

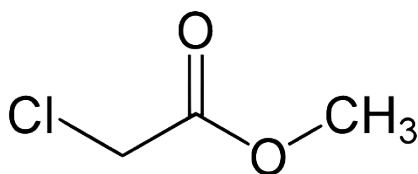


(ID Modèle = 454913)

Ineris - **227171** - 2819552 - v1.0

26/02/2025

**Valeurs seuils de toxicité aiguë
françaises (VSTAF) pour le
monochloroacétate de méthyle
N° CAS 96-34-4**



PRÉAMBULE

Le présent document a été réalisé au titre de la mission d'appui aux pouvoirs publics confiée à l'Ineris, en vertu des dispositions de l'article R131-36 du Code de l'environnement.

La responsabilité de l'Ineris ne peut pas être engagée, directement ou indirectement, du fait d'inexactitudes, d'omissions ou d'erreurs ou tous faits équivalents relatifs aux informations utilisées.

L'exactitude de ce document doit être appréciée en fonction des connaissances disponibles et objectives et, le cas échéant, de la réglementation en vigueur à la date d'établissement du document. Par conséquent, l'Ineris ne peut pas être tenu responsable en raison de l'évolution de ces éléments postérieurement à cette date. La mission ne comporte aucune obligation pour l'Ineris d'actualiser ce document après cette date.

Au vu des missions qui lui incombent, l'Ineris, n'est pas décideur. Les avis, recommandations, préconisations ou équivalent qui seraient proposés par l'Ineris dans le cadre des missions qui lui sont confiées, ont uniquement pour objectif de conseiller le décideur dans sa prise de décision. Par conséquent, la responsabilité de l'Ineris ne peut pas se substituer à celle du décideur qui est donc notamment seul responsable des interprétations qu'il pourrait réaliser sur la base de ce document. L'Ineris, agissant en qualité de mandataire de la direction générale de la prévention des risques (DGPR) du ministère en charge de l'environnement, est responsable de l'établissement des valeurs seuils de toxicité aiguë françaises (VSTAF) en suivant la méthodologie nationale en vigueur. Néanmoins, sa responsabilité ne s'étend pas à la manière dont ce seuil est ensuite appliqué. L'Etat reste responsable en sa qualité de gestionnaire du risque vis-à-vis de toute entité ou personne externe.

Tout destinataire du document utilisera les résultats qui y sont inclus intégralement ou sinon de manière objective. L'utilisation du document sous forme d'extraits ou de notes de synthèse s'effectuera également sous la seule et entière responsabilité de ce destinataire. Il en est de même pour toute autre modification qui y serait apportée. L'Ineris dégage également toute responsabilité pour chaque utilisation du document en dehors de l'objet de la mission.

Nom de la Direction en charge du rapport : DIRECTION MILIEUX ET IMPACTS SUR LE VIVANT

Rédaction : TROISE Adrien

Vérification : ANDRES SANDRINE

Validation par le groupe d'experts toxicologues piloté par l'Ineris : 11/02/2025

Approbation : BOUDET-DEVIDAL CELINE - le 26/02/2025

Liste des personnes ayant participé à l'étude : Adrien TROISE

Table des matières

1	RESUME	6
2	INTRODUCTION	9
3	PROPRIETES PHYSICO-CHIMIQUES ET USAGES	10
4	CLASSIFICATIONS.....	12
5	VALEURS OFFICIELLES EXISTANTES	13
6	DONNEES DE TOXICITE CHEZ L'HOMME	15
6.1	Données d'exposition accidentelle	15
6.2	Données expérimentales chez les volontaires sains.....	15
7	DONNEES DE TOXICITE CHEZ L'ANIMAL	15
7.1	Etude des effets létaux	15
7.1.1	Chez les rongeurs : Rat, Souris et Cobayes.....	15
7.1.2	Chez le lapin	18
7.1.3	Chez le chien	18
7.1.4	Chez les primates non humains	18
7.2	Etude des effets non létaux	19
7.2.1	Chez les rongeurs : Rat, Souris et Cobayes.....	19
7.2.2	Chez le lapin	19
7.2.3	Chez le chien	20
7.2.4	Chez les primates non humains	20
8	ANALYSE DES DONNEES DE TOXICITE	21
8.1	Analyse et modélisation des données de mortalité	21
8.1.1	Etudes qualitatives.....	21
8.1.2	Analyse quantitative.....	21
8.2	Analyse des effets non létaux.....	24
8.2.1	Synthèse des effets non létaux chez l'homme	24
8.2.2	Synthèse des effets non létaux chez l'animal.....	24
9	DETERMINATION DES SEUILS DE TOXICITE AIGUË.....	25
9.1	Choix des facteurs d'extrapolation	25
9.2	Seuils d'effets létaux chez l'homme.....	25
9.2.1	Choix de l'étude	25
9.2.2	Détermination des seuils	26
9.3	Seuils des effets irréversibles	27
9.3.1	Choix de l'étude	27
9.3.2	Détermination des seuils	27
9.4	Seuils des effets réversibles	28
9.4.1	Choix de l'étude	28
9.4.2	Détermination des seuils	28
9.5	Seuil de perception	28
10	CONCLUSION.....	29

11	REFERENCES	31
12	ANNEXES	32

Résumé

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 a demandé à l'Ineris de proposer 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 monochloroacétate de méthyle.

Pour citer ce document, utilisez la référence ci-après :

Institut national de l'environnement industriel et des risques, Valeurs seuils de toxicité aiguë françaises (VSTAF) pour le monochloroacétate de méthyle, Verneuil-en-Halatte : Ineris - 227171 - v1.0, 26/02/2025.

Mots-clés :

Valeurs seuil de toxicité aiguë françaises ; VSTAF ; monochloroacétate de méthyle ; CAS 96-34-4

Validation du rapport :

Le présent rapport a été établi par l'Ineris et amendé suite à son examen par le groupe d'experts toxicologues piloté par l'Ineris.

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

Date de la revue bibliographique	Décembre 2022
Soumission de la version projet aux experts par voie électronique	05/05/2023
Examen(s) par les experts	08/06/2023 29/11/2024
Soumission de la version finale aux experts par voie électronique (si pertinent)	14/01/2025
Rapport amendé et finalisé	11/02/2025

Le premier examen du 08/06/2023 a été réalisé par le groupe d'experts toxicologues du Ministère en charge de l'environnement.

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, l'Ineris agit au nom et pour le compte du ministère en charge de l'Environnement pour la détermination 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 du **"seuil de perception"** (SP), selon le mandat de la Direction Générale de la Prévention des Risques (DGPR) en date du 26 septembre 2023. La DGPR a validé le choix du monochloroacétate de méthyle pour l'établissement de VSTAF le 29/01/2021.

L'objet du présent rapport est la présentation des seuils de toxicité aiguë validés par le groupe d'experts toxicologues (issus du domaine public et privé, cf. annexe 2) piloté par l'Ineris, sur la base d'une proposition de l'Ineris.

♦ Seuils d'effets létaux significatifs

Temps (min)	SELS	
	mg.m ⁻³	ppm
1 ¹	2683	595
10	1246	276
20	989	219
30	864	192
60	686	152
120	544	121
240	432	96
480	216	48

¹ 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 premiers effets létaux**

Temps (min)	SPEL	
	mg.m ⁻³	ppm
1 ¹	2607	578
10	1210	268
20	960	213
30	839	186
60	666	148
120	529	117
240	419	93
480	210	47

♦ **Seuils d'effets irréversibles**

Temps (min)	SEI	
	mg.m ⁻³	ppm
1 ¹	654	145
10	304	67
20	241	53
30	210	47
60	167	37
120	133	29
240	105	23
480	53	12

♦ **Seuils d'effets réversibles**

Les données disponibles ne permettent pas la détermination des seuils des effets réversibles.

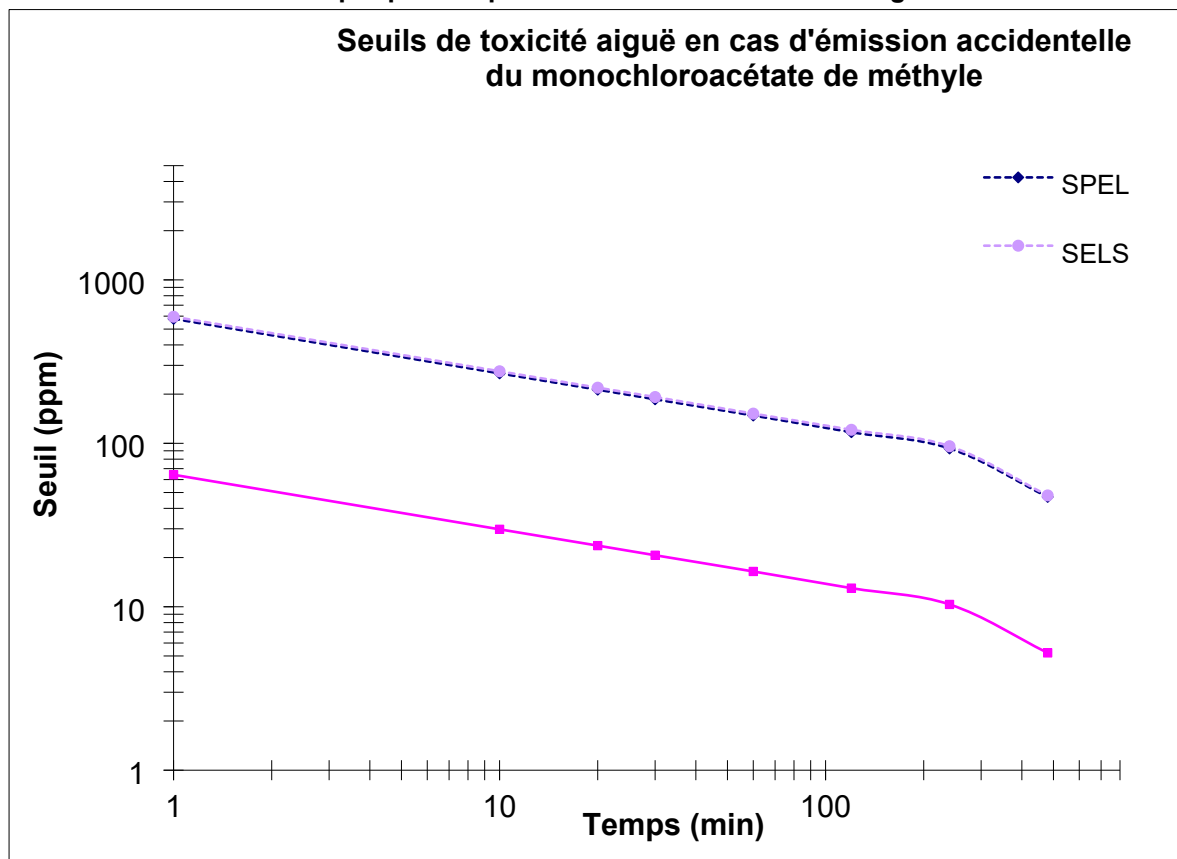
♦ **Seuil de perception**

Le monochloroacétate de méthyle a une odeur piquante. Il n'existe pas de seuil de perception rapporté pour cette substance.

