



(ID Modèle = 454913)

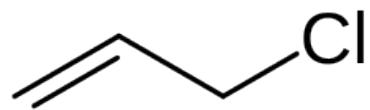
Ineris - **230566** - 2842504 - v1.0

02/02/2026

ADDENDUM au rapport de valeurs seuils de toxicité aiguë françaises (VSTAf) du chlorure d'allyle mis en ligne en janvier 2021

Détermination des seuils des effets irréversibles

N°CAS 107-05-1



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 Stéphanie

Approbation : MORIN ANNE - le 02/02/2026

Liste des personnes ayant participé à l'étude : -

Table des matières

1	RESUME	5
2	OBJET DE L'ADDENDUM	6
3	CLASSIFICATIONS.....	7
4	VALEURS OFFICIELLES EXISTANTES	7
5	DONNEES DE TOXICITE CHEZ L'HOMME.....	8
6	DONNEES DE TOXICITE CHEZ L'ANIMAL	8
7	DETERMINATION DES SEUILS DES EFFETS IRREVERSIBLES.....	9
7.1	Choix des facteurs d'extrapolation.....	9
7.2	Choix de l'étude / de la méthode	9
7.3	Détermination des seuils d'effets irréversibles	10
8	CONCLUSION.....	11
9	REFERENCES	13
10	ANNEXES	14

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 sollicité l'Ineris afin de proposer des "seuils des effets irréversibles" (SEI) pour le chlorure d'allyle.

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

Institut national de l'environnement industriel et des risques, Addendum au rapport de valeurs seuils de toxicité aiguë françaises (VSTAF) du chlorure d'allyle mis en ligne en janvier 2021, Verneuil-en-Halatte : Ineris - **230566** - v1.002/02/2026.

Mots-clés :

Valeurs seuil de toxicité aiguë françaises ; VSTAF ; chlorure d'allyle ; CAS 107-05-1

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 du processus de détermination du seuil au sein du groupe d'experts toxicologues pilotés par l'Ineris :

Date de la revue bibliographique	Septembre 2025
Soumission de la version projet aux experts par voie électronique	18 novembre 2025
Examen(s) par les experts	4 décembre 2025
Soumission de la version finale aux experts par voie électronique (si pertinent)	15 décembre 2025
Rapport amendé et finalisé	2 janvier 2026

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.

Un rapport de valeurs seuils de toxicité aiguë françaises pour le chlorure d'allyle a été publié en janvier 2021 (Ineris, 2021) et ne propose pas de valeur seuil pour les effets irréversibles. La DGPR a sollicité l'Ineris, le 15/11/2024, afin de proposer des seuils des effets irréversibles pour le chlorure d'allyle. L'objet du présent rapport est la présentation de seuils des effets irréversibles (SEI) tels que définis après examen 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 des effets irréversibles

TEMPS (min)	SEI	
	mg.m ⁻³	ppm
1*	1 928	616
10	895	286
20	710	227
30	620	198
60	492	157
120	391	125
240	310	99
480	203	65

Les valeurs seuils des effets létaux significatifs (SELS), des seuils des premiers effets létaux (SPEL), des seuils des effets réversibles (SER) et du seuil de perception (SP) du rapport de valeurs seuils de toxicité aiguë françaises du chlorure d'allyle publié en janvier 2021 restent inchangées (cf. annexe 3). Ces valeurs sont cohérentes avec les SEI nouvellement déterminés.

* D'un point de vue toxicologique, il n'est pas pertinent de déterminer de valeur seuil pour un effet donné (letal, irreversible ou reversible) 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.

2 OBJET DE L'ADDENDUM

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 valeurs seuils de toxicité aiguë françaises sont rappelées dans 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 » (Ineris, 2007) consultable sur le Portail Substances Chimiques de l'Ineris (<https://substances.ineris.fr/toxicologie>) ainsi que dans le rapport en annexe 3.

