que ces deux voies métaboliques contribuent de manière égale à la quantité totale de métabolites formés chez l'individu moyen. La différence entre les rats et les humains est donc beaucoup plus importante pour la voie de la glutathion-S-transférase que pour la voie oxydative, qui constitue la plus petite fraction du métabolisme chez le rat.

Le modèle suggère donc que les effets liés aux métabolites de la glutathion-S-transférase chez les hommes les plus sensibles (métaboliseurs rapides) est bien moindre que chez les rats. Il semblerait que le rat produise environ 4 à 5 fois plus de métabolites P450 que les hommes les plus sensibles et environ 8 fois plus de métabolites issus de la glutathion-S-transférase.

Les individus ayant une activité P450 élevée produiraient environ deux à trois fois plus de métabolites que les individus ayant une activité P450 moyenne ou faible. Les individus ayant une activité GST moyenne ou élevée produiraient également 5 à 6 fois plus de métabolites issus de la voie GST par rapport aux individus ayant une activité GST faible.

Une étude *in vitro* a évalué la cytotoxicité du 1,2-dibromométhane et de son métabolite, le bromoacétaldéhyde (Khan *et al.*, 1992). Les auteurs ont montré que sur des hépatocytes isolés, le bromoacétaldéhyde induit une peroxydation lipidique et une cytotoxicité plus importante que le 1,2-dibromoéthane. Par ailleurs, les métabolites obtenus via la conjugaison au glutathion contribuent également à la cytotoxicité car l'épuisement des stocks de glutathion dans les hépatocytes a induit une diminution de la cytotoxicité. Ceci suggère donc que la toxicité hépatique est essentiellement liée aux métabolites du 1,2-dibromoéthane.

Le mode d'action et les effets observés au niveau hépatique du 1,2-dibromoéthane chez l'homme sont similaires chez le rat. Comme décrit précédemment, il est attendu que le métabolisme soit plus élevé chez les rats que chez l'homme, l'homme serait donc moins sensible que le rat. Sur la base de ces informations, aucun facteur d'incertitude inter-espèce ne serait retenu pour extrapoler de l'animal à l'homme.

En revanche, comme aucune donnée sur le mode d'action responsable des effets létaux n'est disponible, un facteur d'incertitude inter-espèce de 3 est finalement appliqué.

Une variabilité d'un facteur 4 à 5 dans l'activité enzymatique des CYP 2E1 et d'un facteur 8 pour la GST a été observée chez l'homme (Hissink *et al.*, 2000). Un facteur intra-espèce de 3 est considéré suffisant pour tenir compte de la variabilité au sein de la population humaine (composante toxicocinétique et toxicodynamique).

9.2 SEUILS DES EFFETS LETAUX CHEZ L'HOMME

L'annexe 3 donne les CL₀₁, CL₀₅ et CL₅₀ pour le 1,2-dibromoéthane (BMD₀₁, BMD₀₅ et BMD₅₀) ainsi que leurs intervalles de confiance et pour des durées d'exposition de 1, 10, 20, 30, 60, 120, 240 et 480 minutes. Les valeurs obtenues pour les CL₀₁ et CL₀₅ sont les suivantes :

CL ₀₁ (ppm)		CL ₀₅ (ppm)	
Temps (min)		Temps (min)	
1	4 856	1	6 858
10	894	10	1 263
20	537	20	759
30	399	30	563
60	240	60	339
120	144	120	203
240	87	240	122
480	52	480	73

En l'absence d'informations sur le mode d'action responsable des effets létaux et au vu des effets systémiques observés, un facteur d'incertitude inter-espèce de 3 est appliqué (cf. paragraphe 9.1). Aucun facteur intra-espèce n'est ajouté pour dériver les seuils des effets létaux, comme indiqué dans la méthodologie ACUTEX (ACUTEX, 2006). Ces valeurs sont proposées pour la fixation des seuils des effets létaux en cas d'émission accidentelle de 1,2-dibromoéthane :

TEMPS (min)	SELS	
	ppm	mg.m ⁻³
1	2 286	17 566
10	421	3 235
20	253	1 944
30	188	1 442
60	113	868
120	68	520
240	41	312
480	24	187

TEMPS (min)	SPEL	
	ppm	mg.m ⁻³
1	1 619	12 438
10	298	2 290
20	179	1 375
30	133	1 022
60	80	615
120	48	369
240	29	223
480	17,3	133

NB : Le chevauchement observé entre les SPEL et les SEI à 240 et 480 minutes peut s'expliquer du fait des incertitudes statistiques associées à la détermination de la CL₀₁ ainsi que de la faible marge de concentration dans l'apparition d'effets létaux et irréversibles pour de longues durées d'exposition (effets hépatiques à la concentration non létale de 100 ppm pendant 240 minutes et 30 % de mortalité à la concentration de 200 ppm pendant 300 minutes).