¹ 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.

Graphique 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, entre les 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 :

- ✓ 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, révisée en décembre 2007 et consultable sur le site Internet de l'Ineris (INERIS, 2007).

3 PROPRIETES PHYSICO-CHIMIQUES ET USAGES

Les principales caractéristiques physico-chimiques du monochloroacétate de méthyle sont rassemblées dans le tableau ci-dessous :

Paramètre	Valeur/description	Référence
Nom(s) chimique(s)	Monochloroacétate de méthyle Chloroacétate de méthyle Chloroéthanoate de méthyle Ester méthylique de l'acide chloroacétique	DFG, 1998 ; ECHA, 2021 ; ICSC, 2001
Nom IUPAC	methyl 2-chloroacetate	
Numéro CAS	96-34-4	
Numéro EINECS	202-501-1	
Formule chimique	$\text{ClCH}_2\text{CO}_2\text{CH}_3$	
Etat physique/apparence (température ambiante)	Liquide incolore	CARATEX, 2020
Masse molaire	108,53 g.mol ⁻¹	DFG, 1998 ; ECHA, 2021 ; ICSC, 2001
Tension de vapeur	650 – 690 Pa	CARATEX, 2020 ; DFG, 1998 ; ECHA, 2021 ; ICSC, 2001
Concentration de vapeur saturante à 20°C	28 900 à 30 700 mg.m ⁻³ 6 407 à 6 807 ppm	Voir formule †
Densité vapeur (air=1)	3,7	CARATEX, 2020 ; ICSC, 2001
Solubilité (eau)	52 g/L à 20°C	ECHA, 2021 ; ICSC, 2001
Température d'ébullition	128,5 – 132,5°C	CARATEX, 2020 ; DFG, 1998 ; ECHA, 2021 ; ICSC, 2001
Température de fusion	-32°C	DFG, 1998 ; ECHA, 2021 ; ICSC, 2001
Limite d'explosivité	Limite inférieure (LIE) : 4,6 – 7,5 % Limite supérieure (LSE) : 18,5 %	CARATEX, 2020 ; ICSC, 2001 ; USCG, 1999
Conversion	$1 \text{ ppm} = \left[\frac{\text{Masse molaire (g.mol}^{-1}\text{)}}{\frac{\text{Température (K)}}{273,15} \times 22,4} \right] \text{mg.m}^{-3}$ <p>(A 20°C : 1 ppm = 4,51 mg.m⁻³ ; 1 mg.m⁻³ = 0,22 ppm)</p>	

† Calcul 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) = 650 - 690 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

Le monochloroacétate de méthyle est un liquide incolore à odeur piquante. Il est utilisé comme solvant et intermédiaire pour la synthèse organique.

4 CLASSIFICATIONS

Classification harmonisée du monochloroacétate de méthyle (tableau 3 de l'annexe VI du règlement CLP) (consulté en septembre 2024, dernière adaptation en vigueur : 18^{ème} ATP) ; Numéro index 607-205-00-X

Classe et catégorie de danger	Mention de danger
Flam. Liq. 3	H226 : Liquide et vapeurs inflammables
Acute Tox. 3 *	H301 : Toxique en cas d'ingestion
Acute Tox. 3 *	H331 : Toxique par inhalation
Skin Irrit. 2	H315 : Provoque une irritation cutanée
Eye Dam. 1	H318 : Provoque de graves lésions des yeux
STOT SE 3	H335 : Peut irriter les voies respiratoires

* Classification minimale

Classification du dossier d'enregistrement REACH² du monochloroacétate de méthyle (consulté en septembre 2024)

Classe et catégorie de danger	Mention de danger
Flam. Liq. 3	H226 : Liquide et vapeurs inflammables
Acute Tox. 3	H301 : Toxique en cas d'ingestion
Acute Tox. 2	H310 : Mortel par contact cutané
Acute Tox. 2	H330 : Mortel par inhalation
Skin Irrit. 2	H315 : Provoque une irritation cutanée
Eye Dam. 1	H318 : Provoque de graves lésions des yeux
Skin Sens. 1	H317 : Peut provoquer une allergie cutanée
STOT SE 3	H335 : Peut irriter les voies respiratoires
Aquatic Acute 1	H400 : très toxique pour les organismes aquatiques

² <https://echa.europa.eu/fr/registration-dossier/-/registered-dossier/13502/2/1>

5 VALEURS OFFICIELLES EXISTANTES

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

En **France**, la toxicité du monochloroacétate de méthyle en situation accidentelle n'a pas encore fait l'objet d'un examen.

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

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 sont les suivantes :

- ✓ **ERPG-1** : concentration atmosphérique maximale en-dessous de laquelle il est probable que presque tous les individus pourraient être exposés jusqu'à 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 jusqu'à 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 jusqu'à une heure sans ressentir ou développer d'effet menaçant sa vie.

Pour le monochloroacétate de méthyle, aucune valeur ERPG n'est disponible.

- **Valeurs seuils du NRC (AEGL)⁴**

Le comité **AEGL** (Acute Exposure Guideline Levels) publie au National Research Council (NRC) des valeurs AEGL. Ces valeurs ont le statut d'AEGL finales/provisoires. 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 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 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.

Pour le monochloroacétate de méthyle, aucune valeur AEGL n'est disponible.

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>

- **Valeurs seuils du CDC (IDLH)⁵**

Il peut exister également une valeur seuil IDLH (1987) 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 monochloroacétate de méthyle, aucune valeur IDLH n'est disponible

- **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 monochloroacétate de méthyle, aucune valeur LBW/AGW/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

6.1 Données d'exposition accidentelle

✓ **Torkelson et al., 1971**

Une irritation de la conjonctive d'apparition retardée a été observée chez l'homme exposé à des vapeurs de monochloroacétate de méthyle. La durée et les concentrations d'exposition ne sont pas disponibles.

6.2 Données expérimentales chez les volontaires sains

Il n'existe pas de donnée de toxicité aiguë par inhalation 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 létaux

La cotation des études est effectuée selon les critères de Klimisch et est reportée (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

- **OxyChem, 1992 - Cotation 1** (Protocole similaire aux lignes directrices OCDE, BPL, contrôle analytique des concentrations d'exposition)

✓ **Espèce étudiée** : Rat Sprague-Dawley

- ✓ **Conditions expérimentales** : Les animaux ont été exposés séparément en corps entier à des vapeurs de monochloroacétate de méthyle dans une chambre d'exposition de 120 litres avec un débit d'air de 25 L/min. Le monochloroacétate de méthyle a été injecté dans le générateur de vapeurs à l'aide d'une pompe à perfusion à seringue avec un débit de 0,1 mL/min et chauffé à 30°C afin de volatiliser les vapeurs. Les concentrations d'exposition ont été contrôlées analytiquement par chromatographie en phase gazeuse couplée à un détecteur à ionisation de flamme (GC-FID) et un compteur de particules a été utilisé afin de s'assurer de l'absence d'aérosol.

Les signes cliniques ont été observés en continu lors de l'exposition et au moins deux fois par jour lors de la phase d'observation. Le poids corporel a été mesuré tous les jours. Un examen macroscopique a été réalisé chez tous les animaux ainsi qu'une pesée des poumons.

- ✓ **Concentrations d'exposition** : 1 750 - 4 260 - 4 440 mg.m⁻³ (soit 385 – 937 – 977 ppm)
- ✓ **Pureté de la substance** : > 99 %
- ✓ **Temps d'exposition** : 60 minutes
- ✓ **Temps d'observation** : 14 jours
- ✓ **Sexe et nombre d'animaux par lot** : 5 rats par sexe et par concentration
- ✓ **Lot témoin** : oui (5 rats par sexe)
- ✓ **Résultats** : Une irritation oculaire (yeux partiellement clos et larmoiement) ainsi que des troubles respiratoires (hyperpnée) ont été observés lors de l'exposition à toutes les concentrations.

Aucun signe clinique après exposition n'a été rapporté pour la concentration de 1 750 mg.m⁻³. Aux concentrations de 4 260 et 4 400 mg.m⁻³, une respiratoire anormale, un pelage mouillé et une léthargie ont été rapportés après l'exposition et jusqu'à plusieurs jours après l'exposition. Ces effets sont persistants pour la plus forte concentration. Une diminution du poids corporel associée à une réduction de la prise alimentaire est rapportée aux 2 plus fortes concentrations lors des 2 premiers jours.

Une augmentation du poids des poumons a été observée pour les 2 plus fortes concentrations. Chez les rats morts, une congestion pulmonaire et une distension gazeuse de l'estomac ont été rapportées. Les poumons présentaient un aspect pâle et congestionné lors de l'examen macroscopique pour les 2 plus fortes concentrations.

Les auteurs ont déterminé une CL₅₀ de 3 700 mg.m⁻³ (soit 814 ppm). Les données individuelles de mortalité sont rapportées dans le tableau ci-dessous.

Il est à noter que le capteur de particules n'a pas mis en évidence la présence d'aérosol dans la chambre d'exposition.

Concentration (mg.m ⁻³)	Concentration (ppm)	Mortalité		Délai d'apparition de la mortalité
		Mâles	Femelles	
1 750	385	0/5	0/5	-
4 260	937	2/5	3/5	270 min
4 440	977	4/5	4/5	4/10 à 210 min 3/10 à J1 1/10 à J9

- **Torkelson *et al.*, 1971 - Cotation 2** (Protocole similaire aux lignes directrices OCDE, antérieure aux BPL, contrôle analytique des concentrations d'exposition)
- ✓ **Espèce étudiée** : Rat Wistar
- ✓ **Conditions expérimentales** : Les animaux ont été exposés en corps entier à des vapeurs de monochloroacétate de méthyle dans une chambre d'exposition de 160 litres avec un débit d'air de 15-25 L/min. Le monochloroacétate de méthyle a été distribué à l'aide d'une pompe à perfusion à seringue et chauffé afin de le volatiliser. Les concentrations d'exposition ont été mesurées par combustion directe de l'atmosphère de la chambre dans un tube en quartz chauffé à 1 000°C puis l'ion chlorure a été titré au moyen d'une technique micro-Volhard.
- ✓ **Concentrations d'exposition** : 100 – 250 – 500 – 1 000 ppm (nominale), 81 – 250 - 400 – 920 ppm (analytique)
- ✓ **Pureté de la substance** : > 95 %
- ✓ **Temps d'exposition** : 60 à 420 minutes
- ✓ **Temps d'observation** : 2 à 3 semaines
- ✓ **Sexe et nombre d'animaux par lot** : 4 à 5 rates
- ✓ **Lot témoin** : non
- ✓ **Résultats** : Les auteurs rapportent une irritation marquée des poumons à des concentrations de 250 à 1 000 ppm (durée d'exposition non précisée). Certaines mortalités, potentiellement suite à une pneumonie, ont été observées plusieurs jours après l'exposition. Les données individuelles de mortalité sont rapportées dans le tableau ci-dessous. Les CL₅₀ n'ont pas été déterminées par les auteurs.

