



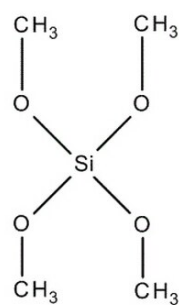
(ID Modèle = 454913)

Ineris - 230566 - 2844117 - v1.0

08/12/2025

## Valeurs seuils de toxicité aiguë françaises (VSTAF) pour le silicate de méthyle.

N° CAS 681-84-5



## 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; COPIN STEPHANIE

Approbation : MORIN ANNE - le 08/12/2025

## 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 groupe d'experts propose 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 citer ce document, utilisez la référence ci-après :

Institut national de l'environnement industriel et des risques, , Verneuil-en-Halatte : Ineris - **230566** - v1.0, 08/12/2025.

## Mots-clés :

Valeurs seuil de toxicité aiguë françaises ; VSTAF ; Silicate de méthyle ; CAS 681-84-5

## Validation du rapport :

Ce rapport de synthèse a été établi par l'Ineris à la suite de l'examen par le groupe d'experts toxicologues d'un rapport détaillé pour l'établissement de VSTAF soumis par un opérateur privé.

Le tableau suivant présente les différentes étapes du processus d'examen par le groupe d'experts toxicologues piloté par l'Ineris :

Soumission de la version projet du rapport « <i>Proposition du rapport de valeurs de toxicité aiguë françaises (VSTAF) pour le silicate de méthyle (Elkem Silicones France)</i> » aux experts par voie électronique	4 novembre 2024
Examen(s) par les experts	29 novembre 2024 24 mars 2025 11 septembre 2025
Soumission de la version finale aux experts par voie électronique du rapport « Proposition du rapport de valeurs de toxicité aiguë françaises (VSTAF) pour le silicate de méthyle (Elkem Silicones France) » (cf. annexe 2)	10 octobre 2025
Rapport de synthèse de l'Ineris finalisé rapportant les VSTAF retenues par le groupe d'experts toxicologues	4 décembre 2025

La liste des experts toxicologues ayant participé à l'examen du rapport détaillé de seuils de toxicité aiguë du silicate de méthyle est présentée en annexe 1.

# 1 Valeurs seuils de toxicité aiguë françaises (VSTAF)

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 silicate de méthyle pour l'établissement de VSTAF le 04/11/2024.

L'objet du présent rapport est la présentation des seuils de toxicité aiguë retenus par le groupe d'experts toxicologues (issus du domaine public et privé, cf. annexe 1) piloté par l'Ineris, sur la base d'une proposition de Elkem Silicones France, et validés par l'Ineris. Le rapport détaillé de Elkem Silicones France comprenant les VSTAF retenues par le groupe d'experts est en annexe 2.

Des données sur le triméthoxysilane, un analogue du silicate de méthyle, ont été utilisées pour déterminer la valeur n (pour l'extrapolation d'après la Loi de Haber).

## ♦ Seuils des effets létaux significatifs

Temps (min)	SELS	
	mg.m <sup>-3</sup>	ppm
1*	3465	547
10	706	112
20	438	69
30	331	52
60	205	32
120	127	20
240	79	12
480	49	8

\* 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 <sup>-3</sup>	ppm
1*	2853	451
10	582	92
20	360	57
30	272	43
60	169	27
120	104	17
240	65	10
480	32	5

♦ **Seuils des effets irréversibles**

Temps (min)	SEIc**	
	mg.m <sup>-3</sup>	ppm
1*	317	50
10	65	10
20	40	6,3
30	30	4,8
60	19	3,0
120	12	1,8
240	7,2	1,1
480	4,5	0,7

\*\* SEIc : seuils des effets irréversibles calculatoires

*\* 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.*

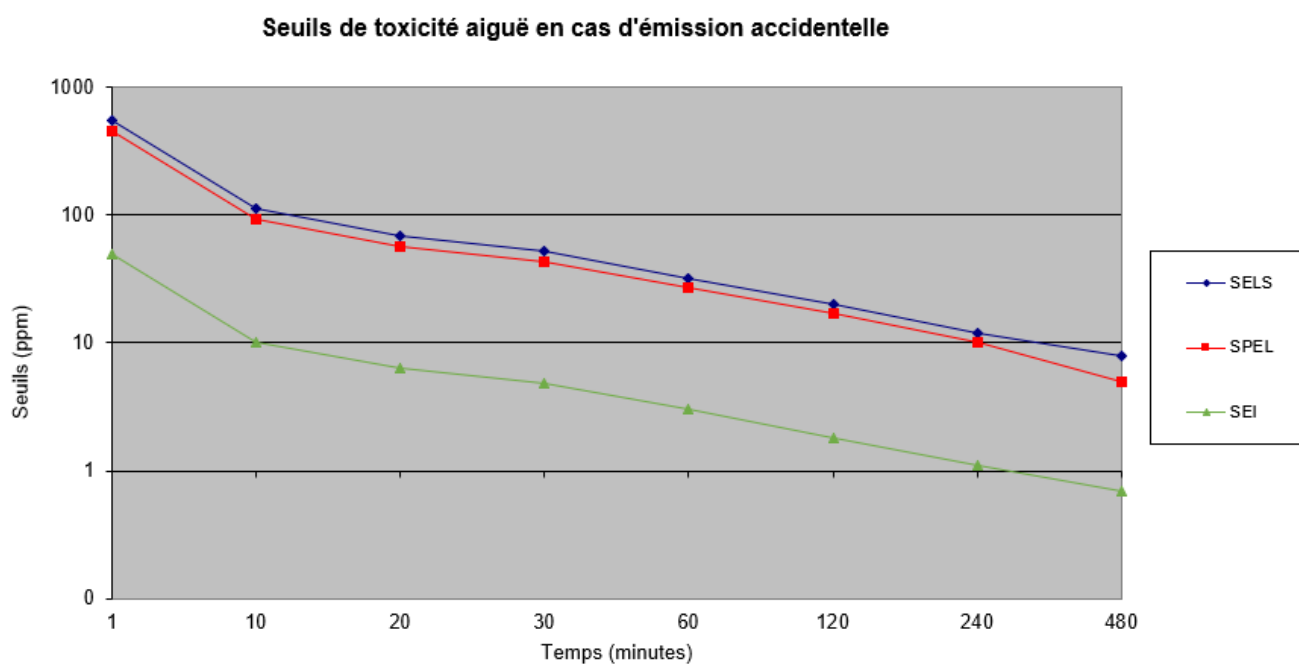
#### ♦ Seuils des effets réversibles

Pas de valeurs proposées sur la base des données disponibles.

#### ♦ Seuil de perception

Le silicate de méthyle a une odeur d'ester mais aucun seuil de perception n'a été déterminé (NRC 2012).

### Graphique récapitulatif des seuils de toxicité aiguë du silicate de méthyle



## 2 ANNEXES

Repère	Désignation	Nombre de pages
Annexe 1	Composition du groupe d'experts toxicologues de l'Ineris	1
Annexe 2	Proposition du rapport de valeurs de toxicité aiguë françaises (VSTAF) pour le silicate de méthyle (Elkem Silicones France)	50

## **Annexe 1**

### **Composition du groupe d'experts toxicologues de l'Ineris**

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

L'ensemble des experts cités dans le tableau ci-dessus sont tous parvenus à un accord unanime sur le rapport détaillé et les valeurs seuils.



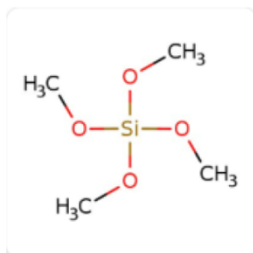
## Annexe 2

### Proposition du rapport de valeurs de toxicité aiguë françaises (VSTAF) pour le silicate de méthyle (Elkem Silicones France)

Seuils de Toxicité aiguë

SILICATE DE METHYLE

N° CAS : 681-84-5



Date : 10 octobre 2025

Elkem Silicones France

Date de la revue bibliographique : Octobre 2024

## **TABLE DES MATIERES**

<b>1. INTRODUCTION.....</b>	<b>3</b>
<b>2. PROPRIETES PHYSICO-CHIMIQUES ET USAGES .....</b>	<b>4</b>
<b>3. CLASSIFICATION .....</b>	<b>5</b>
<b>4. VALEURS OFFICIELLES EXISTANTES .....</b>	<b>6</b>
<b>5. DONNEES DE TOXICITE CHEZ L'HOMME .....</b>	<b>8</b>
5.1 DONNEES EPIDEMIOCLINIQUES.....	8
5.2 DONNEES EXPERIMENTALES CHEZ LES VOLONTAIRES SAINS .....	8
<b>6. DONNEES DE TOXICITE CHEZ L'ANIMAL .....</b>	<b>9</b>
6.1 ETUDES DES EFFETS LETAUX.....	9
6.2 ÉTUDES DES EFFETS NON LETAUX.....	17
<b>7. ANALYSE DES DONNEES DE TOXICITE .....</b>	<b>18</b>
7.1 ANALYSE ET MODELISATION DES DONNEES DE MORTALITE .....	18
7.2 ANALYSE DES EFFETS NON LETAUX.....	23
<b>8. DETERMINATION DES SEUILS DE TOXICITE AIGUË.....</b>	<b>24</b>
8.1 CHOIX DES FACTEURS D'EXTRAPOLATION.....	24
8.2 SEUILS DES EFFETS LETAUX CHEZ L'HOMME .....	24
8.3 SEUILS DES EFFETS IRREVERSIBLES.....	25
8.4 SEUILS DES EFFETS REVERSIBLES .....	26
8.5 SEUIL DE PERCEPTION.....	26
<b>9. CONCLUSION .....</b>	<b>27</b>
<b>10. REFERENCES.....</b>	<b>28</b>
<b>11. LISTE DES ANNEXES .....</b>	<b>29</b>

## 1. 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 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 par Elkem Silicones France qui déclare avoir suivi 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 ([www.ineris.fr](http://www.ineris.fr)).