9.3 SEUILS DES EFFETS IRREVERSIBLES

La détermination des seuils d'effets irréversibles (SEI) n'a pas été possible à la vue des études et des données disponibles. De sévères effets locaux (hémorragie pulmonaire) et systémiques (sévéres lésions rénales et hépatiques) potentiellement irréversibles ou susceptibles d'induire des lésions irréversibles ont été observées à des concentrations létales.

Les valeurs seuils d'effets irréversibles sont essentielles dans le cadre de la maîtrise de l'urbanisation pour l'élaboration des Plans de Prévention des Risques Technologiques ou encore pour le calcul des taux d'atténuation. Aussi, il a été proposé de pallier l'absence de SEI en utilisant la méthode calculatoire de la méthodologie française. Cette méthode permet le calcul des seuils d'effets irréversibles en appliquant un facteur 3 (considérant un effet local, prise en compte de la variabilité intra-espèce) ou 9 (considérant un effet systémique, prise en compte de variabilité intra et inter-espèce) au tiers de la CL1%.

L'utilisation de la méthode calculatoire pour la détermination des effets irréversibles est jugée ici non pertinente au regard des données disponibles pour des effets non létaux chez le rat dans l'étude de Rowe et al., 1952 (les seuils des effets irréversibles calculés sont inférieurs aux concentrations sans effet). Ainsi, la dose la plus forte (C x t) n'induisant pas d'effet léthal a été retenue pour la détermination des effets irréversibles. Le POD de 100 ppm pour 240 minutes pour lequel une augmentation du poids du foie et de légères modifications histopathologiques ont été observées a été sélectionné pour la détermination des effets irréversibles. Les concentrations aux autres temps d'exposition ont été calculées en appliquant la loi de Haber avec n=1 pour les durées plus longues que le point de départ de 240 minutes, et n=3 pour des durées plus courtes tel que décrit dans la méthodologie française.

Comme il l'est rapporté dans le paragraphe 9.1, une sensibilité plus importante est attendue chez le rat notamment en raison de la formation de métabolites toxiques en quantité plus importante que chez l'homme. Ainsi, un facteur inter-espèce de 1 est appliqué. Un facteur intra-espèce de 3 est appliqué pour tenir compte de la variabilité au sein de la population humaine.

Les seuils d'effets irréversibles (SEI) suivants sont obtenus pour le 1,2-dibromoéthane :

TEMPS (min)	SEI	
	ppm	mg.m ⁻³
1	207	1 592
10	96	739
20	76	586
30	67	512
60	53	407
120	42	323
240	33	256
480	16,7	128

9.4 SEUILS DES EFFETS REVERSIBLES

Très peu d'informations sont disponibles sur la survenue d'effets réversibles à des concentrations non létales.

L'étude de Rowe (1952) rapporte une absence d'effet néfaste observé chez les rats exposés aux couples concentration/temps suivants : 800 ppm pendant 6 minutes, 200 ppm pendant 42 minutes, 100 ppm pendant 2,5 heures ou 50 ppm pendant 7 heures.

Sur la base des informations disponibles, les seuils des effets réversibles sont déterminés à partir de la dose la plus forte ($C \times t$) n'induisant pas d'effet néfaste. Un point de départ (POD) de 50 ppm pour 420 minutes d'exposition est donc retenu pour la détermination des seuils des effets réversibles. Les concentrations aux autres temps d'exposition ont été calculées en appliquant la loi de Haber avec $n=1$ pour les durées plus longues que le point de départ de 240 minutes, et $n=3$ pour des durées plus courtes tel que décrit dans la méthodologie française.

Comme il l'est rapporté dans le paragraphe 9.1, une sensibilité plus importante est attendue chez le rat notamment en raison de la formation de métabolites toxiques en quantité plus importante que chez l'homme. Ainsi, un facteur inter-espèce de 1 est appliqué. Un facteur intra-espèce de 3 est appliqué pour tenir compte de la variabilité au sein de la population humaine. Ainsi, les seuils d'effets réversibles (SER) suivants sont obtenus pour le 1,2-dibromoéthane :

TEMPS (min)	SER	
	ppm	mg.m ⁻³
1	125	959
10	58	445
20	46	353
30	40	309
60	32	245
120	25	194
240	20	154
480	15	112

9.5 SEUIL DE PERCEPTION

Le 1,2-dibromoéthane est un liquide incolore, d'odeur douce rappelant celle du trichlorométhane (chloroforme), détectable dès 10 ppm (76,84 mg.m⁻³) (CNESST, 2020 ; INRS, 2021 ; NRC, 2008).