Concentration analytique (ppm)	Concentration nominale (ppm)	Durée d'exposition (min)	Mortalité
81	100	420	0/4
-	250	240	0/4
		420	1/5
400	500	120	0/4
		240	5/5
920	1 000	60	2/4
		120	4/5
		240	5/5

- **Hoechst, 1988 - Cotation 2** (Etude source non disponible mais ayant fait l'objet d'une expertise et validation collective (DFG, 1998), protocole similaire aux lignes directrices OCDE, BPL, un contrôle analytique des concentrations a été réalisé mais n'est pas détaillé)
- ✓ **Espèce étudiée** : Rat Wistar
- ✓ **Conditions expérimentales** : Les animaux ont été exposés en corps entier à des vapeurs de monochloroacétate de méthyle. Les vapeurs ont été générées en réalisant un goutte à goutte et une évaporation de la substance à 130°C. Les concentrations d'exposition ont été mesurées mais la méthode de dosage n'est pas précisée. Les signes cliniques ont été relevés deux fois par jour et le poids corporel a été mesuré aux jours 0, 7 et 14. Un examen macroscopique a été réalisé à la mort des animaux ou à l'issue des 14 jours d'observation.
- ✓ **Concentrations d'exposition** : 90 – 210 - 315 – 385 ppm
- ✓ **Pureté de la substance** : 99 %
- ✓ **Temps d'exposition** : 240 minutes
- ✓ **Temps d'observation** : 14 jours
- ✓ **Sexe et nombre d'animaux par lot** : 5 rats par sexe et par concentration
- ✓ **Lot témoin** : non
- ✓ **Résultats** : Aucun effet léthal n'a été rapporté à la concentration de 90 et 210 ppm. A la concentration de 385 ppm, les signes cliniques suivants ont été rapportés : démarche chancelante, respiration bruyante, opacité cornéenne et cyanose.

Lors de l'examen macroscopique, un liquide mousseux a été observé dans les poumons et les intestins chez la majorité des animaux et les poumons étaient de couleur rouge foncé. La muqueuse intestinale était également rouge et remplie d'un liquide mousseux.

Les données individuelles de mortalité sont rapportées dans le tableau ci-dessous. Les CL₅₀ n'ont pas été déterminées par les auteurs.

Concentration (ppm)	Mortalité	
	Mâles	Femelles
90	0/5	0/5
210	0/5	0/5
315	3/5	4/5
385	5/5	5/5

- **Hoechst, 1987 - Cotation 4** (Etude source non disponible mais ayant fait l'objet d'une analyse collective (DFG, 1998), protocole similaire aux lignes directrices OCDE, BPL, aucun détail sur les conditions d'exposition et aucun contrôle analytique des concentrations d'exposition, durée d'observation non précisée)

- ✓ **Espèce étudiée** : Rat Wistar
- ✓ **Conditions expérimentales** : Les animaux ont été exposés « nez seul » à des vapeurs de monochloroacétate de méthyle.
- ✓ **Concentrations d'exposition** : concentration maximale techniquement atteignable dans l'air
- ✓ **Pureté de la substance** : 99,4 %
- ✓ **Temps d'exposition** : 3 – 10 – 30 minutes
- ✓ **Temps d'observation** : non précisée
- ✓ **Sexe et nombre d'animaux par lot** : 5
- ✓ **Lot témoin** : non
- ✓ **Résultats** : La mortalité observée après 3, 10 et 30 minutes d'exposition est rapportée dans le tableau ci-dessous. Pour une durée d'exposition de 30 minutes, l'ensemble des animaux sont morts. Les CL₅₀ n'ont pas été déterminées par les auteurs.

Durée d'exposition (min)	Mortalité	
	Mâles	Femelles
3	1/5	0/5
10	2/5	0/5
30	5/5	5/5

7.1.1.2 Souris

- **Izmerov (1982) - Cotation 3** (Aucun détail sur le protocole et les conditions d'exposition dans la publication, concentrations d'exposition non rapportées)
- ✓ **Espèce étudiée** : Souris (souche non précisée)
- ✓ **Conditions expérimentales** : Les concentrations d'exposition ont été mesurées par colorimétrie.
- ✓ **Concentrations d'exposition** : non précisé
- ✓ **Pureté de la substance** : non précisée
- ✓ **Temps d'exposition** : 120 minutes
- ✓ **Temps d'observation** : 14 jours
- ✓ **Sexe et nombre d'animaux par lot** : non précisé
- ✓ **Lot témoin** : -
- ✓ **Résultats** : Les auteurs ont rapporté une CL₅₀ (2h) de 1 000 mg.m⁻³ (soit 220 ppm).

7.1.1.3 Cobayes

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

7.1.2 Chez le lapin

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

7.1.3 Chez le chien

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

7.1.4 Chez les primates non humains

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

7.2 Etude des effets non létaux

7.2.1 Chez les rongeurs : Rat, Souris et Cobayes

7.2.1.1 Rats

- **OxyChem, 1992 - Cotation 1** (Protocole similaire aux lignes directrices OCDE, BPL, contrôle analytique des concentrations d'exposition)

Les conditions expérimentales de cette étude sont détaillées dans la section 7.1.

Une irritation oculaire (yeux partiellement clos et larmoiement) ainsi que des troubles respiratoires (hyperpnée) ont été observés lors de l'exposition. Aucun signe clinique après exposition n'a été rapporté.

- **Hoechst, 1988 - Cotation 2** (Etude source non disponible mais ayant fait l'objet d'une analyse et validation collective (DFG, 1998), protocole similaire aux lignes directrices OCDE, BPL, aucun détail sur le contrôle analytique des concentrations d'exposition)

Les conditions expérimentales de cette étude sont détaillées dans la section 7.1.

Aucun effet léthal n'a été rapporté aux concentrations de 90 et 210 ppm. A la concentration de 90 ppm une démarche non coordonnée et une respiration irrégulière et laborieuse ont été observées pendant l'exposition. Des signes cliniques ont été observés à la concentration intermédiaire de 210 ppm mais ne sont pas détaillés.

7.2.1.2 Souris

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

7.2.1.3 Cobayes

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

7.2.2 Chez le lapin

- **Torkelson et al., 1971 - Cotation 2** (Protocole similaire aux lignes directrices OCDE, antérieure aux BPL, aucun détail sur le contrôle analytique des concentrations d'exposition)
- ✓ **Espèce étudiée** : Lapin (souche non précisée)
- ✓ **Conditions expérimentales** : Les animaux ont été exposés en corps entier à des vapeurs de monochloroacétate de méthyle dans une chambre d'exposition de 160 litres avec un débit d'air de 15-25 L/min. Le monochloroacétate de méthyle a été distribué à l'aide d'une pompe à perfusion à seringue et chauffé afin de le volatiliser. Les concentrations d'exposition ont été mesurées par combustion directe de l'atmosphère de la chambre dans un tube en quartz chauffé à 1 000°C puis l'ion chlorure a été titré au moyen d'une technique micro-Volhard.
- ✓ **Concentrations d'exposition** : 50 - 100 ppm (*a priori* nominales)
- ✓ **Pureté de la substance** : > 95 %
- ✓ **Temps d'exposition** : 240 à 420 minutes
- ✓ **Temps d'observation** : 1 semaine
- ✓ **Sexe et nombre d'animaux par lot** : non précisé
- ✓ **Lot témoin** : non
- ✓ **Résultats** : Aucun effet n'a été observé à 50 ppm. A la concentration de 100 ppm, une irritation retardée de la conjonctive et de la cornée a été observée. La coloration à la fluorescéine une semaine après l'exposition n'a pas mis en évidence de tissu cicatriciel indiquant ainsi que ces effets sont réversibles.

7.2.3 Chez le chien

Il n'existe pas de donnée de toxicité aiguë non létale par inhalation 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 donnée de toxicité aiguë non létale par inhalation publiée 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 modélisation des données de mortalité

8.1.1 Etudes qualitatives

Etudes (auteurs)	Espèce animale (sexe)	Cotation	Justification
OxyChem, 1992	Rats Sprague-Dawley (mâles et femelles)	1	Protocole similaire aux lignes directrices OCDE, BPL, contrôle analytique des concentrations d'exposition
Torkelson <i>et al.</i> , 1971	Rat Wistar (femelles)	2	Protocole similaire aux lignes directrices OCDE, non BPL, contrôle analytique des concentrations d'exposition
Hoechst, 1988	Rat Wistar (mâles et femelles)	2	Etude source non disponible mais ayant fait l'objet d'une expertise et validation collective (DFG, 1998), protocole similaire aux lignes directrices OCDE, BPL, aucun détail sur le contrôle analytique des concentrations d'exposition

L'étude **OxyChem (1992)** chez des rats Sprague-Dawley mâles et femelles est une étude de bonne qualité dans laquelle les rats (5 animaux par sexe et par concentration) ont été exposés à des concentrations de 385, 937 et 977 ppm pendant 60 minutes.

L'étude de **Torkelson (1971)** chez des rats Wistar femelles est une étude de bonne qualité mais non BPL dans laquelle les rats (4 à 5 animaux par couple concentration/durée) ont été exposés à des concentrations de 81, 250, 400 et 920 ppm pendant des durées de 60, 120, 240 et/ou 420 minutes.

L'étude de **Hoechst (1988)** chez des rats Wistar mâles et femelles est une étude de bonne qualité dans laquelle les rats (5 animaux par sexe et par concentration) ont été exposés à des concentrations de 90, 210, 315 et 385 ppm pendant 240 minutes. Il est à noter que l'étude source n'est pas disponible mais que cette étude a fait l'objet d'une expertise et validation collective (DFG, 1998). Aucun détail sur le contrôle analytique des concentrations d'exposition n'a été rapporté dans cette étude.

Les données de mortalité de ces trois études sont discutées dans la section 9.2.1.

8.1.2 Analyse quantitative

Cette analyse quantitative a été effectuée à partir des études retenues en §8.1.1 et citées en §7.1.

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 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). L'hypothèse de ce modèle est que la tolérance

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

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 .

Pour les études OxyChem (1992) et Hoechst (1988), sachant qu'un seul temps d'exposition est disponible, le logiciel probit BMD permet d'obtenir une estimation de la valeur des CL_{50} , CL_{05} et CL_{01} pour ce temps d'exposition. Les valeurs sont données en annexe.

L'analyse a été effectuée à l'aide du modèle Probit standard couplée avec la loi de Haber en choisissant « n » = 1 pour l'extrapolation aux durées d'exposition plus importantes, et « n » = 3 pour l'extrapolation aux plus courtes durées d'exposition, comme cela est préconisé lorsqu'une seule durée d'exposition est disponible (INERIS, 2007).

Pour l'étude de Torkelson (1971), plusieurs couples durée/concentration étant disponibles, 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). Les annexes de 3 à 9 donnent les résultats obtenus par le logiciel probit BMD.