## 2. PROPRIETES PHYSICO-CHIMIQUES ET USAGES

Les principales caractéristiques physico-chimiques du silicate de méthyle, et de son analogue, le triméthoxysilane, sont rassemblées dans le tableau ci-dessous :

Paramètre	Valeur/description		Référence
Nom chimique	<b>Silicate de méthyle</b>	<b>Triméthoxysilane</b>	ECHA 2024
Synonymes	Orthosilicate de tétraméthyle Orthosilicate de méthyle	Orthosilicate de triméthyle	ECHA 2024
Nom IUPAC <sup>1</sup>	Tetramethoxysilane	Trimethoxysilane	ECHA 2024
Numéro CAS	681-84-5	2487-90-3	ECHA 2024
Numéro EINECS	211-656-4	219-637-2	ECHA 2024
Formule chimique	C <sub>4</sub> H <sub>12</sub> O <sub>4</sub> Si	C <sub>3</sub> H <sub>10</sub> O <sub>3</sub> Si	ECHA 2024
État physique / Apparence (température ambiante)	Liquide incolore	Liquide incolore	ECHA 2024 NRC 2012
Concentration de vapeur saturante à 20 °C*	81 200 mg/m <sup>3</sup> (12 992 ppm)	570 000 mg/m <sup>3</sup> (114 000 ppm)	Calculée
Masse molaire (g/mol)	152,22	122,22	Calculé
Température d'ébullition (à 1013 hPa)	121-122°C	84°C	ECHA 2024 NRC 2012
Température de fusion	3-5°C	-114°C	ECHA 2024 NRC 2012
Pression de vapeur à 20°C	1300 Pa	11370 Pa	ECHA 2024
Densité vapeur (air=1) à 20 °C	1,03	0,95	ECHA 2024
Solubilité (eau) à 20 °C	Pas de donnée	Pas de donnée	-
Limites d'explosivité	Pas de donnée	Limite inférieure (LIE) : 4.3% à 34°C Limite supérieure (LSE) : 40.1% à 62°C	NRC 2012
Conversion à 20°C	1 mg/m <sup>3</sup> = 0,16 ppm 1 ppm = 6,33 mg/m <sup>3</sup>	1 mg/m <sup>3</sup> = 0,20 ppm 1 ppm = 5,08 mg/m <sup>3</sup>	Calculée

\* 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) en Pa, MM (masse molaire) en g/mol, R (constante des gaz parfaits) = 8,314 J. mol<sup>-1</sup>.K-1, T (température) en °K (20°C = 293,15°K)

Le silicate de méthyle et le triméthoxysilane s'hydrolysent rapidement au contact de l'eau ou en présence d'humidité pour former du méthanol et de l'acide silicique. Les demi-vies dans l'eau et dans l'air du silicate de méthyle et du triméthoxysilane sont inférieures à 3 et 1 minutes, respectivement (ECHA 2024) (Lee, 2016).

Le silicate de méthyle est utilisé dans l'industrie de la céramique pour fermer les pores, pour le revêtement des surfaces métalliques, et comme agent liant dans les peintures et laques (NRC 2012).

<sup>1</sup> Union internationale de chimie pure et appliquée

### 3. CLASSIFICATION

Il n'existe pas de classement harmonisé européen pour le silicate de méthyle, ni pour le triméthoxysilane<sup>2</sup>.

Dans le dossier REACH européen (ECHA)<sup>3</sup>, la classification CLP proposée d'après le Règlement EU n°1272/2008 du **silicate de méthyle** est la suivante :

Classe et catégorie de danger	Mention de danger
Flam. Liquid 3	H226 (Liquide et vapeurs inflammables)
Acute tox 1	H330 (Mortel par inhalation)
Skin Irrit 2	H315 (Provoque une irritation cutanée)
Eye Dam 1	H318 (Provoque de graves lésions des yeux)

Dans le dossier REACH européen (ECHA)<sup>4</sup>, la classification CLP proposée d'après le Règlement EU n°1272/2008 du **triméthoxysilane** est la suivante :

Classe et catégorie de danger	Mention de danger
Flam. Liquid 2	H225 (Liquide et vapeurs très inflammables)
Water React Flam Gas 3	H261 (Dégage, au contact de l'eau, des gaz inflammables)
Acute tox 1	H330 (Mortel par inhalation)
Skin Corr 1C	H314 (Provoque de graves brûlures de la peau et de graves lésions des yeux.)
Eye Dam 1	H318 (Provoque de graves lésions des yeux)
STOT SE 3	H335 (Peut irriter les voies respiratoires)
	EUH071 (Corrosif pour les voies respiratoires)

---

<sup>2</sup> A la date du 10 octobre 2024

<sup>3</sup> [Tetramethyl orthosilicate 100.010.598 | 0332640d-6f9e-456d-b467-0e7dfc55fc07 - ECHA CHEM \(europa.eu\)](#)

<sup>4</sup> [Trimethoxysilane 100.017.853 | 96525686-9ac0-4040-9973-7672397e96fb - ECHA CHEM \(europa.eu\)](#)

## 4. VALEURS OFFICIELLES EXISTANTES

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

En France, les toxicités accidentelles du silicate de méthyle et du triméthoxysilane n'ont pas encore fait l'objet d'un examen.

- **Valeurs seuils de l'AIHA (ERPG)<sup>5</sup>**

L'AIHA (American Industrial Hygienist Association) définit trois seuils d'effets correspondant à trois niveaux dont les définitions sont les suivantes :

- **ERPG-1** : Concentration maximale d'une substance dangereuse dans l'air en dessous de laquelle presque tous les individus peuvent être exposés jusqu'à une heure sans qu'il y ait d'effets sur la santé autres que des effets mineurs et transitoires ou sans que ces individus perçoivent une odeur clairement définie.
- **ERPG-2** : Concentration maximale d'une substance dangereuse dans l'air en dessous de laquelle presque tous les individus peuvent être exposés jusqu'à une heure sans qu'il y ait d'effets sérieux et irréversibles sur la santé ou sans qu'ils éprouvent des symptômes qui pourraient les empêcher de se protéger.
- **ERPG-3** : Concentration maximale d'une substance dangereuse dans l'air en dessous de laquelle presque tous les individus peuvent être exposés jusqu'à une heure sans qu'il y ait d'effets sur leur santé susceptibles de menacer leur vie.

Des valeurs ERPG ont été dérivées pour le silicate de méthyle et le triméthoxysilane (AIHA 2022) :

	ERPG-1	ERPG-2	ERPG-3
Silicate de méthyle	-	10 ppm	20 ppm
Triméthoxysilane	0,5 ppm	2 ppm	5 ppm

- **Valeurs seuils du NRC (AEGL)<sup>6</sup>**

Le comité **AEGLs** (Acute Exposure Guideline Levels) a établi en 2012 des valeurs AEGLs pour ces deux substances (NRC 2012).

Les définitions de ces valeurs AEGLs (en français - traduction par le comité AEGL) sont:

- ✓ **AEGL-1** : concentration d'une substance chimique dans l'air (exprimée en ppm ou mg/m<sup>3</sup>) 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.

<sup>5</sup> American Industrial Hygienist Association, [ERPGs | AIHA](#)

<sup>6</sup> National Research Council (NRC), [Access Acute Exposure Guideline Levels \(AEGLs\) Values | US EPA](#)

- ✓ **AEGL-2** : concentration d'une substance chimique dans l'air (exprimée en ppm ou mg/m<sup>3</sup>) 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/m<sup>3</sup>) au-dessus de laquelle des effets potentiellement mortels ou des décès pourraient survenir au sein de la population générale, individus sensibles inclus.

Les valeurs AEGLs (2012, final) pour le silicate de méthyle sont les suivantes :

Durée (min)	10	30	60	240	480
AEGL-1 (ppm)	-	-	-	-	-
AEGL-2 (ppm)	1,1	1,1	0,91	0,57	0,38
AEGL-3 (ppm)	1,7	1,7	1,4	0,87	0,43

Les valeurs AEGLs (2012, final) pour le triméthoxysilane sont les suivantes :

Durée (min)	10	30	60	240	480
AEGL-1 (ppm)	-	-	-	-	-
AEGL-2 (ppm)	2,9	1,4	0,83	0,33	0,20
AEGL-3 (ppm)	8,8	4,1	2,5	0,98	0,61

- **Valeurs seuils du CDC (IDLH)<sup>7</sup>**

Il peut exister un 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.

Il n'existe pas de valeur IDLH pour le silicate de méthyle ou le triméthoxysilane.

- **Valeurs seuils du RIVM (LBW, AGW, VRW)<sup>8</sup>**

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.

<sup>7</sup> Centers for Disease Control and Prevention (CDC), [Immediately Dangerous to Life or Health | NIOSH | CDC](#)

<sup>8</sup> Rijksinstituut voor Volksgezondheid en Milieu (RIVM), <https://rvs.rivm.nl/onderwerpen/normen/rampen-en-incidenten/interventiewaarden>

✓ **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.

Les valeurs LBW/AGW/VRW (RIVM, 2023) pour le silicate de méthyle sont :

Durée (min)	10	30	60	120	240	480
VRW (ppm)	-	-	-	-	-	-
AGW(ppm)	4,9	3,5	2,7	2,2	1,7	1,1
LBW (ppm)	7,4	5,2	4,1	3,3	2,5	1,3

Les valeurs LBW/AGW/VRW (RIVM, 2023) pour le triméthoxysilane sont :

Durée (min)	10	30	60	120	240	480
VRW (ppm)	-	-	-	-	-	-
AGW(ppm)	4,5	3,2	2,6	1,2	1,0	0,5
LBW (ppm)	13,8	9,7	7,7	3,7	3,0	1,5

## 5. DONNÉES DE TOXICITÉ CHEZ L'HOMME

Il n'existe pas de données de toxicité aiguë par inhalation chez l'homme du silicate de méthyle et du triméthoxysilane.

### 5.1 DONNEES EPIDEMIOCLINIQUES

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

### 5.2 DONNEES EXPERIMENTALES CHEZ LES VOLONTAIRES SAINS

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



## 6. DONNÉES DE TOXICITE CHEZ L'ANIMAL

La cotation des études selon les critères de classification de Klimisch est reportée à la suite de la présentation de l'étude (cotation "x") associée à une brève justification de la valeur de l'indice retenue (Klimisch 1997, Annexe 1).

### 6.1 ETUDES DES EFFETS LETAUX

La plupart des études de détermination de la toxicité aiguë par inhalation sont effectuées sur rongeurs. Les espèces généralement utilisées sont le rat et la souris.