La toxicité en situation accidentelle du chlorure d'allyle a fait l'objet d'un examen (rapport VSTAF publié en 2021). Les seuils existants sont rappelés ci-dessous :

Durée (min)	1	10	20	30	60	120	240	480
SELS (ppm)	2 196	1 019	809	707	561	445	353	232
SPEL (ppm)	1 704	791	628	548	435	345	274	180
SEI (ppm)	Non déterminé							
SER (ppm)	231	107	85	74	59	47	37	24
SP (ppm)	3							

Ces valeurs seuils des effets létaux significatifs (SELS), des seuils des premiers effets létaux (SPEL), des seuils des effets réversibles (SER) et du seuil de perception (SP) du rapport VSTAF du chlorure d'allyle, publié en janvier 2021 et disponibles en annexe 3, restent inchangées.

Le présent addendum a pour objet de proposer des SEI pour le chlorure d'allyle. Il complète le rapport de 2021 sans le remplacer.

3 CLASSIFICATIONS

La classification harmonisée reste inchangée par rapport au rapport de 2021 (cf. annexe 3).

En complément cette classification, il convient de noter l'existence d'une classification issue du dossier d'enregistrement REACH (consulté en octobre 2025)¹ :

Classe et catégorie de danger	Mention de danger
Flam. Liq. 2	H225 : Liquide et vapeurs très inflammables
Acute Tox. 3	H301 : Toxique en cas d'ingestion
Acute Tox. 3	H311 : Toxique par contact cutané
Acute Tox. 3	H331 : Toxique par inhalation
Skin Irrit. 2	H315 : Provoque une irritation cutanée
Eye Irrit. 2	H319 : Provoque une sévère irritation des yeux
STOT SE 3	H335 : Peut irriter les voies respiratoires
Muta. 2	H341 : Susceptible d'induire des anomalies génétiques
Carc. 2	H351 : Susceptible de provoquer le cancer
STOT RE 1	H372 : Risque avéré d'effets graves pour les organes à la suite d'expositions répétées ou d'une exposition prolongée (système nerveux, foie et rein)
Aquatic Acute 1	H400 : Très toxique pour les organismes aquatiques

4 VALEURS OFFICIELLES EXISTANTES

Les VSTAF, AEGL, ERPG et IDLH, demeurent inchangées par rapport au rapport de 2021 (cf. annexe 3).

En complément de ces valeurs, il convient de noter l'existence de valeurs seuils définies par l'Institut National Néerlandais de la santé publique et de l'environnement (RIVM)². Le 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.

¹https://chem.echa.europa.eu/100.003.144/dossier-view/80d316ae-9add-4029-a547-d97511c3ad26/72db39d6-7aa4-3c3d-a35d-f4fd296c160a_d8721637-2fb9-4254-a34c-efe57333820f?searchText=107-05-1

² Rijksinstituut voor Volksgezondheid en Milieu (RIVM), <https://rvs.rivm.nl/onderwerpen/normen/rampen-en-incidenten/interventiewaarden>

Pour le chlorure d'allyle, les valeurs LBW/AGW/VRW (RIVM, 2010) sont les suivantes :

Durée (min)	10	30	60	120	240	480
VRW (ppm)	2,8	2,8	2,8	2,8	2,8	2,8
AGW (ppm)	2 100	340	110	33	11	3,3
LBW (ppm)	6 300	1 000	320	100	32	10

5 DONNEES DE TOXICITE CHEZ L'HOMME

Par rapport aux données rapportées dans le rapport de janvier 2021, aucune information supplémentaire sur la toxicité chez l'homme pertinente n'a été trouvée dans les bases de données bibliographiques et toxicologiques (OMS, IARC, US EPA, etc.).

6 DONNEES DE TOXICITE CHEZ L'ANIMAL

Par rapport aux études rapportées dans le rapport de janvier 2021 (non détaillées ici), une étude supplémentaire a été retrouvée dans les bases de données bibliographiques et toxicologiques (OMS, IARC, US EPA, etc.).