Nous pouvons alors écrire :

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

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

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

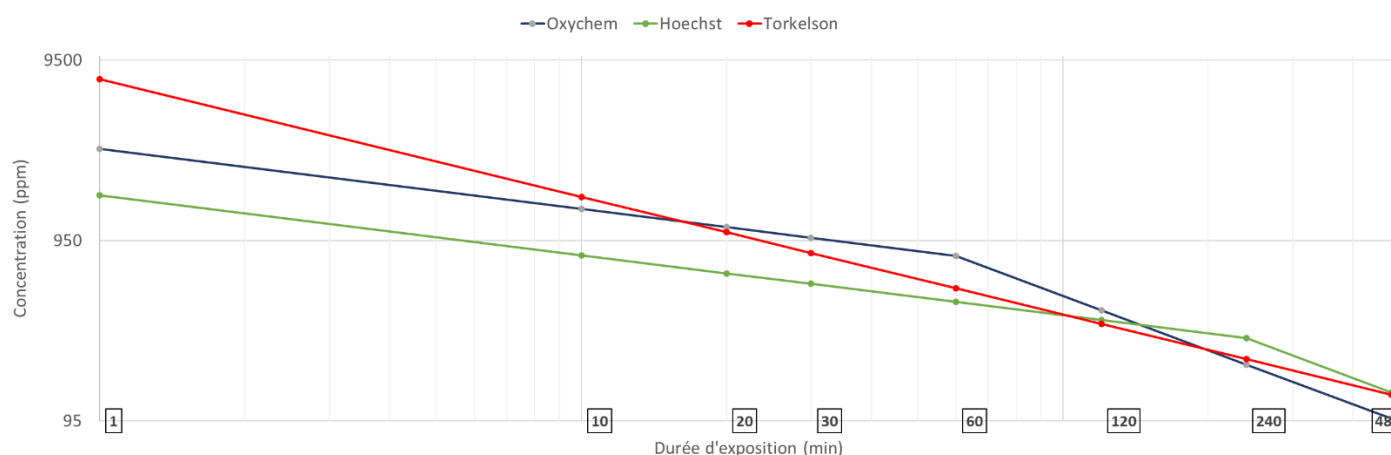
L'utilisation du logiciel de statistiques (MCSim®) a permis d'obtenir les paramètres des équations probit. Enfin, la valeur n de la relation de Haber ($C^n \cdot t = k$) a également été calculée à partir des données analysées et retenues pour l'étude de Torkelson (1971) où plusieurs durées d'exposition ont été réalisées.

• Résultats des modélisations

Les tableaux et graphiques ci-après synthétisent les résultats des modélisations pour la CL_{01} et la CL_{05} .

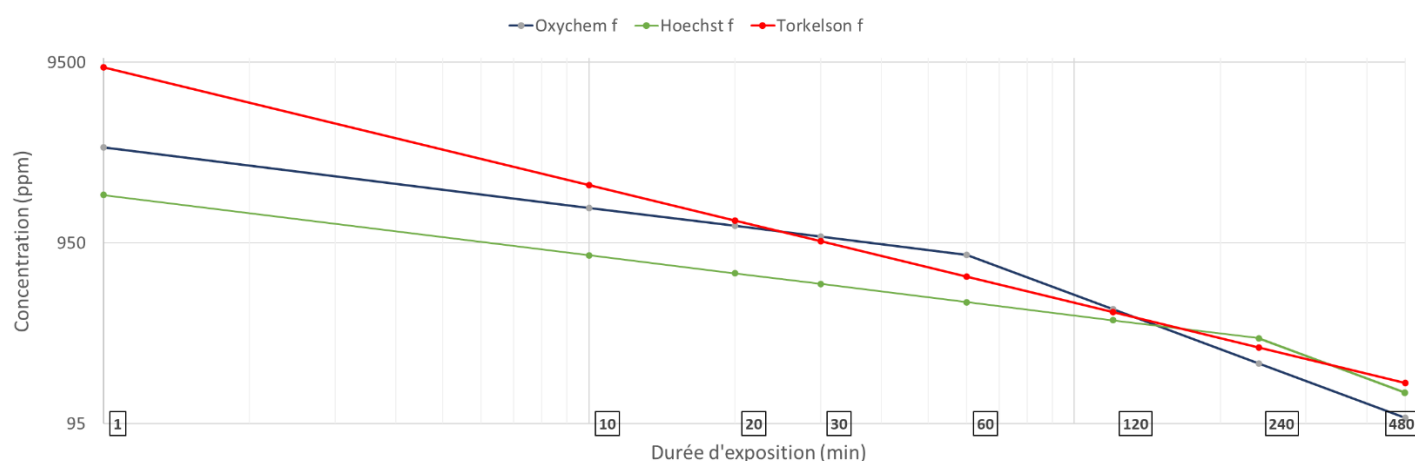
Durée d'exposition (min)	CL_{01} (ppm)						
	OxyChem (1992)			Hoechst (1988)			Torkelson (1971)
	Mâles et femelles	Mâles	Femelles	Mâles et femelles	Mâles	Femelles	Femelles
1	3268	3389	3054	1734	1770	1697	7442
10	1517	1573	1417	804,9	821,7	787,9	1658
20	1204	1249	1125	638,8	652,2	625,3	1055
30	1052	1091	982,7	558,1	569,7	546,3	810,3
60	834,8	865,7	780	443	452,2	433,6	515,7
120	417,4	432,8	390	351,6	358,9	344,1	328,2
240	208,7	216,4	195	279	284,9	273,1	208,9
480	104,3	108,2	97,5	139,5	142,4	136,6	132,9

CL₀₁ estimées à partir des données individuelles de mortalité chez les rats femelles des études OxyChem (1992), Hoechst (1988) et Torkelson (1971)



Durée d'exposition (min)	CL ₀₅ (ppm)						
	OxyChem (1992)			Hoechst (1988)			Torkelson (1971)
	Mâles et femelles	Mâles	Femelles	Mâles et femelles	Mâles	Femelles	Femelles
1	3381	3478	3205	1785	1818	1750	8915
10	1569	1615	1488	828,6	843,8	812,4	1987
20	1245	1281	1181	657,6	669,7	644,8	1264
30	1088	1119	1032	574,5	585,1	563,3	970,7
60	863,5	888,5	818,7	456	464,4	447,1	617,7
120	431,8	444,3	409,4	361,9	368,6	354,9	393,1
240	215,9	222,1	204,7	287,2	292,5	281,6	250,2
480	107,9	111,1	102,3	143,6	146,3	140,8	159,2

CL₀₅ estimées à partir des données individuelles de mortalité chez les rats femelles des études OxyChem (1992), Hoechst (1988) et Torkelson (1971)



Les équations probit Y pour ces études sont rapportées dans le tableau ci-après :

OxyChem (1992)	Mâles et femelles	$Y = -137,8 + 20,14 \log(C^nT)$	<i>Annexe 3</i>
	Mâles	$Y = -179,5 + 26,19 \log(C^nT)$	<i>Annexe 4</i>
	Femelles	$Y = -96 + 14,07 \log(C^nT)$	<i>Annexe 5</i>
Hoechst (1988)	Mâles et femelles	$Y = -134,8 + 23,52 \log(C^nT)$	<i>Annexe 6</i>
	Mâles	$Y = -147,3 + 25,65 \log(C^nT)$	<i>Annexe 7</i>
	Femelles	$Y = -126,9 + 22,21 \log(C^nT)$	<i>Annexe 8</i>
Torkelson (1971)	Femelles	$Y = -35,97 + 2,6 \log(C^nT)$ avec $n = 1,534 [1,192 - 2,331]$	<i>Annexe 9</i>

8.2 Analyse des effets non létaux

8.2.1 Synthèse des effets non létaux chez l'homme

Concentration (ppm)	Durée (min)	Effets	Référence
Non précisé	Non précisé	Irritation de la conjonctive d'apparition retardée	Torkelson <i>et al.</i> , 1971

8.2.2 Synthèse des effets non létaux chez l'animal

Concentration (ppm)	Durée (min)	Espèce	Effets	Références [Cotation de Klimisch]
385	60	Rat	Lors de l'exposition : irritation oculaire (yeux partiellement clos et larmoiement) et troubles respiratoires (hyperpnée)	OxyChem, 1992 [Cotation 1]
90	240		Démarche non coordonnée et respiration irrégulière et laborieuse	Hoechst, 1988
250 – 1 000	Non précisée		Irritation sévère des poumons	Torkelson <i>et al.</i> , 1971
50	240 à 420	Lapin	Aucun effet	
100			Irritation retardée de la conjonctive et de la cornée (réversible)	

9 DETERMINATION DES SEUILS DE TOXICITE AIGUË

Le monochloroacétate de méthyle est une substance irritante qui induit des effets locaux au niveau des yeux (yeux partiellement clos et larmolement, opacité cornéenne), de la peau et des voies respiratoires (hyperpnée, respiration irrégulière et laborieuse, congestion pulmonaire). L'exposition par inhalation induit également une léthargie, une distension gazeuse de l'estomac, et une cyanose. Il semblerait que certaines mortalités soient attribuées à une pneumonie secondaire aux lésions pulmonaires induites par le monochloroacétate de méthyle.

Après absorption, le monochloroacétate de méthyle est susceptible d'être métabolisé par hydrolyse en acide monochloroacétique et méthanol (Berardi et Snyder, 1983 ; Bhat *et al.*, 1990 ; Hayes *et al.*, 1973 ; NRC, 2009 ; Yllner, 1971). L'exposition aiguë par inhalation ou par contact cutané à l'acide monochloroacétique peut irriter ou causer de graves dommages à la peau, aux yeux, aux voies respiratoires et aux muqueuses (effets locaux) ainsi que provoquer une dépression du système nerveux central et des effets cardiovasculaires (effets systémiques). L'acide monochloroacétique diminue l'activité de la pyruvate déshydrogénase et l' α -cétoglutarate déshydrogénase ce qui entraîne une acidose lactique et suggère une toxicité mitochondriale. L'acide lactique s'accumule ensuite dans le liquide céphalo-rachidien induisant des lésions microvasculaires.

Il est à noter que le monochloroacétate de méthyle est également classé comme étant une substance nocive après une exposition unique par voie cutanée et par voie orale ainsi que sensibilisante cutanée.

9.1 Choix des facteurs d'extrapolation

Aucune donnée sur le mode d'action ou de toxicocinétique n'est disponible pour le monochloroacétate de méthyle. Cette substance semble induire principalement des effets irritants locaux mais des effets systémiques ne peuvent pas être exclus d'autant plus qu'elle peut être hydrolysée en acide monochloroacétique et méthanol potentiellement responsable d'effets systémiques et qu'elle est relativement soluble. Ainsi, conformément à la méthodologie française de détermination des seuils de toxicité aiguë (INERIS, 2007) et à la méthodologie ACUTEX (ACUTEX, 2006), un facteur d'incertitude inter-espèce de 3 est retenu pour la détermination des seuils de toxicité aiguë (létaux, irréversibles et réversibles).