#### 7.1.1 Chez les Rongeurs : Rat, Souris et Cobayes

##### ETUDES SUR LE SILICATE DE METHYLE

- **Dow Corning Corp (1982). Cotation 2** (Étude suivant la ligne directrice OCDE 403, non-BPL, rapport disponible, étude ayant fait l'objet d'une expertise collective (NRC 2012)) :
  - **Espèce étudiée** : Rat (Sprague-Dawley)
  - **Nombre d'animaux par concentration** : 10 mâles
  - **Concentrations analytiques d'exposition** : 31, 50 et 88 ppm
  - **Temps d'exposition** : 4h
  - **Durée d'observation** : 14 jours
  - **Conditions expérimentales** : Les animaux ont été exposés « nez seul » aux vapeurs de silicate de méthyle, générée par bouillonnement et diluée dans l'air ambiant des chambres d'exposition. Les chambres ont été conçues pour contenir les rats afin que seul leur nez soit exposé aux vapeurs. Les concentrations d'exposition sont suivies en continu par spectroscopie infrarouge à long chemin optique.
  - **Nombre d'animaux par cage** : 10
  - **Pureté** : non précisée
  - **Résultats** : Une relation dose/réponse (mortalité) est clairement observée. Les résultats sont présentés dans le tableau ci-dessous :

Concentration	Mortalité	Observations (incidence)
31 ppm	0/10	<ul style="list-style-type: none"><li>- Pas de signes mis en évidence à l'observation clinique (10/10)</li><li>- Gain de poids mesuré (10/10)</li><li>- Atteinte des poumons partielle (5/10) ou totale (5/10)</li></ul>
50 ppm	3/10	<ul style="list-style-type: none"><li>- Dyspnée et toux (10/10)</li><li>- Perte de poids initiale (10/10) puis reprise de poids pour tous les animaux survivants</li><li>- Atteinte des poumons partielle (3/10)</li></ul>
88 ppm	9/10	<ul style="list-style-type: none"><li>- Dyspnée et toux (10/10)</li><li>- Perte de poids initiale puis reprise de poids pour l'animal survivant</li><li>- Atteinte des poumons totale (10/10)</li></ul>

Une CL50 de 63 ppm a été déterminée par analyse probit par les auteurs (intervalle de confiance à 95% : 51-78 ppm). La mortalité a été observée jusqu'à 7 jours après l'exposition. Une dyspnée et une toux ont été observées après exposition chez tous les animaux exposés à 50 et 88 ppm. Cependant, ces effets régressent au cours des deux semaines suivant l'exposition suggérant une réversibilité de ces effets locaux. L'autopsie des animaux révèle une atteinte des poumons d'intensité croissante (dose-réponse) de la majorité des animaux exposés. La sévérité et le type de lésions microscopiques ne sont pas décrits.

- **ACGIH (1986) cité dans le dossier REACH (ECHA). Cotation 4** (Littérature secondaire, rapport non disponible, données disponibles limitées) :
  - **Espèce étudiée** : Cobaye (souche non précisée)
  - **Nombre d'animaux par concentration** : donnée non disponible
  - **Concentrations analytiques d'exposition** : donnée non disponible
  - **Temps d'exposition** : 1h, 4h, 8h
  - **Durée d'observation** : donnée non disponible
  - **Conditions expérimentales** : donnée non disponible
  - **Pureté** : non précisée
  - **Résultats** :
    - CL50 (1h) = 300 ppm
    - CL50 (4h) = 95 ppm
    - CL50 (8h) = 26 ppm
- **Inconnu (1951) cité dans le dossier REACH (ECHA). Cotation 4** (très peu d'information disponible, étude qui ne suit pas de ligne directrice, rapport non disponible) :
  - **Espèce étudiée** : Rat (souche non précisée)
  - **Nombre d'animaux par concentration** : 6 (sexe non précisé)
  - **Concentration d'exposition** : concentration saturée en vapeur
  - **Temps d'exposition** : 15 min
  - **Durée d'observation** : donnée non disponible
  - **Conditions expérimentales** : donnée non disponible
  - **Pureté** : non précisée
  - **Résultats** : Quatre rats sont retrouvés morts.
- **Inconnu (1951) cité dans le dossier REACH (ECHA). Cotation 4** (très peu d'information disponible, étude qui ne suit pas de ligne directrice, rapport non disponible) :
  - **Espèce étudiée** : Rat (souche non précisée)
  - **Nombre d'animaux par concentration** : 6 (sexe non précisé)
  - **Concentrations d'exposition** : 125 et 250 ppm (vapeurs)
  - **Temps d'exposition** : 4h
  - **Durée d'observation** : donnée non disponible

- **Conditions expérimentales** : donnée non disponible
- **Pureté** : non précisée
- **Résultats** :
  - A 125 ppm, pas de mortalité observée.
  - A 250 ppm, tous les animaux sont morts.
  - CL50 (4h) entre 125 et 250 ppm.

#### **ETUDES SUR LE TRIMETHOXYASILANE (ANALOGUE DU SILICATE DE METHYLE)**

- **Nachreiner et Dodd (1988a). Cotation 1** (Étude suivant la ligne directrice OCDE 403, BPL, et étude source non disponible mais ayant fait l'objet d'une expertise collective (NRC 2012)) :

- **Espèce étudiée** : Rat (Sprague-Dawley)
- **Nombre d'animaux par concentration** : 10 (5 mâles et 5 femelles)
- **Temps d'exposition** : 1h et 4h
- **Concentrations analytiques d'exposition** : 68, 155, 342 et 643 ppm pour 1h d'exposition, 19, 39, 71, 166 ppm pour 4h d'exposition
- **Durée d'observation** : 14 jours
- **Conditions expérimentales** : Les animaux ont été exposés « corps entier » aux vapeurs de triméthoxysilane. La substance a été injectée *via* une pompe à seringue dans un évaporateur chauffé, et la vapeur résultante a été transportée dans la chambre (900 L) par un flux d'air entrant (système dynamique). Les concentrations d'exposition sont suivies en continu dans la chambre d'exposition par chromatographie en phase gazeuse équipé d'un détecteur à ionisation de flamme. Etant donné que le méthanol peut être produit à partir de la décomposition du triméthoxysilane avec l'humidité, les concentrations de méthanol ont également été mesurées.
- **Nombre d'animaux par cage** : 1
- **Pureté** : non précisée
- **Résultats** :

Une relation dose/réponse (mortalité) est clairement observée pour les deux temps d'exposition. Des CL50 de 154 et 60 ppm, pour 1h et 4h d'exposition respectivement, ont été déterminées par analyse probit par les auteurs. Toutes les mortalités ont été observées pendant la période d'observation.

Les animaux exposés à 68 ppm (1h d'exposition) n'ont pas montré de symptômes au cours de l'étude. Les animaux exposés à 19 ppm (4h d'exposition) ont montré des fourrures non entretenues. Chez les autres animaux, des signes cliniques sont observés dès le jour de l'exposition : hyperactivité suivie d'une hypoactivité, irritation respiratoire et oculaire, ataxie et un réflexe de redressement lent. Cinq jours après l'exposition, d'autres signes cliniques ont été mis en évidence : fourrure non entretenue, croûte sur le nez, diminution de la fréquence respiratoire, perte de poids et respiration bruyante.

Les atteintes du poumon observées lors des autopsies sont décrites dans le tableau ci-dessus : des lésions vasculaires (congestion et œdème), des cellules inflammatoires, une fibrose, une bronchiolite, une dégénération des cellules épithéliales, une atélectasie ont

été observées chez certains animaux exposés. Les poumons de tous les animaux morts pendant la période d'observation présentaient des anomalies de pigmentation. De plus, les rats exposés à 643 ppm (1h) et 166 ppm (4h) montraient une anomalies de pigmentation du foie et des fluides dans la trachée. L'examen microscopique des poumons a montré des lésions qui augmentent en intensité et en incidence avec les concentrations croissantes ainsi qu'avec le temps d'exposition, mais aucune analyse statistique n'a été faite par les auteurs. Un dysfonctionnement pulmonaire est à l'origine de la mort des animaux.

Les résultats sont présentés dans le tableau ci-dessous :

Durée d'exposition (min)	Concentration (ppm)	Mortalité (mâles)	Mortalité (femelles)	Mortalité combinée (M+F)	Pathologie des poumons (incidence et description des observations)
60	68	0/5	0/5	0/10	3M, 3F Lésions vasculaires et inflammatoires (congestion et œdème, faible à modéré)
	155	2/5	3/5	5/10	4M, 3F Bronchiolite nécrotique, atélectasie <sup>9</sup> sévère (x1), lésions inflammatoires (modérées), congestion et œdème (modérés)
	342	5/5	5/5	10/10	1M, 3F Congestion et œdème (x4), modification des épithéliums bronchiques (x4), fibrose submucosale (x4)
	643	5/5	5/5	10/10	4M, 4F Bronchiolite nécrotique sévère (x8), métaplasie squameuse de l'épithélium bronchique (x3), congestion et œdème marqués ou sévères (x8)
240	19	0/5	0/5	0/10	3M, 3F Cellules inflammatoires (faible, 2F), dégénérescence modérée des cellules épithéliales bronchiques (2M)
	39	0/5	1/5	1/10	3M, 3F Bronchiolite nécrotique (x4), atélectasie (x2), congestion et œdème
	71	2/5	5/5	7/10	1M Bronchiolite nécrotique, congestion et œdème
	166	5/5	5/5	10/10	3M, 4F Bronchiolite nécrotique sévère (x7), congestion et œdème modérés à marqués (x7)

Les concentrations mesurées en méthanol sont les suivantes : 173, 60, 19 et 9 ppm pour l'exposition de 1h au triméthoxysilane (643, 342, 155 et 68 ppm, respectivement) ; 66, 7 et 9 ppm pour l'exposition de 4h au triméthoxysilane (71, 39, 19 ppm, respectivement ; pas de valeur pour la concentration de 166 ppm).

- **Nachreiner et Dodd (1988b). Cotation 1** (Étude suivant la ligne directrice OCDE 403, BPL, étude source non disponible mais ayant fait l'objet d'une expertise collective (NRC 2012)) :

Il s'agit du même rapport que précédemment mais l'étude a été faite dans les conditions statiques (non dynamiques).

- **Espèce étudiée** : Rat (Sprague-Dawley)

<sup>9</sup> L'atélectasie est le collapsus d'une partie ou de tout le poumon qui se vide d'air. Une obstruction des bronches est une cause fréquente de l'atélectasie.