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

- **ECHA, 2021 (Etude de 1983) - Cotation 4** (référence originale non disponible, non BPL, peu de détails sur les conditions expérimentales)
 - ✓ **Espèce étudiée** : rat blanc (sexe non précisé)
 - ✓ **Conditions expérimentales** : Les animaux ont été exposés en corps entier dans une chambre d'exposition de 800 litres. La méthode de génération des aérosols de chlorure d'allyle n'est pas précisée ni la granulométrie. L'analyse des concentrations a été réalisée par une méthode photocalorimétrique basée sur l'interaction du chlorure d'allyle et de la pyridine avec l'aniline provoquant la formation d'un colorant polyméthine-dianilide glutanon aldéhyde.
Les observations et analyses suivantes ont été réalisées sans plus de détails : la mesure du poids corporel et de la fréquence respiratoire, l'évaluation de la réponse aux stimuli, des tests neurocomportementaux (orientation et comportement de fouissement), des analyses sanguines (numération érythrocytaire et leucocytaire, taux d'hémoglobine, activité de la choline estérase sérique) et des analyses urinaires (diurèse quotidienne, taux de chlorure et de protéines).
✓ **Concentrations d'exposition** : 18,7 – 33,5 – 94,9 ppm
 - ✓ **Pureté de la substance** : non précisé
 - ✓ **Temps d'exposition** : 240 minutes
 - ✓ **Temps d'observation** : non précisée
 - ✓ **Sexe et nombre d'animaux par lot** : non précisé
 - ✓ **Lot témoin** : non
 - ✓ **Résultats** : Aucune information sur la mortalité n'est rapportée. Les examens hématologiques et urinaires n'ont montré aucune anomalie. En revanche, une augmentation dose-dépendante du réflexe de fouissement a été constatée, devenant statistiquement significative à la dose élevée ainsi qu'une augmentation de la choline estérase sérique pour les groupes à dose moyenne et élevée. Les fréquences respiratoires ont augmenté de manière dose-dépendante devenant statistiquement significatives pour le groupe exposé à la concentration la plus élevée.

7 DETERMINATION DES SEUILS DES EFFETS IRREVERSIBLES

7.1 Choix des facteurs d'extrapolation

Dans le rapport de valeurs seuils de toxicité aiguë publié en 2021, un mécanisme d'action systémique avec une atteinte rénale a été identifié et un facteur d'extrapolation de 3 a été utilisé pour extrapoler les effets létaux de l'animal à l'homme.

En effet, le rapport de valeurs seuils de toxicité aiguë mis en ligne en 2021 indique : « *Le mécanisme d'action toxique exact du chlorure d'allyle n'est pas entièrement connu à l'heure actuelle, mais il pourrait trouver son origine dans la formation de métabolites toxiques potentiellement néphrotoxiques (acide allylmercapturique notamment (de Rooij et al., 1996). Il présente également des propriétés irritantes. Le chlorure d'allyle, d'après les résultats expérimentaux provoque une atteinte pulmonaire (action locale), mais également une atteinte hépatique (Torkelson et al., 1959) et surtout rénale (Adams et al., 1940 ; Lu et al., 1982 ; Quast et al., 1982). La mortalité survenant suite à une exposition aiguë est largement attribuée à l'atteinte systémique (Quast et al., 1982). D'après les différents résultats expérimentaux, il est noté une différence de sensibilité entre les espèces : il semble que le cobaye soit plus sensible que le rat, jusqu'à un facteur 2 (Adams et al., 1940 ; Lu et al., 1982). L'étude de Quast et al., 1982 a pu mettre en évidence une différence de sensibilité entre les rats mâles et les rats femelles, qui n'a pas été observée dans les autres études. Ainsi, les résultats chez les mâles et les femelles ont été utilisés pour le calcul des concentrations létales. En résumé, pour les effets létaux, compte-tenu du mécanisme d'action systémique avec une forte atteinte rénale, il est nécessaire d'utiliser un facteur d'incertitude de 3, pour prendre en compte la variabilité inter-espèce ».*

Aucune nouvelle donnée n'a été identifiée justifiant de remettre en cause cette hypothèse.

Par ailleurs, un facteur intra-espèce de 3 est appliqué pour tenir compte de la variabilité au sein de la population humaine, tel que recommandé dans la méthodologie développée dans le projet ACUTEX (ACUTEX, 2006).