En l'absence de données spécifiques sur la variabilité intra-espèce du monochloroacétate de méthyle chez l'homme et l'animal, un facteur par défaut de 3 pour la détermination des effets irréversibles et réversibles sont retenus conformément à la méthodologie française de détermination des seuils de toxicité aiguë (INERIS, 2007). Conformément à la méthodologie ACUTEX (ACUTEX, 2006), un facteur d'incertitude intra-espèce par défaut de 1 pour la détermination des effets létaux s'applique.

9.2 Seuils d'effets létaux chez l'homme

9.2.1 Choix de l'étude

Contrairement aux études de Hoechst (1988) et OxyChem (1992), l'étude de Torkelson (1971) a été réalisée pour plusieurs durées d'exposition et permet ainsi d'estimer le paramètre n de Haber. Toutefois, le groupe d'experts toxicologues du ministère a jugé que les écarts entre chaque niveau de dose étaient trop importants par rapport à l'étude de Hoechst (1988) et que par principe de précaution, les données de mortalité induisant les concentrations létales les plus faibles aux durées d'exposition les plus utilisées dans les études de dangers (30 et 60 minutes) doivent être retenues pour la détermination des seuils des effets létaux (cf. section 8.1.2).

Sur la base de ces éléments, les données de mortalité issues de l'étude de Hoechst (1988) chez les rats mâles et femelles sont retenues pour la détermination du seuil des effets létaux.

9.2.2 Détermination des seuils

L'annexe 6 donne les CL₀₁, CL₀₅ et CL₅₀ pour le monochloroacétate de méthyle 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 :

Temps (min)	CL ₀₁ (ppm)	CL ₀₅ (ppm)
1	1734	1785
10	805	829
20	639	658
30	558	575
60	443	456
120	352	362
240	279	287
480	140	144

Comme discuté dans le paragraphe 9.1, un facteur d'incertitude inter-espèce de 3 est appliqué et aucun facteur intra-espèce n'est retenu pour dériver les seuils des effets létaux. Les concentrations aux autres durées d'exposition que le point de départ (240 minutes) ont été déterminées conformément à la méthodologie française en utilisant la loi de Haber avec n=3 pour des durées d'exposition inférieures et n=1 pour des durées supérieures. Ces valeurs sont proposées pour la fixation des seuils des effets létaux en cas d'émission accidentelle de monochloroacétate de méthyle :

TEMPS (min)	SELS	
	mg.m ⁻³	ppm
1	2683	595
10	1246	276
20	989	219
30	864	192
60	686	152
120	544	121
240	432	96
480	216	48

TEMPS (min)	SPEL	
	mg.m ⁻³	ppm
1	2607	578
10	1210	268
20	960	213
30	839	186
60	666	148
120	529	117
240	419	93
480	210	47

9.3 Seuils des effets irréversibles

9.3.1 Choix de l'étude

Aucune étude n'a mis en évidence d'effet irréversible à la suite d'une exposition unique par inhalation au monochloroacétate de méthyle mises à part des opacités cornéennes observées chez les rats exposés à la concentration létale de 385 ppm pendant 240 minutes (Hoechst, 1988).

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. Ainsi, il a été proposé de pallier l'absence de SEI en utilisant la méthode calculatoire de la méthodologie française (INERIS, 2007). Cette méthode permet le calcul des seuils d'effets irréversibles en appliquant un facteur 3 (considérant un effet local) ou 9 (considérant un effet systémique) 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 les études de Torkelson (1971), OxyChem (1992) et Hoechst (1988) (seuils des effets irréversibles calculatoires très inférieurs aux concentrations induisant des effets irritants réversibles). Ainsi, la dose la plus forte (C x t) n'induisant pas d'effet léthal et pour laquelle les effets observés ont été rapportés a été retenue pour la détermination des effets irréversibles. Le point de départ (POD) de 210 ppm pour 240 minutes de l'étude Hoechst (1988) a été sélectionné.

9.3.2 Détermination des seuils

En l'absence d'informations sur la nature des effets irréversibles (locaux ou systémiques) sur le mode d'action responsable de ces potentiels effets irréversibles et sur la toxicocinétique du monochloroacétate de méthyle chez l'homme et l'animal, un facteur d'incertitude inter-espèce par défaut de 3 est appliqué (cf. paragraphe 9.1). Un facteur intra-espèce de 3 est également appliqué pour tenir compte de la variabilité au sein de la population humaine, tel que recommandé dans la méthodologie ACUTEX (ACUTEX, 2006). Les concentrations aux autres durées d'exposition que le POD ont été calculées en appliquant la loi de Haber avec n=1 pour des durées d'exposition supérieures et n=3 pour des durées d'exposition inférieures tel que décrit dans la méthodologie française.

Les seuils d'effets irréversibles (SEI) suivants sont obtenus pour le monochloroacétate de méthyle :

TEMPS (min)	SEI	
	mg.m ⁻³	ppm
1	654	145
10	304	67
20	241	53
30	210	47
60	167	37
120	133	29
240	105	23
480	53	12

9.4 Seuils des effets réversibles

9.4.1 Choix de l'étude

Plusieurs études rapportent l'apparition d'effets réversibles chez le rat résultant de l'effet irritant du monochloroacétate de méthyle : irritation oculaire (yeux partiellement clos et larmoiement) ainsi que des troubles respiratoires (hyperpnée) à 385 ppm pendant 60 minutes (OxyChem, 1992), irritation marquée à des concentrations de 250 à 1 000 ppm pour des durées d'exposition non précisées (Torkelson *et al.*, 1971), et respiration irrégulière et laborieuse à 90 ppm pendant 240 minutes (Hoechst, 1988). Une irritation retardée de la conjonctive et de la cornée a également été rapportée chez le lapin exposé à 100 ppm pendant 240 à 420 minutes (Torkelson *et al.*, 1971).

Les effets réversibles notés dans l'étude de Hoechst (1988) ont été observés pour la plus faible dose (C x t) et pourrait être retenue pour la détermination des seuils des effets réversibles.

9.4.2 Détermination des seuils

Au vu de la nature de l'effet critique (respiration irrégulière et laborieuse), il est considéré qu'il n'existe pas de relation dose-réponse pour ce type d'effet. Les effets irritants réversibles du monochloroacétate de méthyle sont davantage liés à la concentration qu'à la durée d'exposition. Ainsi, il est proposé de retenir le point de départ (POD) de 90 ppm pour l'ensemble des durées d'exposition de 1 à 480 minutes et d'appliquer un facteur d'incertitude de 3 afin de prendre en compte la variabilité intra-espèce, comme recommandé dans la méthodologie ACUTEX (ACUTEX, 2006). Conformément à la méthodologie française, aucun facteur d'incertitude inter-espèce n'est appliqué dans la mesure où les effets rapportés ont une action locale.

Les seuils ainsi obtenus seraient supérieurs aux seuils des effets irréversibles pour des durées d'exposition inférieures à 120 minutes. Le groupe d'experts a donc conclu que les données disponibles ne permettaient pas la détermination des seuils des effets réversibles.

9.5 Seuil de perception

Le monochloroacétate de méthyle a une odeur piquante. Il n'existe pas de seuil de perception rapporté pour cette substance.

10 CONCLUSION

♦ Seuils d'effets létaux

TEMPS (min)	SELS	
	mg.m ⁻³	ppm
1 ¹	2683	595
10	1246	276
20	989	219
30	864	192
60	686	152
120	544	121
240	432	96
480	216	48

TEMPS (min)	SPEL	
	mg.m ⁻³	ppm
1 ¹	2607	578
10	1210	268
20	960	213
30	839	186
60	666	148
120	529	117
240	419	93
480	210	47

¹ 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 d'effets irréversibles**

TEMPS (min)	SEI	
	mg.m ⁻³	ppm
1 ¹	654	145
10	304	67
20	241	53
30	210	47
60	167	37
120	133	29
240	105	23
480	53	12

♦ **Seuils d'effets réversibles**

Les données disponibles ne permettent pas la détermination des seuils des effets réversibles.

♦ **Seuil de perception**

Le monochloroacétate de méthyle à une odeur piquante. Il n'existe pas de seuil de perception rapporté pour cette substance.

¹ 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.

11 REFERENCES

- ACUTEX** (2006) - Methodology to develop AETLs. Acute Exposure Project. *European Commission*.
- Berardi M. and Snyder R.** (1983) - Toxicity and pharmacokinetics of monochloroacetic acid. *Pharmacologist*, **25**, 228.
- Bhat H.K., Ahmed A.E. and Ansari G.A.** (1990) - Toxicokinetics of monochloroacetic acid: a whole-body autoradiography study. *Toxicology*, **63**, 1, 35-43.
- CARATEX** (2020) - Base de données CarAtex, Chloroéthanoate de méthyle. *Institut national de recherche et de sécurité*.
- DFG** (1998) - MAK Value documentation for Chloroacetic acid methyl ester. *Deutsche Forschungsgemeinschaft (DFG, German Research Foundation)*.
- ECHA** (2021) - REACH Registration Dossier of Methyl chloroacetate. *European Chemicals Agency*, <https://echa.europa.eu/fr/registration-dossier/-/registered-dossier/13502/13501/13501>.
- Finney D.J.** (1971) - Probit Analysis. 3rd Edition, Cambridge University Press, Cambridge.
- Hayes F.D., Short R.D. and Gibson J.E.** (1973) - Differential toxicity of monochloroacetate, monofluoroacetate and moniodoacetate in rats. *Toxicol Appl Pharmacol*, **26**, 1, 93-102.
- Hoechst** (1987) - Monochloressigsäuremethylester: Inhalationstoxizität im Zeitsättigungstest an männlichen und weiblichen SPF-Wistar Ratten. Report No. 87.1414, unpublished.
- Hoechst** (1988) - Monochloressigsäuremethylester: Inhalation im strömenden Gemisch an männlichen und weiblichen SPF-Wistar Ratten, 4 Stunden-LC50. Hoechst, Report No. 88.0041, unpublished report by the Berufsgenossenschaft der chemischen Industrie.
- ICSC** (2001) - International Chemical Safety Card of Methyl Monochloroacetate. *International Labour Organization*.
- 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. . *Institut national de l'environnement industriel et des risques*.
- Klimisch H.J., Andreae M. and Tillmann U.** (1997) - A systematic approach for evaluating the quality of experimental toxicological and ecotoxicological data. *Regul Toxicol Pharmacol*, **25**, 1, 1-5.
- NRC** (2009) - Acute Exposure Guideline Levels for Monochloroacetic Acid. *National Research Council, United States Environmental Protection Agency*.
- OxyChem** (1992) - One hour acute inhalation study with methyl monochloroacetate in rats. *Occidental Chemical Corporation*.
- Torkelson T.R., Kary C.D., Chenoweth M.B. and Larsen E.R.** (1971) - Single exposure of rats to the vapors of trace substances in methoxyflurane. *Toxicol Appl Pharmacol*, **19**, 1, 1-9.
- USCG** (1999) - Chemical Hazard Response Information System (CHRIS) - Hazardous Chemical Data. *United States Coast Guard*, 1965-1966.
- Yllner S.** (1971) - Metabolism of chloroacetate-1-14C in the mouse. *Acta Pharmacol Toxicol*, **30**, 69-80.