- **Nombre d'animaux par concentration** : 10 (5 mâles et 5 femelles)
- **Conditions expérimentales** : Les animaux ont été exposés « corps entier » aux vapeurs de triméthoxysilane. La substance a été injectée via une pompe à seringue dans un évaporateur chauffé, et la vapeur résultante a été transportée dans la chambre (120 L) par un flux d'air entrant. Les concentrations d'exposition sont suivies en continu dans la chambre d'exposition par chromatographie en phase gazeuse équipé d'un détecteur à ionisation de flamme. Etant donné que le méthanol peut être produit à partir de la décomposition du triméthoxysilane avec l'humidité, les concentrations de méthanol ont également été mesurées.
- **Temps d'exposition** : 10 min et 60 min
- **Concentration analytique d'exposition** : concentration en vapeur saturée.
- **Durée d'observation** : 14 jours
- **Nombre d'animaux par cage** : 1
- **Pureté** : non précisée
- **Résultats** : Lors de l'exposition pendant 60 minutes, la concentration en triméthoxysilane décroît de 60 000 ppm à 3 000 ppm les 22 premières minutes, tandis que la concentration en méthanol augmente jusqu'à 111 000 ppm.  
Lors de l'exposition pendant 10 minutes, la concentration en triméthoxysilane décroît de 56 000 ppm à 47 000 ppm, tandis que la concentration en méthanol augmente jusqu'à 69 000 ppm.  
Tous les animaux meurent pendant l'exposition ou jusqu'à 2h après l'exposition. Les animaux présentaient des tremblements et des difficultés respiratoires. A l'autopsie, des poumons avec décoloration rouge et des fluides dans la trachées ont été mis en évidence.

- **Dow Corning Corp (1982). Cotation 2** (Étude suivant la ligne directrice OCDE 403, non-BPL, rapport disponible)
  - **Espèce étudiée** : Rat (Sprague-Dawley)
  - **Nombre d'animaux par concentration** : 10 mâles
  - **Temps d'exposition** : 4h
  - **Concentrations analytiques d'exposition** : 17, 43, 56, 73, 141 ppm
  - **Durée d'observation** : 14 jours
  - **Conditions expérimentales** : Les animaux ont été exposés « nez seul » aux vapeurs de triméthoxysilane, générée par bouillonnement et diluée dans l'air ambiant des chambres d'exposition. Les chambres ont été conçues pour contenir les rats afin que seul leur nez soit exposé aux vapeurs. Les concentrations d'exposition sont suivies en continu par spectroscopie infrarouge à long chemin optique.
  - **Nombre d'animaux par cage** : 10
  - **Pureté** : non précisée
  - **Résultats** : Une relation dose/réponse (mortalité) est clairement observée. Les résultats sont présentés dans le tableau ci-dessous :

Concentrations	Incidence de mortalité
17 ppm	0/10
43 ppm	1/9
56 ppm	7/10
73 ppm	9/10
141 ppm	10/10

Une CL50 de 53 ppm a été déterminée par analyse probit par les auteurs (intervalle de confiance à 95% : 45-65 ppm). La majorité des mortalités a été observée pendant la deuxième semaine d'observation. Une dyspnée et une diminution du gain de poids ont été observées chez les animaux exposés à 17 et 43 ppm. Tous les animaux exposés à 56, 73 et 141 ppm ont montré des pertes de poids significatives sans signe de réversibilité en 14 jours (sauf un animal exposé à 56 ppm). Les principales altérations macroscopiques ont été observées sur les poumons.

- **Inconnu (1962) cité dans le dossier REACH (ECHA). Cotation 4** (Étude dont la méthodologie est comparable à la ligne directrice OCDE 403, antérieure aux BPL, rapport non disponible mais étude suffisamment renseignée) :
  - **Espèce étudiée** : Rats (Carworth Farms-Elias albino)
  - **Nombre d'animaux par concentration** : 6 femelles
  - **Temps d'exposition** : 4h
  - **Concentrations analytiques d'exposition** : 31,25 et 62,5 ppm
  - **Durée d'observation** : 14 jours
  - **Conditions expérimentales** : Les animaux ont été exposés « corps entier » aux vapeurs de triméthoxysilane. Aucun suivi analytique n'a été fait.
  - **Nombre d'animaux par cage** : pas de données
  - **Résultats** : D'après les résultats obtenus, la CL50 (4h) se situe entre les 2 concentrations testées (31,25 - 62,5 ppm). Cinq femelles exposées à 62,5 ppm et 1 femelle exposées à 32,25 ppm sont mortes 10 à 13 jours après l'exposition. Les animaux survivants montrent une perte de poids de 35 g en moyenne. L'autopsie révèle une hémorragie considérable dans les poumons.
  
- **Inconnu (1997) cité dans le dossier REACH (ECHA). Cotation 4** (Étude suivant la ligne directrice OCDE 403, BPL, rapport non disponible mais étude suffisamment renseignée dans le dossier REACH) :
  - **Espèce étudiée** : Rat (Sprague-Dawley)
  - **Nombre d'animaux par concentration** : 10 (5 mâles et 5 femelles)
  - **Temps d'exposition** : 30 minutes
  - **Concentrations analytiques d'exposition** : 45, 105, 132, 178, 232 ppm
  - **Durée d'observation** : 14 jours

- **Conditions expérimentales** : Les animaux ont été exposés « corps entier » aux vapeurs de triméthoxysilane. Les concentrations d'exposition sont suivies en continu dans la chambre d'exposition par chromatographie gazeuse. La production de méthanol (produit d'hydrolyse) a été mesurée pour certaines concentrations d'exposition. Le flux d'air est maintenu à 31 L/min durant toute l'exposition.

- **Nombre d'animaux par cage** : pas de données

- **Pureté** : non précisée

- **Résultats** : D'après les résultats obtenus, la CL50 (30 min) est supérieur à 232 ppm. Un mâle exposé à 132 ppm est mort 11 jours après l'exposition, ainsi qu'un mâle et une femelle exposés à 232 ppm (6 jours après exposition). Les signes cliniques immédiatement observés après l'exposition sont une augmentation de la salivation, une respiration difficile, un écoulement nasal, présence de matériel rouge/marron autour du nez, diminution de l'activité motrice et une coloration du corps en surface. La majorité des animaux montrent une perte de poids pendant la première semaine (sauf les femelles exposées à 45 et 132 ppm) suivie d'une reprise du gain de poids.

Aux concentrations d'exposition de 105, 178 et 232 ppm de triméthoxysilane, 76, 26 et 83 ppm de méthanol, respectivement, ont été mesurés.

- **Inconnu (1962) cité dans le dossier REACH (ECHA). Cotation 4** (très peu d'information disponible, étude qui ne suit pas de ligne directrice, antérieure aux BPL, rapport non disponible) :

- **Espèce étudiée** : Rat (Carworth Farms-Elias albino)

- **Nombre d'animaux par concentration** : 6 femelles

- **Concentration d'exposition** : 71 000 ppm

- **Temps d'exposition** : 15 min

- **Durée d'observation** : donnée non disponible

- **Conditions expérimentales** : Exposition « corps entier » aux vapeurs de triméthoxysilane. La vapeur a été générée dans une chambre de 9 litres à 24°C avec un flux d'air de 2,5L/min

- **Pureté** : non précisée

- **Résultats** : Tous les rats meurent entre 1h et 1h30 après l'exposition. La mort des animaux est attribuée à une hémorragie pulmonaire.

- **Dow Corning (1979) cité dans le dossier REACH (ECHA). Cotation 4** (Littérature secondaire, très peu d'information disponible, étude qui ne suit pas de ligne directrice, non BPL, rapport non disponible) :

- **Espèce étudiée** : Rat (souche non précisée)

- **Nombre d'animaux par concentration** : Donnée non disponible

- **Concentration d'exposition** : Donnée non disponible

- **Temps d'exposition** : 4h

- **Durée d'observation** : Donnée non disponible

- **Conditions expérimentales** : Donnée non disponible
  - **Pureté** : non précisée
  - **Résultats** : LC50 (4h) = 114 - 140 ppm
- **Inconnu (1960) cité dans le dossier REACH (ECHA). Cotation 4** (Littérature secondaire, très peu d'information disponible, étude qui ne suit pas de ligne directrice, antérieure aux BPL, rapport non disponible) :
- **Espèce étudiée** : Rat (souche non précisée)
  - **Nombre d'animaux par concentration** : 4 (sexe non précisé)
  - **Concentration d'exposition** : concentration saturée en vapeur
  - **Temps d'exposition** : 30 min
  - **Durée d'observation** : Donnée non disponible
  - **Conditions expérimentales** : Donnée non disponible
  - **Pureté** : non précisée
  - **Résultats** : Tous les animaux sont retrouvés morts. Une irritation oculaire a été observée au début de l'exposition. Les animaux présentaient une pâleur et étaient à bout de souffle juste avant de mourir.

#### 7.1.2 Chez le Lapin

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



## 6.2 ÉTUDES DES EFFETS NON LETAUX

### ETUDES SUR LE SILICATE DE METHYLE

- **Dow Corning Corp (1982). Cotation 2** (Étude suivant la ligne directrice OCDE 403, non-BPL, rapport disponible, étude ayant fait l'objet d'une expertise collective (NRC 2012)).  
Etude décrite au chapitre 7.1.1.  
L'exposition à 31 ppm (240 min) n'a pas induit de mortalité ni de signes cliniques chez les rats exposés. A l'autopsie, tous les animaux présentaient une atteinte partielle ou totale des poumons.

### ETUDES SUR LE TRIMETHOXSILANE (ANALOGUE DU SILICATE DE METHYLE)

- **Nachreiner et Dodd (1988a). Cotation 1** (Étude suivant la ligne directrice OCDE 403, BPL, et étude source non disponible mais ayant fait l'objet d'une expertise collective (NRC 2012)).  
Etude décrite au chapitre 7.1.1.  
Les couples 68 ppm/60 min et 19 ppm/240 min n'induisent pas de mortalité chez les rats exposés au triméthoxysilane. Les animaux exposés à 68 ppm n'ont pas montré de signes cliniques. Les animaux exposés à 19 ppm n'entretennent pas leur fourrure. A l'autopsie, les animaux exposés à 68 ppm (60 min) présentent des lésions vasculaires et inflammatoires (congestion et œdème) d'intensité faible à modérée au niveau des poumons. A l'autopsie, deux femelles exposées à 19 ppm (240 min) ont présenté des cellules inflammatoires (intensité faible) et 2 mâles montraient une dégénération modérée des cellules épithéliales bronchiques.
- **Dow Corning Corp (1982). Cotation 2** (Étude suivant la ligne directrice OCDE 403, non-BPL, rapport disponible).  
Etude décrite au chapitre 7.1.1.  
L'exposition à 17 ppm (240 min) n'a pas induit de mortalité mais des dyspnées, une respiration difficile et une perte des poids chez les rats exposés.
- **Smyth (1969). Cotation 4** (Littérature secondaire, très peu d'information disponible) :
  - **Espèce étudiée** : Rat (souche non précisée)
  - **Nombre d'animaux par concentration** : 4 (sexe non précisé)
  - **Concentration d'exposition** : concentration saturée en vapeur
  - **Temps d'exposition** : 15 min
  - **Durée d'observation** : Donnée non disponible
  - **Conditions expérimentales** : Donnée non disponible
  - **Résultats** : Pas de mortalité observée.