7.2 Choix de l'étude / de la méthode

Le rapport de valeurs seuils de toxicité aiguë mis en ligne en 2021 indique que les données de la littérature ne sont pas suffisantes pour déterminer des seuils des effets irréversibles pour le chlorure d'allyle : « *Certains auteurs rapportent des nécroses focales de l'épithélium au niveau des glomérules rénaux chez les rongeurs (rat, cobaye, souris), chez les lagomorphes (lapins) et chez le chat (Lu et al., 1982). D'autres auteurs ont pu mettre en évidence une atteinte rénale sévère, et, dans une moindre mesure, hépatique et nerveuse (Adams et al., 1940). Malgré ces observations anatomo-pathologiques, il n'a pas été possible de déterminer un POD pour les seuils d'effets irréversibles. Toutefois, l'apparition de ces effets semble être une conséquence de l'exposition aiguë au chlorure d'allyle, et ce plutôt pour des expositions longues à de faibles concentrations (Adams et al., 1940). Aucun seuil des effets irréversibles n'a pu être déterminé ».*

En effet, l'interprétation des nécroses focales observées chez les rongeurs dans l'étude de Lu et al., 1982 est limitée. Les concentrations d'exposition ne sont pas connues, et l'issue (mortalité ou survie) des animaux affectés n'est pas documentée. De même, l'atteinte rénale sévère dans l'étude d'Adams et al., 1940 ne peut être exploitée dans la mesure où tous les animaux sont morts.

Dans la nouvelle étude identifiée (ECHA, 2021 ; étude de 1983) et rapportée ci-dessus, aucun effet irréversible n'est rapporté. Par ailleurs, cette étude est également insuffisante pour l'évaluation car cotée 4 selon les critères de classification de Klimisch. Cette étude ne peut donc pas être utilisée pour déterminer un seuil des effets irréversibles.

La méthode calculatoire de la méthodologie française, qui consiste à appliquer un facteur 9 (considérant un effet systémique) au tiers de la CL1%, est jugée ici non pertinente au regard des données disponibles pour des effets non létaux chez le rat dans l'étude de Quast et al., 1982 (seuils des effets irréversibles calculatoires inférieurs aux seuils des effets réversibles).

Ainsi, un autre calcul a été réalisé pour la détermination des effets irréversibles, s'appuyant sur la dose la plus forte ($C \times t$) n'induisant pas d'effet létal et pour laquelle des effets ont été observés dans l'étude de Quast et al., 1982 (cf. tableau 1).

Tableau 1: Synthèse des effets non létaux (Ineris, 2021 ; Quast et al., 1982)

Espèce	Concentration (ppm)	Temps (min)	Effets
Rat	200 et 300	360	Légère irritation oculaire avec hyperhémies conjonctivales Atteintes rénales tubulaires réversibles (femelles)
	500 et 800	360	Irritation oculaire modérée avec hyperhémies conjonctivales Diarrhée, léthargie Atteintes rénales tubulaires réversibles (mâles et femelles)
Souris	500	360	Fermeture des paupières Atteintes rénales tubulaires réversibles (mâles)
	800	360	Fermeture des paupières Atteintes rénales tubulaires réversibles (mâles et femelles)

7.3 Détermination des seuils d'effets irréversibles

Un POD de 800 ppm (concentration analytique de 779,1 ppm) pour 360 minutes de l'étude de Quast et al., 1982 chez le rat, pour laquelle des effets réversibles (paupières fermées, hyperhémies conjonctivales, diarrhée, dégénérescence tubulaire et léthargies) ont été observés a été sélectionné pour la détermination des effets irréversibles.

Comme indiqué dans le paragraphe 7.1, un facteur d'incertitude inter-espèce de 3 est appliqué comme tenu du mécanisme d'action systémique et un facteur intra-espèce de 3 pour tenir compte de la variabilité au sein de la population humaine. 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 des effets irréversibles (SEI) suivants sont obtenus pour le chlorure d'allyle :

TEMPS (min)	SEI	
	mg.m ⁻³	ppm
1	1 928	616
10	895	286
20	710	227
30	620	198
60	492	157
120	391	125
240	310	99
480	203	65

8 CONCLUSION

Le présent addendum complète le rapport VSTAF du chlorure d'allyle publié en janvier 2021 en introduisant la détermination des seuils des effets irréversibles (SEI).