12 ANNEXES

Repère	Désignation	Nombre de pages
Annexe 1	Critères pour la cotation de Klimisch <i>et al.</i> , 1997	1
Annexe 2	Liste des experts toxicologues ayant validé le rapport final	1
Annexe 3	Produit de sortie du logiciel (OxyChem, 1992, rats mâles et femelles)	5
Annexe 4	Produit de sortie du logiciel (OxyChem, 1992, rats mâles)	5
Annexe 5	Produit de sortie du logiciel (OxyChem, 1992, rats femelles)	5
Annexe 6	Produit de sortie du logiciel (Hoechst, 1988, rats mâles et femelles)	5
Annexe 7	Produit de sortie du logiciel (Hoechst, 1988, rats mâles)	5
Annexe 8	Produit de sortie du logiciel (Hoechst, 1988, rats femelles)	5
Annexe 9	Produit de sortie du logiciel (Torkelson <i>et al.</i> , 1971, rats femelles)	5

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 la langue internationale
- 4e	- Documentation insuffisante pour l'évaluation

Annexe 2
Liste des experts toxicologues ayant validé le rapport final

Nom	Prénom
BRAGENÇA	Coralie
COINTOT	Marie-Laure
FORLINI	Carole
GAOU	Isabelle
MONTEIL	Christelle
MULLOT	Jean-Ulrich

Annexe 3

Produit de sortie du logiciel (OxyChem, 1992, rats mâles et femelles)

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

Chemical : Monochloroacétate de méthyle

Species : Rats Sprague-Dawley (mâles et femelles)

Study reference : OxyChem, 1992

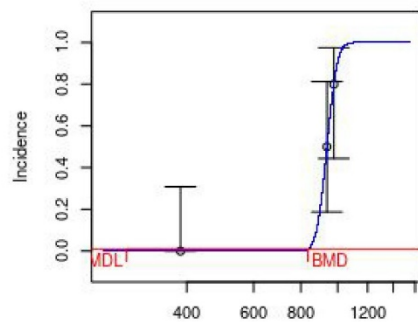
Data

#	Concentration	Subjects	Incidence
1	385	10	0
2	937	10	5
3	977	10	8

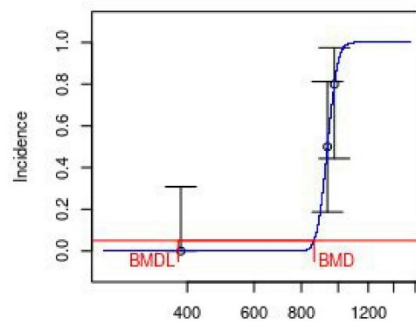
Convergence of Parameter Estimation=
converged

Parameter Estimates:

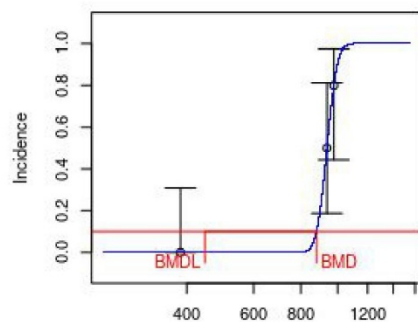
Parameter	Estimate	Lower Conf. Limit	Upper Conf. Limit
slope (β)	20.14	2.149	44.42
intercept (α)	-137.8	-304.4	-14.56



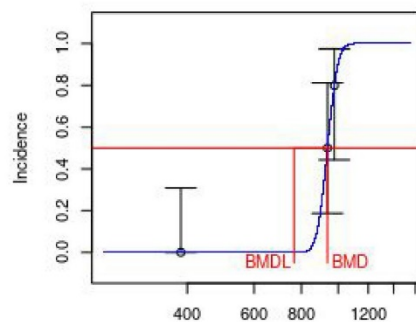
Concentration with BMR= 0.01



Concentration with BMR= 0.05



Concentration with BMR= 0.1



Concentration with BMR= 0.5

Model fit :

Maximum Log Likelihood = -11.94

#	Scaled residuals
1	-7.01e-36
2	1.07e-05
3	-0.000323

Chi-square (χ^2) = 1.041e-07

Goodness of Fit = 0.9997

Benchmark Dose Computation (Confidence Level = 0.95):

Benchmark Response	BMD	BMDL
0.01	834.8	277.6
0.05	863.5	379.1
0.1	879.2	446.7
0.5	937	765.3

Benchmark Dose Extrapolation (Confidence Level = 0.95):

These results were obtained considering CnT constant, with n=3 for durations shorter than in the data and n=1 for durations longer than in the data.

Benchmark Response	Duration	BMD	BMDL
0.01	1	3268	1087
0.01	10	1517	504.5
0.01	20	1204	400.4
0.01	30	1052	349.8
0.01	60	834.8	277.6

Benchmark Response	Duration	BMD	BMDL
0.01	120	417.4	138.8
0.01	240	208.7	69.41
0.01	480	104.3	34.7
0.05	1	3381	1484
0.05	10	1569	688.8
0.05	20	1245	546.7
0.05	30	1088	477.6
0.05	60	863.5	379.1
0.05	120	431.8	189.5
0.05	240	215.9	94.77
0.05	480	107.9	47.38
0.1	1	3442	1749
0.1	10	1598	811.6
0.1	20	1268	644.2
0.1	30	1108	562.8
0.1	60	879.2	446.7
0.1	120	439.6	223.3

Benchmark Response	Duration	BMD	BMDL
0.1	240	219.8	111.7
0.1	480	109.9	55.83
0.5	1	3668	2996
0.5	10	1703	1391
0.5	20	1351	1104
0.5	30	1181	964.2
0.5	60	937	765.3
0.5	120	468.5	382.6
0.5	240	234.3	191.3
0.5	480	117.1	95.66

Annexe 4

Produit de sortie du logiciel (OxyChem, 1992, rats mâles)

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

Chemical : Monochloroacétate de méthyle

Species : Rats Sprague-Dawley (mâles)

Study reference : OxyChem, 1992

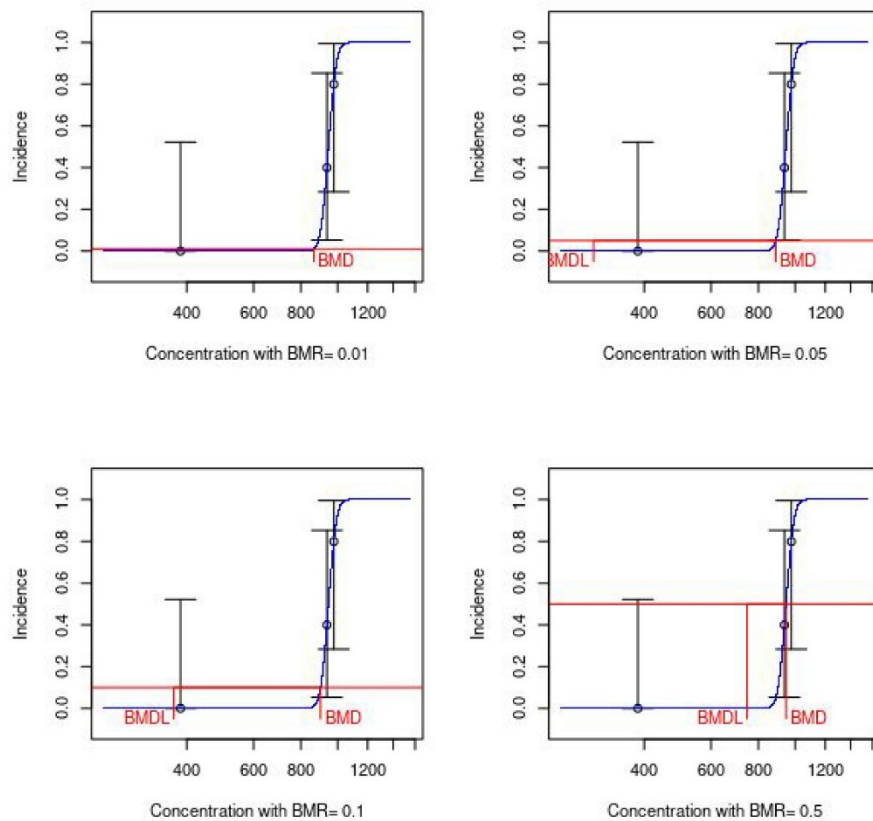
Data

#	Concentration	Subjects	Incidence
1	385	5	0
2	937	5	2
3	977	5	4

Convergence of Parameter Estimation=
converged

Parameter Estimates:

Parameter	Estimate	Lower Conf. Limit	Upper Conf. Limit
slope (β)	26.19	1.583	61.33
intercept (α)	-179.5	-420.5	-10.4



Model fit :

Maximum Log Likelihood = -5.867

#	Scaled residuals
1	-1.76e-61
2	-0.000134
3	-9.53e-05

Chi-square (χ^2) = 2.714e-08

Goodness of Fit = 0.9999

Benchmark Dose Computation (Confidence Level = 0.95):

Benchmark Response	BMD	BMDL
0.01	865.7	190.7
0.05	888.5	294.4
0.1	900.9	369.5
0.5	946.1	745.9

Benchmark Dose Extrapolation (Confidence Level = 0.95):

These results were obtained considering CnT constant, with n=3 for durations shorter than in the data and n=1 for durations longer than in the data.