## 7. ANALYSE DES DONNÉES DE TOXICITE

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

### 7.1 ANALYSE ET MODELISATION DES DONNEES DE MORTALITE

#### 8.1.1 Études qualitatives

Une seule étude de mortalité est disponible sur le silicate de méthyle dont les caractéristiques sont résumées ci-dessous :

Durée d'exposition (type d'exposition)	Nombre d'animaux, sexe, espèce	CL50	Cotation klimisch et références
240 min (nez seul)	10M SD rats	CL50 (240 min) = 63 ppm	K2, Dow Corning Corp (1982)

En pratique, il est demandé aux industriels de faire des études de danger pour des expositions de une à soixante minutes.

Le triméthoxysilane est un analogue structurel très proche du silicate de méthyle pour lequel une étude de toxicité aiguë par inhalation a été réalisée à deux temps d'exposition (1h et 4h).

Les études réalisées pour plusieurs durées d'exposition permettent de

- déterminer le n de Haber et, par conséquent, de réduire l'incertitude lors de l'extrapolation aux différentes durées d'exposition par rapport à l'utilisation d'un n par défaut appliqué dans le cas d'étude sur une seule durée, et,
- d'évaluer la relation dose-réponse.

Ainsi, il a été décidé d'étudier les données par inhalation disponibles sur le triméthoxysilane.

Les études sur le triméthoxysilane sont résumées ci-dessous.

Durée d'exposition (type d'exposition)	Nombre d'animaux, sexe, espèce	CL50	Cotation klimisch et références
60 min et 240 min (corps entier)	5M/5F Rats	CL50 (60 min) = 154 ppm CL50 (240 min) = 60 ppm	K1, Nachreiner et Dodd (1988a)
240 min (nez seul)	10M Rats	CL50 (240 min) = 53 ppm	K2, Dow Corning Corp (1982)

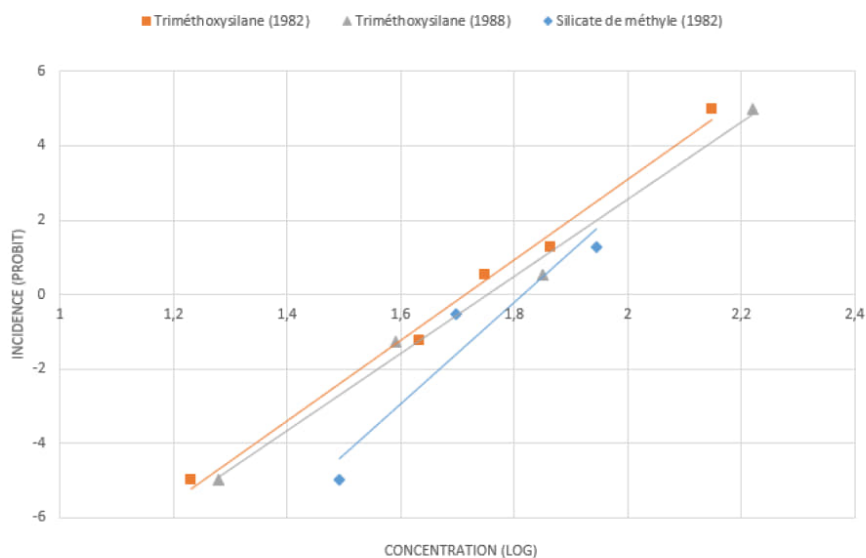
L'étude de Dow Corning Corp de 1982 (exposition de 4h) a été réalisée simultanément sur le silicate de méthyle et de triméthoxysilane. Des groupes de 10 rats mâles ont été exposés « nez seul » pendant 4h à différentes concentrations. Cette étude permet de comparer les toxicités du silicate de méthyle et du triméthoxysilane. Le rapport conclut que les deux substances produisent des symptômes similaires (difficultés respiratoires, perte de poids) et des dommages aux poumons chez les animaux exposés. Les valeurs de CL50 sont très proches (63 vs 53 ppm) et non significativement différentes d'après les auteurs. Il est précisé dans le rapport que les délais d'apparition des effets létaux diffèrent. 100% de mortalité est observée avec le silicate de méthyle au cours de la première semaine d'observation. Dans l'étude sur le triméthoxysilane, 50% de la mortalité a été observée durant la première semaine.

Une étude avec deux temps d'exposition (Nachreiner et Dodd 1988) est disponible sur le triméthoxysilane. Cette étude a été réalisée avec une exposition « corps entier » des animaux et indique une CL50 (4h) similaire aux CL50 obtenus avec une exposition « nez seul » (4h): 60 ppm vs 53 ppm (triméthoxysilane) et 63 ppm (silicate de méthyle). Les résultats n'ont pas montré de différence significative de mortalité entre les mâles et les femelles. Cette étude permet d'avoir des valeurs seuils pertinentes et non extrapolées aux temps d'exposition de 1h et 4h.

Comparaison des résultats de mortalité après une exposition de 4h:

Silicate de méthyle (1982)		Triméthoxysilane (1982)		Triméthoxysilane (1988)	
concentration	% mortalité	concentration	% mortalité	concentration	% mortalité
31	0	17	0	19	0
50	30	43	11	39	10
88	90	56	70	71	70
		73	90	166	100
		141	100		

### COMPARAISON DE TOXICITE AIGUE



L'analyse des incidences de mortalité en régression probit/Log C confirment que les deux substances ont une toxicité aiguë par inhalation très proche. Il faut noter que l'étude sur le silicate de méthyle présente une forte incertitude par rapport au triméthoxysilane.

L'étude de Nachreiner et Dodd (1988) sur le triméthoxysilane et l'étude de Dow Corning Corp (1982) sur le silicate de méthyle et le triméthoxysilane ont été choisies pour faire les analyses quantitatives.

### 8.1.2 Analyses quantitatives

Les analyses quantitatives ont été effectuées à partir des études retenues en § 8.1.1.

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

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

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

$p$  est donc la probabilité qu'un individu choisi au hasard et exposé à une concentration  $C$  de substance pendant un temps  $\tau$  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 lot d'animaux (ou d'individus)
- $C_i$  : la concentration d'exposition des animaux du lot  $i$
- $b_i$  : le nombre d'animaux (ou d'individus) dans le lot  $i$  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  $C_i$
- $\tau_i$  : le temps d'exposition du lot  $i$ .

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 CL50, CL05 et CL01 en fonction du temps d'exposition, est basé sur l'estimation des paramètres de régression ( $m$ ,  $\mu$  et  $\sigma$ ) ainsi obtenus par une analyse bayésienne. Les intervalles de confiance sont déterminés sous l'hypothèse d'une fonction de vraisemblance binomiale (Finney, 1971).

Nous pouvons alors écrire :

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

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

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

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.

#### Etude de Dow Corning Corp (1982) sur le silicate de méthyle

L'étude n'a été réalisée qu'à un seul temps d'exposition et pour 3 concentrations. 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.

L'annexe 2 donne les résultats obtenus par le logiciel standard-probit.

L'équation probit établie pour l'étude de 1982 sur le silicate de méthyle est la suivante :

$$Y = \alpha + \beta \times \log(C^n T) = -14,29 + 3,495 \times \log(C^n T)$$

Y est une fonction de l'équation probit.

La concentration (C) est exprimée en ppm et la durée d'exposition (T) en minutes.

#### Etude de Dow Corning Corp (1982) sur le triméthoxysilane

L'étude n'a été réalisée qu'à un seul temps d'exposition et pour 5 concentrations. 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.

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

L'équation probit établie pour l'étude de 1982 sur le triméthoxysilane est la suivante :

$$Y = \alpha + \beta \times \log(C^n T) = -18,97 + 4,778 \times \log(C^n T)$$

#### Etude de Nachreiner et Dodd (1988) sur le triméthoxysilane

L'étude a été réalisée avec 2 temps d'exposition et pour 4 concentrations par temps d'exposition.

L'annexe 4 donne les résultats obtenus par le logiciel standard-probit.

L'équation probit établie et la valeur n correspondante pour l'étude de Nachreiner et Dodd (1988) sur le triméthoxysilane avec deux temps d'exposition est la suivante :

$$Y = \alpha + \beta \times \log(C^n T) = -25,9 + 2,273 \times \log(C^{1,448} T)$$
$$N = 1,448 \quad IC95 [1,14 - 2,022]$$

Une modélisation a été faite avec le temps d'exposition de 4 heures uniquement afin de la comparer aux études de Dow Corning Corp (1982).

L'annexe 5 donne les résultats obtenus par le logiciel standard-probit.

L'équation probit pour l'étude de Nachreiner et Dodd (1988) sur le triméthoxysilane avec 4h d'exposition est la suivante :

$$Y = \alpha + \beta \times \log(C^n T) = -12,53 + 3,066 \times \log(C^n T)$$

## Résultats des modélisations

Les tableaux ci-après synthétisent les résultats des modélisations pour les CL<sub>01</sub> et les CL<sub>05</sub>.