10. CONCLUSION

◆ Seuils des effets létaux

TEMPS (min)	SELS	
	ppm	mg.m ⁻³
1 ⁷	2 286	17 566
10	421	3 235
20	253	1 944
30	188	1 442
60	113	868
120	68	520
240	41	312
480	24	187

TEMPS (min)	SPEL	
	ppm	mg.m ⁻³
1 ⁷	1 619	12 438
10	298	2 290
20	179	1 375
30	133	1 022
60	80	615
120	48	369
240	29	223
480	17,3	133

⁷ D'un point de vue toxicologique, il n'est pas pertinent de déterminer de valeur seuil pour un effet donné (léta, irréversible ou réversible) pour des durées d'exposition inférieures à 10 minutes. Ceci s'explique en raison de la physiologie respiratoire et les apnées réflexes mis en jeu en cas d'exposition à des substances irritantes par inhalation.

Ainsi, la valeur du seuil de toxicité aiguë pour une exposition d'une minute est purement une donnée mathématique calculée sans réelle valeur toxicologique.

◆ **Seuils des effets irréversibles**

TEMPS (min)	SEI	
	ppm	mg.m ⁻³
1 ⁷	207	1 592
10	96	739
20	76	586
30	67	512
60	53	407
120	42	323
240	33	256
480	16,7	128

◆ **Seuils des effets réversibles**

TEMPS (min)	SER	
	ppm	mg.m ⁻³
1 ⁷	125	959
10	58	445
20	46	353
30	40	309
60	32	245
120	25	194
240	20	154
480	15	112

◆ **Seuil de perception**

Le 1,2-dibromoéthane est un liquide incolore, d'odeur douce rappelant celle du trichlorométhane (chloroforme), détectable dès 10 ppm (76,84 mg.m⁻³) (CNESST, 2020 ; INRS, 2021 ; NRC, 2008).

11. REFERENCES

- ACGIH** (1991) - Documentation of the Threshold Limit Values for Chemical Substances and Physical Agents and Biological Exposure Indices. ACGIH Worldwide, Cincinnati, OH. *American Conference of Governmental Hygienists*.
- ACUTEX** (2006) - Methodology to develop AETLs. Acute Exposure Project, European Commission.
- CNESST** (2020) - Commission des normes, de l'équité, de la santé et de la sécurité du travail, Répertoire toxicologique, Propriétés physiques, Diméthylhydrazine.
- Finney D.J.** (1971) - Probit Analysis. 3rd Edition, Cambridge University Press, Cambridge.
- Hissink A.M., Wormhoudt L.W., Sherratt P.J., Hayes J.D., Commandeur J.N., Vermeulen N.P. and van Bladeren P.J.** (2000) - A physiologically-based pharmacokinetic(PB-PK) model for ethylene dibromide: relevance of extrahepatic metabolism. *Food Chem Toxicol*, **38**, 8, 707-716.
- IDLH** (1994) - Immediately Dangerous to Life or Health Concentrations (IDLH), Ethylene dibromide, <https://www.cdc.gov/niosh/idlh/106934.html>. *National Institute for Occupational Safety and Health (NIOSH)*.
- INERIS** (2007) - Méthodologie de détermination des valeurs seuils de toxicité aiguë françaises en cas d'émission accidentelle de substances chimiques dans l'atmosphère N°DRC-07-82347-07520A.
- INRS** (2021) - Fiche toxicologique du 1,2-dibromoéthane, fiche n°86. *Institut national de recherche et de sécurité*.
- IPCS** (1996) - Environmental Health Criteria 77, 1,2-dicbromoethane. *International Programme en Chemical Safety*.
- Khan S., Sood C. and O'Brien P.J.** (1992) - Molecular mechanisms of dibromoalkane cytotoxicity in isolated rat hepatocytes. *Biochemical Pharmacology*, **26**, 45(2), 439-447.
- Klimisch H., Andreae M. et Tillmann U.** (1997). A Systematic Approach for Evaluating the Quality of Experimental Toxicological and Ecotoxicological Data. *Regulatory Toxicology and Pharmacology* Volume 25 (1).
- Letz G.A., Pond S.M., Osterloh J.D., Wade R.L. and Becker C.E.** (1984) - Two fatalities after acute occupational exposure to ethylene dibromide. *JAMA*, **252**, 17, 2428-2431.
- Lucas G.H.W.** (1928) - A study of the fate and toxicity of bromine and chlorine containing anesthetics. *J. Pharmacol.*, **34**, 223-237.
- Marmetschke G.** (1910) - [On lethal ethyl bromide and ethylene dibromide intoxication.]. *Vierteljahresschr. Gerichtl. Med. Oeff. Sanitaetswes.*, **40**, 61-76.
- Merzbach L.** (1929) - [The pharmacology of methyl bromide and related compounds.] (German). *Gesamte Exp. Med.* , **63**, 383-392.
- NRC** (2008) - Acute Exposure Guideline Levels for 1,2-dibromoethane (CAS Reg. No. 106-93-4) , Volume 6, Dimethylhydrazine. United States Environmental Protection Agency. National Research Council.
- Ploemen J.P., Wormhoudt L.W., Haenen G.R., Oudshoorn M.J., Commandeur J.N., Vermeulen N.P., de Waziers I., Beaune P.H., Watabe T. and van Bladeren P.J.** (1997) - The use of human in vitro metabolic parameters to explore the risk assessment of hazardous compounds: the case of ethylene dibromide. *Toxicol Appl Pharmacol*, **143**, 1, 56-69.
- Rowe V.K., Spencer H.C., Mc C.D., Hollingsworth R.L. and Adams E.M.** (1952) - Toxicity of ethylene dibromide determined on experimental animals. *AMA Arch Ind Hyg Occup Med*, **6**, 2, 158-173.
- Ten Berge W.F.** (1986) - Concentration-Time mortality response relationship of irritant and systemically acting vapours end gases. *Journal of hazardous materials*, **13**, 301-309.
- Thomas B.G.H. and Yant W.P.** (1927) - Toxic effects of ethylene dibromide. *Pub. Health Rep.*, **42**, 370-375.