Benchmark Response	Duration	BMD	BMDL
0.01	1	3389	746.7
0.01	10	1573	346.6
0.01	20	1249	275.1
0.01	30	1091	240.3
0.01	60	865.7	190.7

Benchmark Response	Duration	BMD	BMDL
0.01	120	432.8	95.37
0.01	240	216.4	47.69
0.01	480	108.2	23.84
0.05	1	3478	1153
0.05	10	1615	535
0.05	20	1281	424.6
0.05	30	1119	370.9
0.05	60	888.5	294.4
0.05	120	444.3	147.2
0.05	240	222.1	73.6
0.05	480	111.1	36.8
0.1	1	3527	1446
0.1	10	1637	671.4
0.1	20	1299	532.9
0.1	30	1135	465.5
0.1	60	900.9	369.5
0.1	120	450.5	184.7

Benchmark Response	Duration	BMD	BMDL
0.1	240	225.2	92.37
0.1	480	112.6	46.18
0.5	1	3704	2920
0.5	10	1719	1355
0.5	20	1365	1076
0.5	30	1192	939.8
0.5	60	946.1	745.9
0.5	120	473.1	373
0.5	240	236.5	186.5
0.5	480	118.3	93.24

Annexe 5

Produit de sortie du logiciel (OxyChem, 1992, rats femelles)

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

Chemical : Monochloroacétate de méthyle

Species : Rats Sprague-Dawley (femelles)

Study reference : OxyChem, 1992

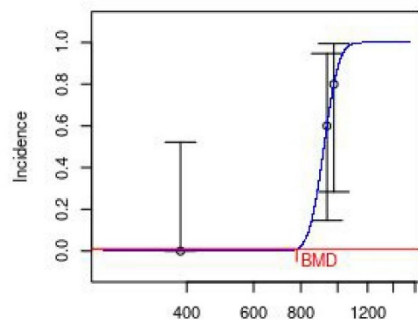
Data

#	Concentration	Subjects	Incidence
1	385	5	0
2	937	5	3
3	977	5	4

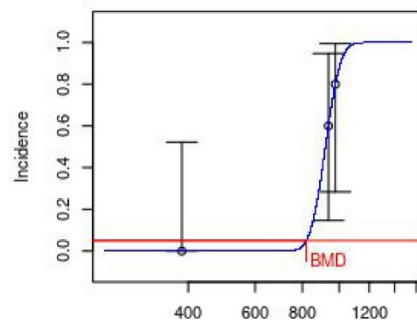
Convergence of Parameter Estimation=
converged

Parameter Estimates:

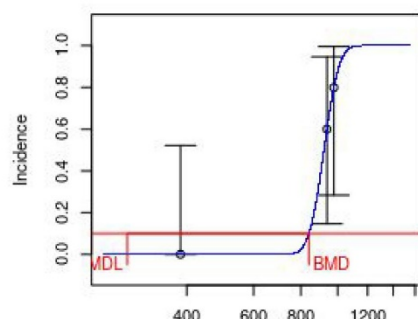
Parameter	Estimate	Lower Conf. Limit	Upper Conf. Limit
slope (β)	14.07	1.322	48.9
intercept (α)	-96	-334.9	-8.797



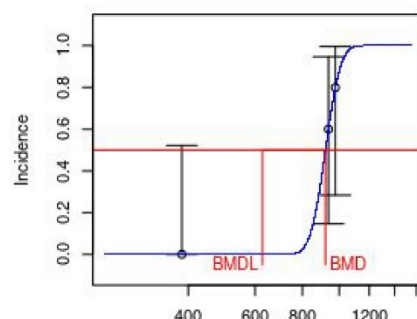
Concentration with BMR= 0.01



Concentration with BMR= 0.05



Concentration with BMR= 0.1



Concentration with BMR= 0.5

Model fit :

Maximum Log Likelihood = -5.867

#	Scaled residuals
1	-1.94e-17
2	-0.000195
3	0.000163

Chi-square (χ^2) = 6.441e-08

Goodness of Fit = 0.9998

Benchmark Dose Computation (Confidence Level = 0.95):

Benchmark Response	BMD	BMDL
0.01	780	129.9
0.05	818.7	214.4
0.1	840.1	278.6
0.5	920.3	627.8

Benchmark Dose Extrapolation (Confidence Level = 0.95):

These results were obtained considering CnT constant, with n=3 for durations shorter than in the data and n=1 for durations longer than in the data.

Benchmark Response	Duration	BMD	BMDL
0.01	1	3054	508.5
0.01	10	1417	236
0.01	20	1125	187.3
0.01	30	982.7	163.7
0.01	60	780	129.9

Benchmark Response	Duration	BMD	BMDL
0.01	120	390	64.95
0.01	240	195	32.47
0.01	480	97.5	16.24
0.05	1	3205	839.3
0.05	10	1488	389.5
0.05	20	1181	309.2
0.05	30	1032	270.1
0.05	60	818.7	214.4
0.05	120	409.4	107.2
0.05	240	204.7	53.59
0.05	480	102.3	26.8
0.1	1	3289	1091
0.1	10	1527	506.2
0.1	20	1212	401.7
0.1	30	1059	351
0.1	60	840.1	278.6
0.1	120	420.1	139.3

Benchmark Response	Duration	BMD	BMDL
0.1	240	210	69.64
0.1	480	105	34.82
0.5	1	3603	2458
0.5	10	1672	1141
0.5	20	1327	905.4
0.5	30	1159	790.9
0.5	60	920.3	627.8
0.5	120	460.1	313.9
0.5	240	230.1	156.9
0.5	480	115	78.47

Annexe 6

Produit de sortie du logiciel (Hoechst, 1988, rats mâles et femelles)

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

Chemical : Monochloroacétate de méthyle

Species : Rats Wistar (mâles et femelles)

Study reference : Hoechst, 1988

Data

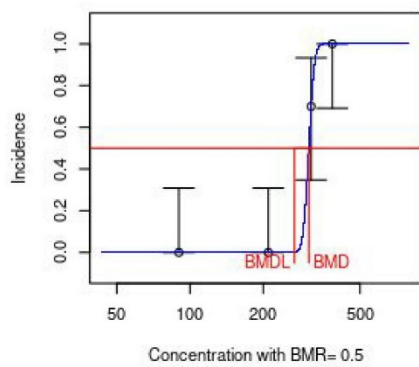
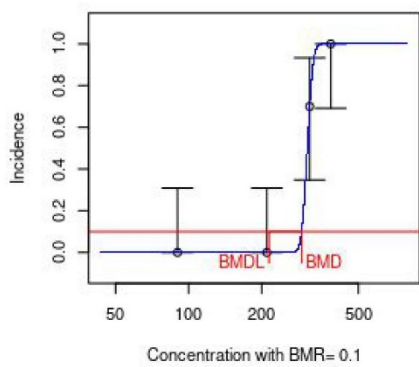
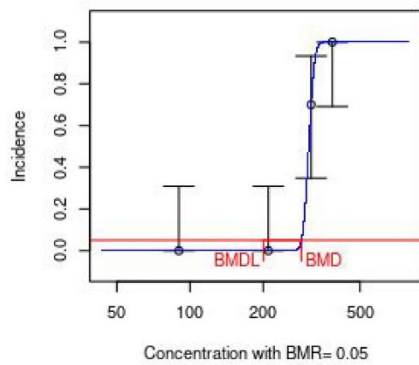
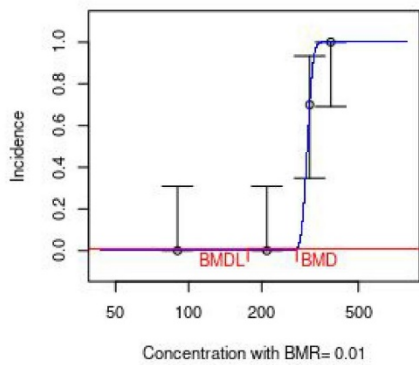
#	Concentration	Subjects	Incidence
1	90	10	0
2	210	10	0
3	315	10	7
4	385	10	10

Convergence of Parameter Estimation=
converged

Parameter Estimates:

Parameter	Estimate	Lower Conf. Limit	Upper Conf. Limit
slope (β)	23.52	4.986	NA

Parameter	Estimate	Lower Conf. Limit	Upper Conf. Limit
intercept (α)	-134.8	-251000	-28.16



Model fit :

Maximum Log Likelihood = -6.109

#	Scaled residuals
1	-4.23e-92

#	Scaled residuals
2	-1e-09
3	-0.000336
4	0.000885

Chi-square (χ^2) = 8.967e-07

Goodness of Fit = 1

Benchmark Dose Computation (Confidence Level = 0.95):

Benchmark Response	BMD	BMDL
0.01	279	175.4
0.05	287.2	200.2
0.1	291.7	214.5
0.5	308.1	268.9

Benchmark Dose Extrapolation (Confidence Level = 0.95):

These results were obtained considering CnT constant, with n=3 for durations shorter than in the data and n=1 for durations longer than in the data.

Benchmark Response	Duration	BMD	BMDL
0.01	1	1734	1090

Benchmark Response	Duration	BMD	BMDL
0.01	10	804.9	506
0.01	20	638.8	401.6
0.01	30	558.1	350.8
0.01	60	443	278.4
0.01	120	351.6	221
0.01	240	279	175.4
0.01	480	139.5	87.7
0.05	1	1785	1244
0.05	10	828.6	577.4
0.05	20	657.6	458.3
0.05	30	574.5	400.3
0.05	60	456	317.8
0.05	120	361.9	252.2
0.05	240	287.2	200.2
0.05	480	143.6	100.1
0.1	1	1813	1333
0.1	10	841.5	618.7

Benchmark Response	Duration	BMD	BMDL
0.1	20	667.9	491.1
0.1	30	583.4	429
0.1	60	463.1	340.5
0.1	120	367.5	270.3
0.1	240	291.7	214.5
0.1	480	145.9	107.3
0.5	1	1914	1671
0.5	10	888.6	775.5
0.5	20	705.3	615.5
0.5	30	616.1	537.7
0.5	60	489	426.8
0.5	120	388.1	338.7
0.5	240	308.1	268.9
0.5	480	154	134.4

Annexe 7

Produit de sortie du logiciel (Hoechst, 1988, rats mâles)

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

Chemical : Monochloroacétate de méthyle

Species : Rats Wistar (mâles)

Study reference : Hoechst, 1988

Data

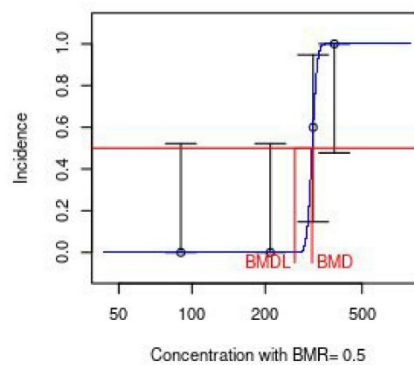
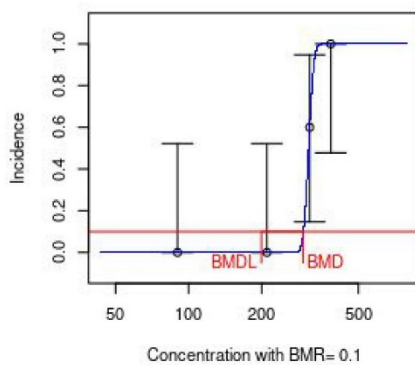
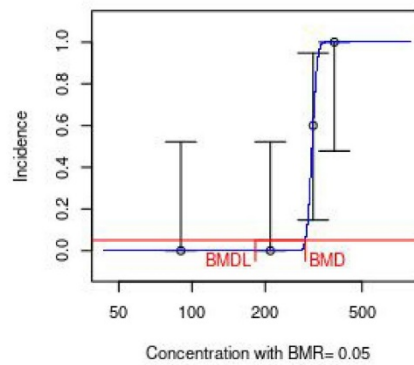
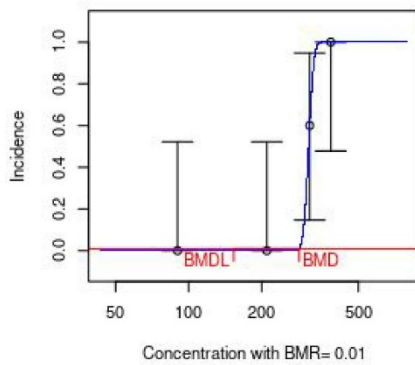
#	Concentration	Subjects	Incidence
1	90	5	0
2	210	5	0
3	315	5	3
4	385	5	5

Convergence of Parameter Estimation=
converged

Parameter Estimates:

Parameter	Estimate	Lower Conf. Limit	Upper Conf. Limit
slope (β)	25.65	3.826	NA

Parameter	Estimate	Lower Conf. Limit	Upper Conf. Limit
intercept (α)	-147.3	-1.797e+308	-21.48



Model fit :

Maximum Log Likelihood = -3.365

#	Scaled residuals
1	-1.2e-111

#	Scaled residuals
2	-2.95e-12
3	0.000231
4	0.000409

Chi-square (χ^2) = 2.201e-07

Goodness of Fit = 1

Benchmark Dose Computation (Confidence Level = 0.95):

Benchmark Response	BMD	BMDL
0.01	284.9	153.4
0.05	292.5	182.3
0.1	296.7	199.4
0.5	311.9	265.1

Benchmark Dose Extrapolation (Confidence Level = 0.95):

These results were obtained considering CnT constant, with n=3 for durations shorter than in the data and n=1 for durations longer than in the data.