Durée d'exposition (min)	CL <sub>01</sub> (ppm)			
	Silicate de méthyle (1982) Exposition 4h	Triméthoxysilane (1982) Exposition 4h	Triméthoxysilane (1988) Expositions 1h et 4h	Triméthoxysilane (1988) Exposition 4h
1	190,7	202,4	1290,0	173,4
10	88,5	94,0	263,1	80,5
20	70,2	74,6	163,0	63,9
30	61,4	65,1	123,2	55,8
60	48,7	51,7	76,3	44,3
120	38,7	41,0	47,3	35,2
240	30,7	32,6	29,3	27,9
480	15,3	16,3	18,2	14,0

Durée d'exposition (min)	CL <sub>05</sub> (ppm)			
	Silicate de méthyle (1982) Exposition 4h	Triméthoxysilane (1982) Exposition 4h	Triméthoxysilane (1988) Expositions 1h et 4h	Triméthoxysilane (1988) Exposition 4h
1	231,7	233,4	1587	216,5
10	107,6	108,4	323,6	100,5
20	85,4	86,0	200,5	79,8
30	74,6	75,1	151,5	69,7
60	59,2	59,6	93,9	55,3
120	47,0	47,3	58,2	43,9
240	37,3	37,6	36,1	34,8
480	18,6	18,8	22,3	17,4

Pour résumé, l'analogie entre le silicate de méthyle et de triméthoxysilane est pertinente car :

- **Les deux substances ont une structure très proche** : ce sont des alkoxysilanes avec 3 ou 4 fonctions methoxy.
- **Les deux substances ont des propriétés physicochimiques proches** : ce sont des liquides incolores volatils (1300 Pa et 11370 Pa, respectivement) avec un faible poids moléculaire (< 160 g/mol).
- **Les deux substances s'hydrolysent rapidement au contact de l'humidité de l'air en méthanol et acide silicique.**
- **Les deux substances montrent une toxicité aiguë par inhalation très proche** (CL<sub>50</sub> comprise entre 53 et 63 ppm pour 4h d'exposition chez le rat, avec une bonne superposition des pentes).

Sur la base de cette analogie, les valeurs de toxicité aiguë du silicate de méthyle sont calculées à partir des résultats de l'étude sur le silicate de méthyle (Dow Corning Corp 1982) en utilisant la valeur n de 1,448 du triméthoxysilane pour l'extrapolation en suivant la Loi de Haber pour l'ensemble des temps d'exposition (valeur n déterminée à partir des études sur le triméthoxysilane pour lequel une étude de toxicité aiguë est disponible pour deux temps d'exposition).

Valeurs des CL<sub>01</sub> et les CL<sub>05</sub> obtenues avec les données de mortalité sur le silicate de méthyle (1982) et la valeur n déterminée dans l'étude sur le triméthoxysilane (1988) avec les deux temps d'exposition ( $Y = -14,29 + 3,495 \times \log(C^{1,448}T)$ ):

Durée d'exposition (min)	CL <sub>01</sub> (ppm)	CL <sub>05</sub> (ppm)
1	1351,0	1642,0
10	275,4	334,8
20	170,7	207,4
30	129,0	156,8
60	79,9	97,1
120	49,5	60,2
240	30,7	37,3
480	19,0	23,1

## 7.2 ANALYSE DES EFFETS NON LÉTAUX

### 8.2.1 Synthèse des effets non létaux 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 létaux chez l'animal

Etude sur le silicate de méthyle

Durée d'exposition (type d'exposition)	Concentration d'exposition	Nombre d'animaux, sexe, espèce	Effets non létaux	Cotation klimisch et références
240 min (nez seul)	31 ppm	10M Rats	Atteinte du poumon partielle ou totale	K2, Dow Corning Corp (1982)

Etudes sur le triméthoxysilane

Durée d'exposition (type d'exposition)	Concentration d'exposition	Nombre d'animaux, sexe, espèce	Effets non létaux	Cotation klimisch et références
60 min (corps entier)	68 ppm	5M/5F Rats	Lésions vasculaires et inflammatoires d'intensité faible à modérée	K1, Nachreiner et Dodd (1988a)
240 min (corps entier)	19 ppm	5M/5F Rats	Présence de cellules inflammatoires et/ou dégénération modérée des cellules épithéliales bronchiques	K1, Nachreiner et Dodd (1988a)
240 min (nez seul)	17 ppm	10M Rats	Dyspnée, respiration difficile, perte de poids	K2, Dow Corning Corp (1982)

Dans les études de toxicité létale, aucune mortalité n'a été observée chez les rats exposés à 31 ppm de silicate de méthyle pendant 4h (Dow Corning Corp 1992). Ces animaux ne présentent pas de signes cliniques, ni de perte de poids, mais ils ont tous une atteinte des poumons partielle ou totale. Quelques animaux (6/10) exposés à 68 ppm de triméthoxysilane pendant 1h présentent des lésions vasculaires et inflammatoires d'intensité faible à modérée. Quelques animaux exposés à 19 ppm de triméthoxysilane pendant 4h présentent des cellules inflammatoires et/ou une dégénération modérée des cellules épithéliales bronchiques. Ces couples « temps / exposition » n'induisent pas de mortalité (Nachreiner et Dodd 1988).

Dans l'étude de 1982 sur le triméthoxysilane, des dyspnées ou une respiration difficile ainsi que des pertes de poids ont été observées chez les animaux exposés à des concentrations non létales.

## **8. DETERMINATION DES SEUILS DE TOXICITE AIGUË**

### **8.1 CHOIX DES FACTEURS D'EXTRAPOLATION**

Toutes les études de toxicité aiguë par inhalation pertinentes sur le silicate de méthyle ou le triméthoxysilane ont été réalisées chez le rat et montrent des signes de toxicité locale tels qu'une irritation des voies respiratoires, une toux, des difficultés respiratoires ou une diminution de la fréquence respiratoire. Une atteinte des poumons est mise en évidence lors des autopsies. D'autres signes cliniques suggèrent une toxicité systémique : ataxie, décoloration du foie. Le rapport du NRC (2012) indique que le mécanisme d'action du triméthoxysilane comme simple irritant n'est pas évident. Le mécanisme d'action n'étant pas encore clairement établi, il est proposé de considérer un mécanisme d'action par atteinte systémique (pire cas).

Aucune étude pertinente de toxicité aiguë n'a été identifiée chez une autre espèce que le rat.

Compte-tenu de ces résultats, il est proposé d'utiliser un facteur de sécurité inter-espèce de 3.

Afin de prendre en compte les variations au sein de la population humaine, il est décidé d'appliquer un facteur de sécurité intra-espèce de 3, excepté pour les seuils des effets létaux où un facteur de sécurité intra-espèce de 1 est retenu en cohérence avec la méthodologie ACUTEX (2006).

**En résumé, un facteur inter-espèce de 3 et un facteur intra-espèce de 1 sont utilisés pour les SPEL et SELS. Pour les SEI et SER, un facteur inter-espèce de 3 (effets systémiques) et un facteur intra-espèce de 3 sont appliqués.**

### **8.2 SEUILS DES EFFETS LETAUX CHEZ L'HOMME**

Les valeurs de toxicité aiguë du silicate de méthyle sont calculées à partir des résultats de l'étude sur le silicate de méthyle (Dow Corning Corp 1982) en utilisant la valeur n de 1,448 du triméthoxysilane pour l'extrapolation en suivant la Loi de Haber (valeur n déterminée à partir des



études sur le triméthoxysilane sur lequel une étude de toxicité aiguë est disponible pour deux temps d'exposition).

Comme expliqué au paragraphe 9.1, un facteur de sécurité inter-espèce de 3 et un facteur intra-espèce de 1 sont appliqués pour extrapoler les données animales à l'homme.

Il est donc proposé de retenir les seuils des effets létaux suivants pour le silicate de méthyle :

TEMPS (min)	Seuils des effets létaux significatifs (SELS)	
	mg/m <sup>3</sup>	ppm
1	3465	547
10	706	112
20	438	69
30	331	52
60	205	32
120	127	20
240	79	12
480	49	8

TEMPS (min)	Seuils des premiers effets létaux (SPEL)	
	mg/m <sup>3</sup>	ppm
1	2853	451
10	582	92
20	360	57
30	272	43
60	169	27
120	104	17
240	65	10
480	32	5

### 8.3 SEUILS DES EFFETS IRREVERSIBLES

Une atteinte partielle ou totale des poumons a été observée chez les animaux exposés à 31 ppm de silicate de méthyle pendant 4 heures. Sur la base des informations disponibles, il n'est pas possible de conclure sur la réversibilité de ces effets.

De sévères effets locaux irréversibles (bronchiolite nécrotique) ont été observés uniquement à des concentrations létales de triméthoxysilane (à partir de 155 ppm ou 39 ppm après 1h et 4h d'exposition, respectivement).

Ainsi, la détermination des seuils des effets irréversibles (SEI) n'a pas été possible à la vue des données disponibles.

Les valeurs seuils des 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 des effets irréversibles en appliquant un facteur 9 (considérant un effet systémique, prise en compte de variabilité intra et inter-espèce) au tiers de la CL01.

Il est donc proposé de retenir les seuils des effets irréversibles suivants en cas d'émission accidentelle du silicate de méthyle :

TEMPS (min)	Seuils des effets irréversibles calculatoires (SEI <sub>C</sub> )	
	mg/m <sup>3</sup>	ppm
1	317	50
10	65	10
20	40	6,3
30	30	4,8
60	19	3,0
120	12	1,8
240	7,2	1,1
480	4,5	0,7

## 8.4 SEUILS DES EFFETS REVERSIBLES

Comme indiqué précédemment, les animaux exposés à 31 ppm de silicate de méthyle pendant 4 heures (concentration non létale) présentent une atteinte partielle ou totale des poumons mais la réversibilité de cette atteinte n'est pas connue.

Aux concentrations non létales, des signes de détresse respiratoire, d'irritation respiratoire, de lésions vasculaires et inflammation, ainsi que des diminutions de gain de poids ou pertes de poids ont été observés chez les animaux exposés au triméthoxysilane.

Des effets réversibles ont été observés dans l'étude de 1982 où les rats exposés à 17 ppm de triméthoxysilane pendant 4h présentaient des signes de dyspnée et une diminution de gain de poids. Il n'y a pas de détails sur le degré de réversibilité.

Sur la base des données disponibles sur le triméthoxysilane, les seuils des effets réversibles sont déterminés à partir de la plus faible dose pour laquelle des effets réversibles sont observés.

Quel que soit le point de départ retenu (17 ppm/240 min, 68 ppm/60 min), les valeurs obtenues sont supérieures aux valeurs seuils des effets irréversibles.

En conclusion, aucun seuil des effets réversibles en cas d'émission accidentelle du silicate de méthyle n'est proposé.

## 8.5 SEUIL DE PERCEPTION

Le silicate de méthyle a une odeur d'ester mais aucun seuil de perception n'a été déterminé (NRC 2012).