12. LISTE DES ANNEXES

Repère	Désignation	Nombre de pages
Annexe 1	Critères pour la cotation de Klimisch (1997)	1
Annexe 2	Liste des experts toxicologues ayant validé le rapport final	1
Annexe 3	Produit de sortie du logiciel (Rowe et al., 1952, rats)	6

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

Annexe 2

Liste des experts toxicologues ayant validé le rapport final

Nom	Prénom
COINTOT	Marie-Laure
DOORNAERT	Blandine
FORLINI	Carole
LEVY	Patrick
MULLOT	Jean-Ulrich
REGNIER	Jean-François

Annexe 3

Produit de sortie du logiciel (Rowe et al., 1952, rats)

Experimental toxicology - probit model: $\alpha + \beta \times \log(C^nT) \sim N(0;1)$

Chemical : 1,2-dibromoéthane

Species : Rats

Study reference : Rowe et al., 1952

Data

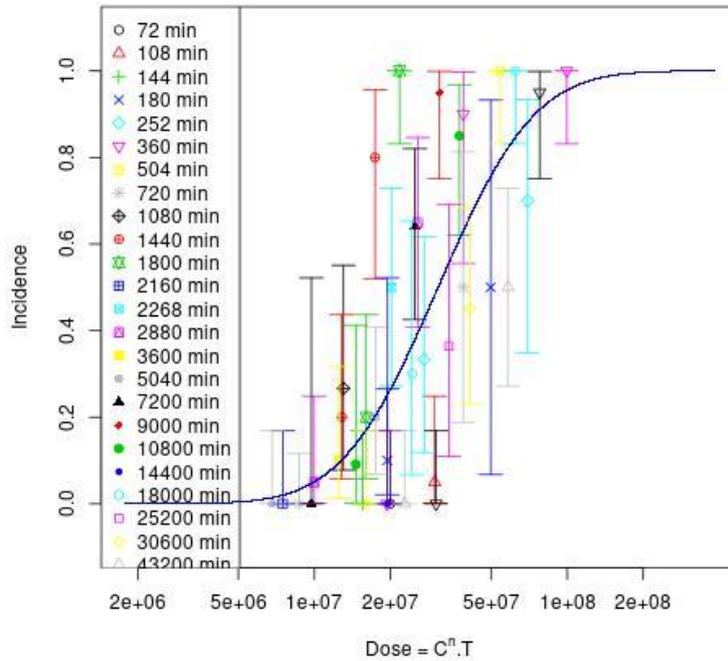
	Concentration	Subjects	Incidence	Duration (s)
1	10000	20	20	360
2	10000	10	7	252
3	10000	4	2	180
4	10000	20	1	108
5	10000	20	0	72
6	5000	20	20	504
7	5000	10	9	360
8	5000	15	5	252
9	5000	30	3	180
10	5000	20	0	144
11	3000	10	5	720
12	3000	20	0	360
13	1000	20	20	1800
14	1000	15	12	1440
15	1000	15	4	1080
16	1000	30	0	720
17	800	20	13	2880
18	800	20	10	2268
19	800	20	4	1800
20	800	20	4	1440
21	400	20	20	18000
22	400	20	17	10800
23	400	20	19	9000