Benchmark Response	Duration	BMD	BMDL
0.01	1	1770	953

Benchmark Response	Duration	BMD	BMDL
0.01	10	821.7	442.4
0.01	20	652.2	351.1
0.01	30	569.7	306.7
0.01	60	452.2	243.4
0.01	120	358.9	193.2
0.01	240	284.9	153.4
0.01	480	142.4	76.68
0.05	1	1818	1133
0.05	10	843.8	525.7
0.05	20	669.7	417.3
0.05	30	585.1	364.5
0.05	60	464.4	289.3
0.05	120	368.6	229.6
0.05	240	292.5	182.3
0.05	480	146.3	91.13
0.1	1	1844	1239
0.1	10	855.8	575.2

Benchmark Response	Duration	BMD	BMDL
0.1	20	679.3	456.6
0.1	30	593.4	398.9
0.1	60	471	316.6
0.1	120	373.8	251.3
0.1	240	296.7	199.4
0.1	480	148.4	99.71
0.5	1	1938	1647
0.5	10	899.7	764.7
0.5	20	714.1	606.9
0.5	30	623.8	530.2
0.5	60	495.1	420.8
0.5	120	393	334
0.5	240	311.9	265.1
0.5	480	156	132.5

Annexe 8

Produit de sortie du logiciel (Hoechst, 1988, rats femelles)

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

Chemical : Monochloroacétate de méthyle

Species : Rats Wistar (femelles)

Study reference : Hoechst, 1988

Data

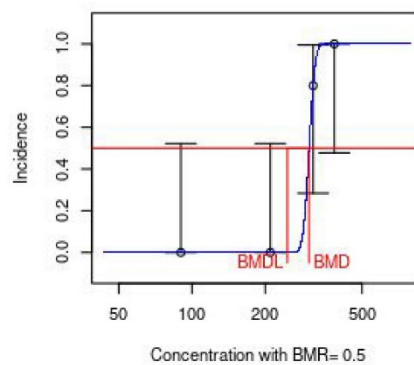
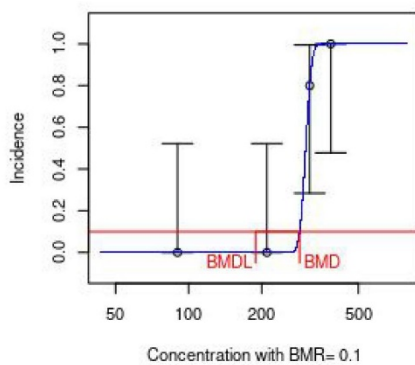
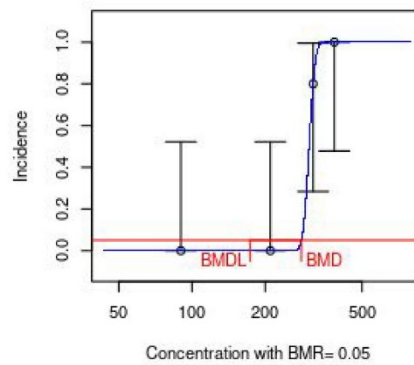
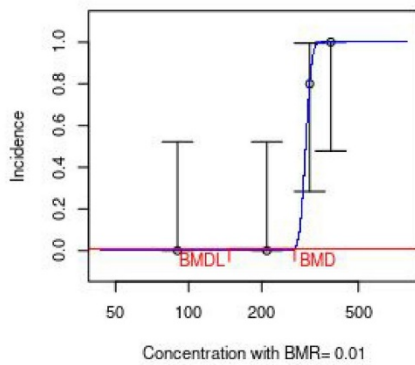
#	Concentration	Subjects	Incidence
1	90	5	0
2	210	5	0
3	315	5	4
4	385	5	5

Convergence of Parameter Estimation=
converged

Parameter Estimates:

Parameter	Estimate	Lower Conf. Limit	Upper Conf. Limit
slope (β)	22.21	3.963	NA

Parameter	Estimate	Lower Conf. Limit	Upper Conf. Limit
intercept (α)	-126.9	-1.797e+308	-22.18



Model fit :

Maximum Log Likelihood = -2.502

#	Scaled residuals
1	-2.31e-80

#	Scaled residuals
2	-2.83e-08
3	0.00039
4	0.00054

Chi-square (χ^2) = 4.433e-07

Goodness of Fit = 1

Benchmark Dose Computation (Confidence Level = 0.95):

Benchmark Response	BMD	BMDL
0.01	273.1	146.9
0.05	281.6	173.1
0.1	286.3	188.6
0.5	303.3	246.8

Benchmark Dose Extrapolation (Confidence Level = 0.95):

These results were obtained considering CnT constant, with n=3 for durations shorter than in the data and n=1 for durations longer than in the data.

Benchmark Response	Duration	BMD	BMDL
0.01	1	1697	912.7

Benchmark Response	Duration	BMD	BMDL
0.01	10	787.9	423.6
0.01	20	625.3	336.3
0.01	30	546.3	293.7
0.01	60	433.6	233.1
0.01	120	344.1	185
0.01	240	273.1	146.9
0.01	480	136.6	73.44
0.05	1	1750	1076
0.05	10	812.4	499.4
0.05	20	644.8	396.3
0.05	30	563.3	346.2
0.05	60	447.1	274.8
0.05	120	354.9	218.1
0.05	240	281.6	173.1
0.05	480	140.8	86.56
0.1	1	1779	1172
0.1	10	825.8	543.9

Benchmark Response	Duration	BMD	BMDL
0.1	20	655.4	431.7
0.1	30	572.6	377.1
0.1	60	454.5	299.3
0.1	120	360.7	237.6
0.1	240	286.3	188.6
0.1	480	143.1	94.29
0.5	1	1885	1534
0.5	10	874.8	711.9
0.5	20	694.4	565
0.5	30	606.6	493.6
0.5	60	481.4	391.8
0.5	120	382.1	310.9
0.5	240	303.3	246.8
0.5	480	151.6	123.4

Annexe 9

Produit de sortie du logiciel (Torkelson *et al.*, 1971, rats femelles)

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

Chemical : Monochloroacétate de méthyle

Species : Rats Wistar (femelles)

Study reference : Torkelson, 1971

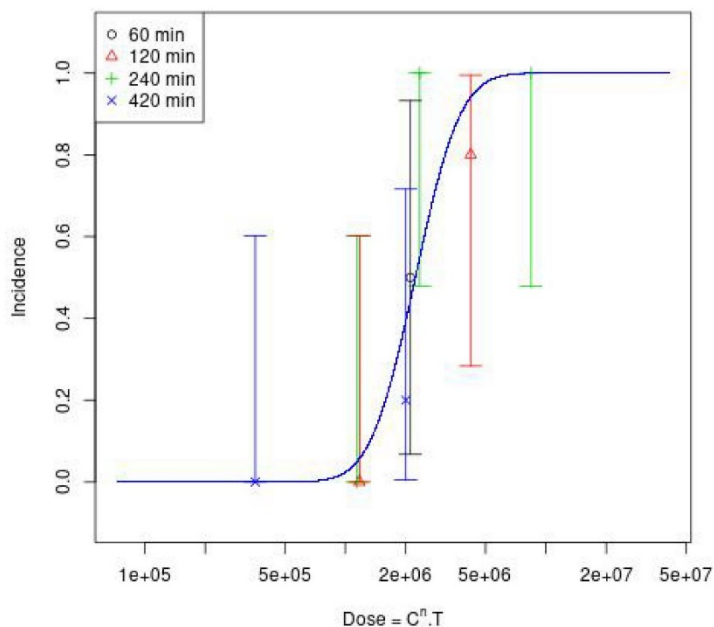
Data

#	Concentration	Subjects	Incidence	Duration
1	81	4	0	420
2	250	4	0	240
3	250	5	1	420
4	400	4	0	120
5	400	5	5	240
6	920	4	2	60
7	920	5	4	120
8	920	5	5	240

Convergence of Parameter Estimation=
converged

Parameter Estimates:

Parameter	Estimate	Lower Conf. Limit	Upper Conf. Limit
n	1.534	1.192	2.331
slope (β)	2.46	1.134	4.283
intercept (α)	-35.97	-60.21	-18.46



Model fit :

Maximum Log Likelihood = -12.23

#	Scaled residuals
---	------------------

#	Scaled residuals
1	-0.00349
2	-0.457
3	-0.884
4	-0.492
5	2.02
6	0.227
7	-1.34
8	0.052

Chi-square (χ^2) = 7.17

Goodness of Fit = 0.3054

Benchmark Dose Computation (Confidence Level = 0.95):

Benchmark Response	Exposure duration	BMD	BMDL
0.01	1	7442	1754
0.05	1	8915	2311
0.1	1	9816	2668
0.5	1	13790	4338
0.01	10	1658	628.8
0.05	10	1987	840.6

Benchmark Response	Exposure duration	BMD	BMDL
0.1	10	2188	976.8
0.5	10	3072	1606
0.01	20	1055	456.5
0.05	20	1264	615
0.1	20	1392	717.4
0.5	20	1955	1187
0.01	30	810.3	376.6
0.05	30	970.7	510.3
0.1	30	1069	597
0.5	30	1501	993.1
0.01	60	515.7	267.1
0.05	60	617.7	366.3
0.1	60	680.2	431.3
0.5	60	955.2	727.1
0.01	120	328.2	183.8
0.05	120	393.1	254.9
0.1	120	432.9	302.4

Benchmark Response	Exposure duration	BMD	BMDL
0.5	120	607.9	517.6
0.01	240	208.9	120.7
0.05	240	250.2	167.3
0.1	240	275.5	198.3
0.5	240	386.9	334.9
0.01	480	132.9	74.97
0.05	480	159.2	102.4
0.1	480	175.3	120.1
0.5	480	246.2	195.9