## 9. CONCLUSION

- **Seuils des effets létaux significatifs**

TEMPS (min)	SELS	
	mg/m <sup>3</sup>	ppm
1	3465	547
10	706	112
20	438	69
30	331	52
60	205	32
120	127	20
240	79	12
480	49	8

- **Seuils des premiers effets létaux**

TEMPS (min)	SPEL	
	mg/m <sup>3</sup>	ppm
1	2853	451
10	582	92
20	360	57
30	272	43
60	169	27
120	104	17
240	65	10
480	32	5

- **Seuils des effets irréversibles**

TEMPS (min)	SEI <sub>c</sub>	
	mg/m <sup>3</sup>	ppm
1	317	50
10	65	10
20	40	6,3
30	30	4,8
60	19	3,0
120	12	1,8
240	7,2	1,1
480	4,5	0,7

- **Seuils des effets réversibles**

Pas de valeurs proposées sur la base des données disponibles.

- **Seuil de perception**

Le silicate de méthyle a une odeur d'ester mais aucun seuil de perception n'a été déterminé (NRC 2012).

## 10. REFERENCES

- **ACUTEX** (2006) - Methodology to develop AETLs. Acute Exposure Project, European Commission.
- **AIHA** (2022). Emergency Response Planning Guideline Values (ERPGs). [AIHA Guideline Foundation PowerPoint Template \(aiha-assets.sfo2.digitaloceanspaces.com\)](#)
- **Dow Corning Corp** (1982). The acute vapor inhalation toxicity and comparison of triméthoxysilane and tetraméthoxysilane with rats. April 14, 1982.
- **ECHA**. REACH registration dossier n° 01-2119957658-18-0000 (consulté le 12 juin 2024) [[Tetramethyl orthosilicate 100.010.598 | 0332640d-6f9e-456d-b467-0e7dfc55fc07 - ECHA CHEM \(europa.eu\)](#)].
- **ECHA**. REACH registration dossier n° 01-2119439360-46-0000 (consulté le 10 octobre 2024) [[Triméthoxysilane 100.017.853 | 96525686-9ac0-4040-9973-7672397e96fb - ECHA CHEM \(europa.eu\)](#)].
- **INERIS** (2007) Méthodologie de détermination des valeurs seuils de toxicité aiguë françaises en cas d'émission accidentelle de substances chimiques dans l'atmosphère. Rapport d'étude 19/12/2007 N°DRC-07-82347-07520A.
- **Klimisch HJ, Andreae M, Tillmann U.** 1997. A systematic approach for evaluating the quality of experimental toxicological and ecotoxicological data. *Regulat Toxicol Pharmacol* 25:1-5.
- **Lee J-S** (2016). Tri- and Tetraméthoxysilanes. Texas Commission on Environmental Quality (TCEQ). 15 January 2016. [Development Support Document](#)
- **NRC** (2012). Acute Exposure Guideline Levels (AEGLs) for selected airborne chemicals: Volume 13. [1,2,3-Trimethylbenzenes Final AEGL \(epa.gov\)](#)
- **RIVM** (2023). Interventiewaarden voor incidentbestrijding: interventiewaarden, stofdocumenten en handleiding. *Rijksinstituut voor Volksgezondheid en Milieu*. [Handleiding & Stofdocumenten Interventiewaarden 2023](#)
- **Smith HF, Carpenter CP, Weil CS and Pozzani UC.** 1969. Range-Finding Toxicity Data: List VII. *Am Ind Hyg Assoc J* 30: 470.

## 11. LISTE DES ANNEXES

Repère	Désignation	Nombre de pages
Annexe 1	Critères pour la cotation de Klimisch (1997)	1
Annexe 2	Résultats obtenus en sortie du logiciel Probit standard (Etude Dow Corning Corp 1982 sur le silicate de méthyle)	5
Annexe 3	Résultats obtenus en sortie du logiciel Probit standard (Etude Dow Corning Corp 1982 sur le triméthoxysilane)	5
Annexe 4	Résultats obtenus en sortie du logiciel Probit standard (Etude de Nachreiner et Dodd 1988 avec 2 temps d'exposition)	5
Annexe 5	Résultats obtenus en sortie du logiciel Probit standard (Etude de Nachreiner et Dodd 1988 avec 4h d'exposition)	5

**Annexe 1**  
**Critères pour la cotation de Klimisch (1997)**

<b>Cotation</b>	<b>Catégorie de validité</b>
<b>1</b>	<b>Valide sans restriction</b>
- 1a	- Étude 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.
<b>2</b>	<b>Valide avec restriction</b>
- 2a	- Étude standardisée sans documentation détaillée
- 2b	- Étude 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	- Étude 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
<b>3</b>	<b>Non valide</b>
- 3a	- Document insuffisant pour l'évaluation
- 3b	- Déficiences méthodologiques significatives
- 3c	- Protocole inconcevable
<b>4</b>	<b>Non évaluable</b>
- 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

## Toxicologie expérimentale - modèle probit : $\alpha + \beta \times$ $\log(C) \sim N(0;1)$

Substance : tetramethyl silicate CAS 681-84-5

Espèce : rat

Référence de l'étude : Dow 1982

Durée d'exposition expérimentale (minutes) : 240

### Données

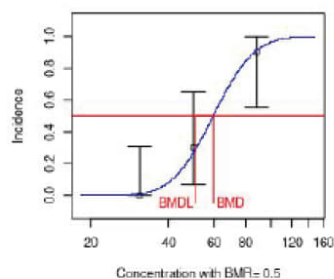
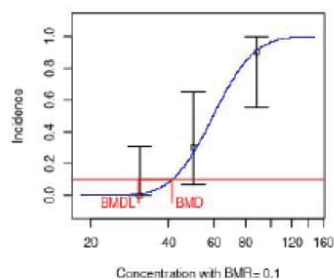
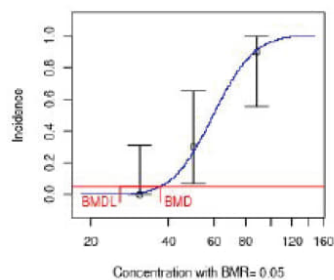
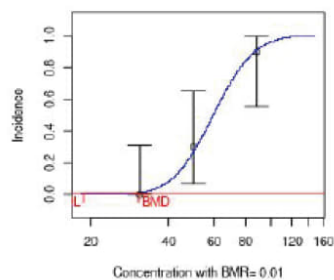
#	Concentration	Sujets	Incidence
1	31	10	0
2	50	10	3
3	88	10	9

### Convergence de l'estimation des paramètres = convergé

#### Estimation des paramètres:

Paramètre	Estimation	Limite inf. IC	Limite sup. IC
slope ( $\beta$ )	3.495	2.025	5.447

Paramètre	Estimation	Limite inf. IC	Limite sup. IC
intercept ( $\alpha$ )	-14.29	-22.25	-8.316



## Ajustement du modèle :

Maximum du log-vraisemblance = -9.505

#	Résidus standardisés
1	-0.334
2	0.23



#	Résidus standardisés
3	-0.139

Test du  $\chi^2 = 0.1837$

Qualité de l'ajustement = 0.6682

## Calcul de la Benchmark Dose (Indice de confiance = 0,95) :

Benchmark Response	BMD	BMDL
0.01	30.68	18.81
0.05	37.29	25.98
0.1	41.37	30.71
0.5	59.7	51.1

## Extrapolation de la Benchmark Dose (Indice de confiance = 0,95) :

*Ces résultats ont été obtenus en considérant la constante  $C^{\text{DT}}$ , avec  $n=3$  pour les durées inférieures aux données et  $n=1$  pour les durées supérieures aux données.*

Benchmark Response	Durée	BMD	BMDL
0.01	1	190.7	116.9
0.01	10	88.5	54.25
0.01	20	70.24	43.06

Benchmark Response	Durée	BMD	BMDL
0.01	30	61.36	37.61
0.01	60	48.7	29.85
0.01	120	38.66	23.69
0.01	240	30.68	18.81
0.01	480	15.34	9.403
0.05	1	231.7	161.4
0.05	10	107.6	74.93
0.05	20	85.37	59.47
0.05	30	74.57	51.95
0.05	60	59.19	41.23
0.05	120	46.98	32.73
0.05	240	37.29	25.98
0.05	480	18.64	12.99
0.1	1	257.1	190.8
0.1	10	119.3	88.58
0.1	20	94.72	70.3
0.1	30	82.74	61.42

Benchmark Response	Durée	BMD	BMDL
0.1	60	65.67	48.75
0.1	120	52.13	38.69
0.1	240	41.37	30.71
0.1	480	20.69	15.35
0.5	1	371	317.6
0.5	10	172.2	147.4
0.5	20	136.7	117
0.5	30	119.4	102.2
0.5	60	94.77	81.12
0.5	120	75.22	64.38
0.5	240	59.7	51.1
0.5	480	29.85	25.55

## Toxicologie expérimentale - modèle probit : $\alpha + \beta \times$ $\log(C) \sim N(0;1)$

Substance : Triméthoxysilane

Espèce : rat

Référence de l'étude : Dow Corning Corp 1982

Durée d'exposition expérimentale (minutes) : 240

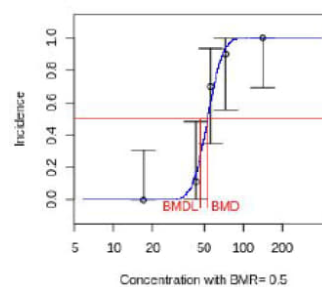
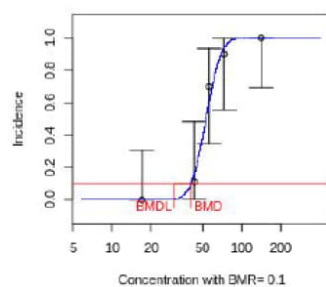
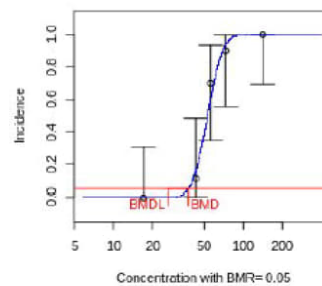
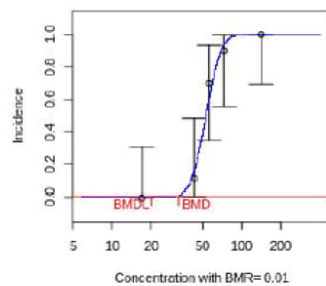
### Données