	Concentration	Subjects	Incidence	Duration (s)
24	400	25	16	7200
25	400	25	5	5040
26	400	20	2	3600
27	400	20	1	2880
28	400	20	0	2160
29	200	20	19	57600
30	200	20	10	43200
31	200	20	9	30600
32	200	11	4	25200
33	200	10	3	18000
34	200	5	0	14400
35	200	11	1	10800
36	200	5	0	7200
37	200	20	0	5040
38	100	20	0	57600
39	100	20	0	43200
40	100	20	0	30600

Convergence of Parameter Estimation= converged

Parameter Estimates:

Parameter	Estimate	Lower Conf. Limit	Upper Conf. Limit
n	1.361	1.317	1.404
slope (β)	1.451	1.28	1.631
intercept (α)	-25.02	-28.01	-22.07



Model fit :

Maximum Log Likelihood = -341.9

#	Scaled residuals
1	0.964
2	-1.78
3	-1.2
4	-3.86
5	-2.67
6	2.28
7	1.77
8	-0.732
9	-1.9
10	-1.95
11	-0.847
12	-2.58
13	6.75
14	5.76
15	2.03
16	-1.01
17	2.34
18	2.32

#	Scaled residuals
19	0.343
20	1.46
21	1.9
22	2.19
23	3.96
24	2.68
25	-0.0606
26	0.0814
27	-0.0181
28	-0.639
29	0.622
30	-3.77
31	-2.03
32	-1.29
33	-0.426
34	-1.3
35	-0.457
36	-0.496
37	-0.536
38	-4.38
39	-3.13
40	-2.04

Chi-square (χ^2) = 236.1

Goodness of Fit = 0

Benchmark Dose Computation (Confidence Level = 0.95):

Benchmark Response	Exposure duration (s)	BMD	BMDL
0.01	1	98350	79040
0.05	1	138900	113800
0.1	1	167000	137600
0.5	1	319500	263500
0.01	10	18110	15100
0.05	10	25570	21890
0.1	10	30740	26560
0.5	10	58820	51070
0.01	20	10880	9159
0.05	20	15360	13310
0.1	20	18470	16170
0.5	20	35340	31150
0.01	30	8075	6832
0.05	30	11400	9943
0.1	30	13710	12090
0.5	30	26230	23330
0.01	60	4852	4135
0.05	60	6852	6036
0.1	60	8236	7354
0.5	60	15760	14220
0.01	120	2915	2499
0.05	120	4117	3658
0.1	120	4949	4466
0.5	120	9471	8664
0.01	240	1752	1508
0.05	240	2474	2213
0.1	240	2973	2707
0.5	240	5690	5274
0.01	480	1052	908
0.05	480	1486	1336
0.1	480	1786	1637
0.5	480	3419	3206

Benchmark Response	Exposure duration (min)	BMD	BMDL
0.01	1	4 856	3 903
0.01	10	894	719
0.01	20	537	432
0.01	30	399	321
0.01	60	240	193
0.01	120	144	116
0.01	240	87	70
0.01	480	52	42
0.05	1	6 858	5 619
0.05	10	1 263	1 035
0.05	20	759	622
0.05	30	563	462
0.05	60	339	277
0.05	120	203	167
0.05	240	122	100
0.05	480	73	60
0.1	1	8 245	6 794
0.1	10	1 519	1 251
0.1	20	913	752
0.1	30	677	558
0.1	60	407	335
0.1	120	245	202
0.1	240	147	121
0.1	480	88	73
0.5	1	15 775	13 010
0.5	10	2 905	2 396
0.5	20	1 746	1 440
0.5	30	1 296	1 069
0.5	60	779	642
0.5	120	468	386
0.5	240	281	232
0.5	480	169	139