#	Concentration	Sujets	Incidence
1	17	10	0
2	43	9	1
3	56	10	7
4	73	10	9
5	141	10	10

**Convergence de l'estimation des  
paramètres = convergé**

**Estimation des paramètres:**

Paramètre	Estimation	Limite inf. IC	Limite sup. IC
slope ( $\beta$ )	4.778	2.561	7.423
intercept ( $\alpha$ )	-18.97	-29.57	-10.06



## Ajustement du modèle :

Maximum du log-vraisemblance = -12.88

#	Résidus standardisés
---	----------------------

1	-0.000526
2	-0.392
3	0.623
4	-0.481
5	0.00383

Test du  $\chi^2 = 0.7722$

Qualité de l'ajustement = 0.8561

### Calcul de la Benchmark Dose (Indice de confiance = 0,95) :

Benchmark Response	BMD	BMDL
0.01	32.57	20.25
0.05	37.56	26.27
0.1	40.53	30.13
0.5	53	47.06

### Extrapolation de la Benchmark Dose (Indice de confiance = 0,95) :

*Ces résultats ont été obtenus en considérant la constante  $C^dT$ , avec  $n=3$  pour les durées inférieures aux données et  $n=1$  pour les durées supérieures aux données.*

Benchmark Response	Durée	BMD	BMDL
--------------------	-------	-----	------

0.01	1	202.4	125.9
0.01	10	93.95	58.42
0.01	20	74.57	46.37
0.01	30	65.14	40.51
0.01	60	51.7	32.15
0.01	120	41.04	25.52
0.01	240	32.57	20.25
0.01	480	16.29	10.13
0.05	1	233.4	163.3
0.05	10	108.4	75.79
0.05	20	86	60.15
0.05	30	75.13	52.55
0.05	60	59.63	41.71
0.05	120	47.33	33.1
0.05	240	37.56	26.27
0.05	480	18.78	13.14
0.1	1	251.9	187.2
0.1	10	116.9	86.91

0.1	20	92.8	68.98
0.1	30	81.07	60.26
0.1	60	64.34	47.83
0.1	120	51.07	37.96
0.1	240	40.53	30.13
0.1	480	20.27	15.06
0.5	1	329.4	292.4
0.5	10	152.9	135.7
0.5	20	121.3	107.7
0.5	30	106	94.12
0.5	60	84.14	74.7
0.5	120	66.78	59.29
0.5	240	53	47.06
0.5	480	26.5	23.53



Annexe 4  
Résultats obtenus en sortie du logiciel Probit standard  
(Etude de Nachreiner et Dodd 1988 avec deux temps d'exposition)

## Toxicologie expérimentale - modèle probit : $\alpha + \beta \times \log(C^n T) \sim N(0;1)$

Substance : Triméthylmethoxysilane

Espèce : Rat

Référence de l'étude : Union carbide 1988

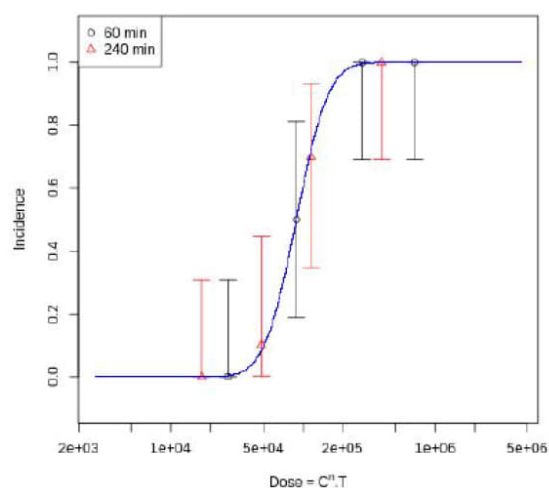
### Données

#	Concentration	Sujets	Incidence	Durée
1	68	10	0	60
2	155	10	5	60
3	342	10	10	60
4	643	10	10	60
5	19	10	0	240
6	39	10	1	240
7	71	10	7	240
8	166	10	10	240

## Convergence de l'estimation des paramètres = convergé

### Estimation des paramètres:

Paramètre	Estimation	Limite inf. IC	Limite sup. IC
n	1.448	1.14	2.022
slope ( $\beta$ )	2.273	1.316	3.677
intercept ( $\alpha$ )	-25.9	-40.54	-16.44



### Ajustement du modèle :

Maximum du log-vraisemblance = -16.4

#	Résidus standardisés
1	-0.185
2	-0.0122
3	0.213
4	0.00372
5	-0.0296
6	0.196
7	-0.149
8	0.06

Test du  $X^2$  = 0.1448

Qualité de l'ajustement = 0.9999

## Calcul de la Benchmark Dose (Indice de confiance = 0,95) :

Benchmark Response	Durée d'exposition expérimentale	BMD	BMDL
0.01	1	1290	420.9
0.05	1	1587	547.5
0.1	1	1773	628.1
0.5	1	2616	1002
0.01	10	263.1	129.8

Benchmark Response	Durée d'exposition expérimentale	BMD	BMDL
0.05	10	323.6	171.2
0.1	10	361.4	197.7
0.5	10	533.4	318.3
0.01	20	163	89.87
0.05	20	200.5	119.6
0.1	20	223.9	138.6
0.5	20	330.5	224.5
0.01	30	123.2	72.03
0.05	30	151.5	96.42
0.1	30	169.2	112.1
0.5	30	249.8	182.7
0.01	60	76.34	48.42
0.05	60	93.9	65.59
0.1	60	104.9	76.78
0.5	60	154.8	126.9
0.01	120	47.3	31.3
0.05	120	58.18	42.72

Benchmark Response	Durée d'exposition expérimentale	BMD	BMDL
0.1	120	64.97	50.26
0.5	120	95.9	84.18
0.01	240	29.31	19.19
0.05	240	36.05	26.01
0.1	240	40.25	30.45
0.5	240	59.42	50.1
0.01	480	18.16	11.23
0.05	480	22.34	15
0.1	480	24.94	17.41
0.5	480	36.81	28.01

## Toxicologie expérimentale - modèle probit : $\alpha + \beta \times$ $\log(C) \sim N(0;1)$

Substance : Triméthoxysilane (2487-90-3)

Espèce : rat

Référence de l'étude : Union Carbide 1988

Durée d'exposition expérimentale (minutes) : 240

### Données

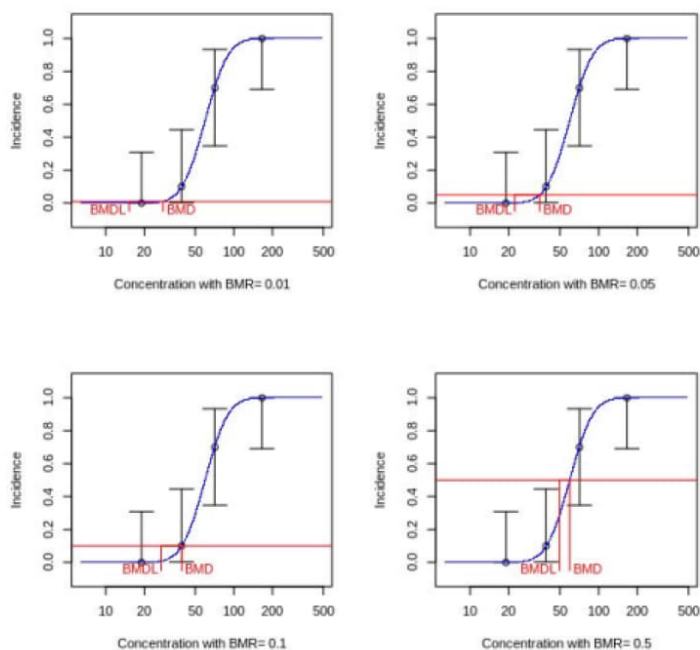
#	Concentration	Sujets	Incidence
1	19	10	0
2	39	10	1
3	71	10	7
4	166	10	10

**Convergence de l'estimation des  
paramètres = convergé**

**Estimation des paramètres:**

Paramètre	Estimation	Limite inf. IC	Limite sup. IC
-----------	------------	----------------	----------------

slope ( $\beta$ )	3.066	1.722	5.036
intercept ( $\alpha$ )	-12.53	-20.58	-7.063



## Ajustement du modèle :

Maximum du log-vraisemblance = -9.371

#	Résidus standardisés
1	-0.0479
2	0.0322

#	Résidus standardisés
3	-0.0329
4	0.0916

Test du  $\chi^2 = 0.0128$

Qualité de l'ajustement = 0.9936

## Calcul de la Benchmark Dose (Indice de confiance = 0,95) :

Benchmark Response	BMD	BMDL
0.01	27.9	15.22
0.05	34.84	22.25
0.1	39.22	27.1
0.5	59.57	49.69

## Extrapolation de la Benchmark Dose (Indice de confiance = 0,95) :

Ces résultats ont été obtenus en considérant la constante  $C^0T$ , avec  $n=3$  pour les durées inférieures aux données et  $n=1$  pour les durées supérieures aux données.

Benchmark Response	Durée	BMD	BMDL
0.01	1	173.4	94.56
0.01	10	80.47	43.89



Benchmark Response	Durée	BMD	BMDL
0.01	20	63.87	34.83
0.01	30	55.79	30.43
0.01	60	44.28	24.15
0.01	120	35.15	19.17
0.01	240	27.9	15.22
0.01	480	13.95	7.608
0.05	1	216.5	138.3
0.05	10	100.5	64.17
0.05	20	79.76	50.93
0.05	30	69.68	44.49
0.05	60	55.3	35.32
0.05	120	43.89	28.03
0.05	240	34.84	22.25
0.05	480	17.42	11.12
0.1	1	243.7	168.4
0.1	10	113.1	78.17
0.1	20	89.79	62.04

Benchmark Response	Durée	BMD	BMDL
0.1	30	78.44	54.2
0.1	60	62.26	43.02
0.1	120	49.42	34.14
0.1	240	39.22	27.1
0.1	480	19.61	13.55
0.5	1	370.2	308.8
0.5	10	171.8	143.3
0.5	20	136.4	113.8
0.5	30	119.1	99.37
0.5	60	94.56	78.87
0.5	120	75.06	62.6
0.5	240	59.57	49.69
0.5	480	29.79	24.84