♦ Seuils des effets irréversibles

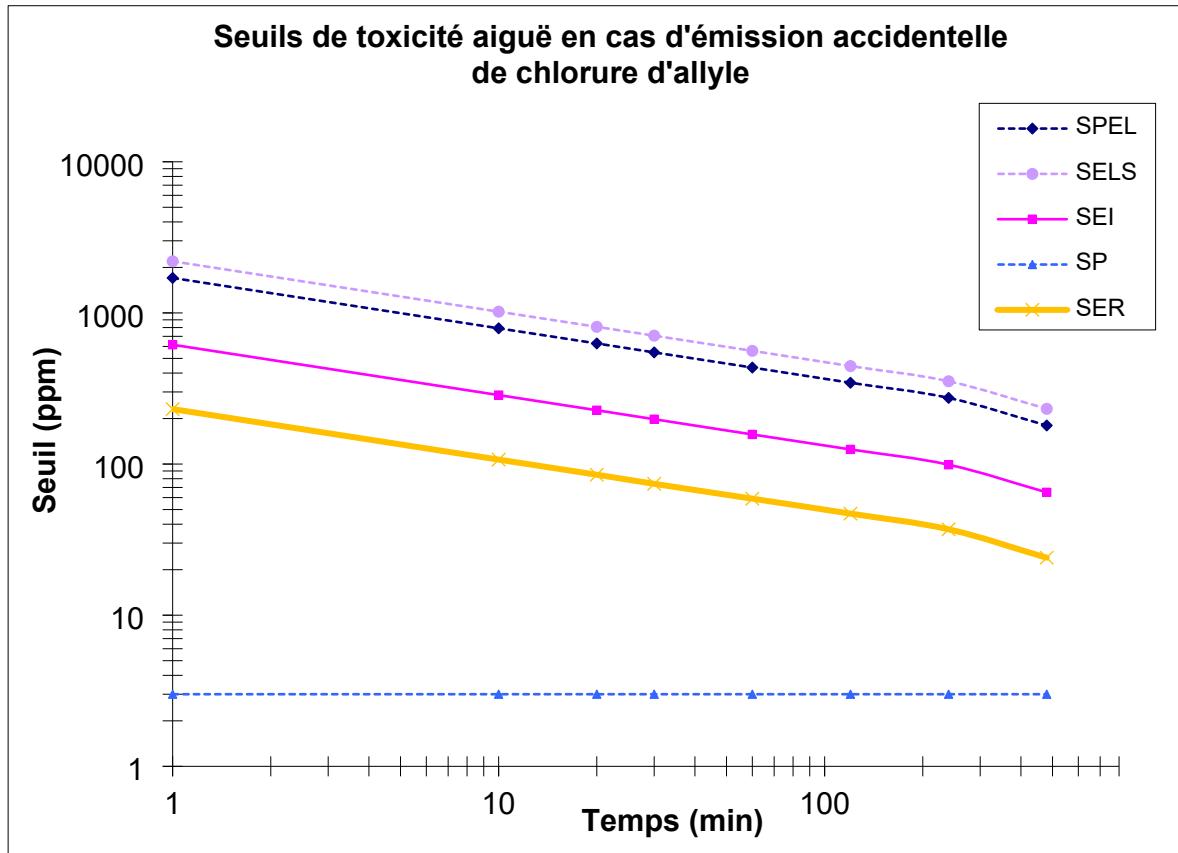
TEMPS (min)	SEI	
	mg.m ⁻³	ppm
1*	1 928	616
10	895	286
20	710	227
30	620	198
60	492	157
120	391	125
240	310	99
480	203	65

Les valeurs seuils des effets létaux significatifs (SELS), des seuils des premiers effets létaux (SPEL), des seuils des effets réversibles (SER) et du seuil de perception (SP) du rapport de valeurs seuils de toxicité aiguë françaises du chlorure d'allyle publié en janvier 2021 (cf. annexe 3) restent inchangées. Ces valeurs sont cohérentes avec les SEI nouvellement déterminés.

* D'un point de vue toxicologique, il n'est pas pertinent de déterminer de valeur seuil pour un effet donné (letal, irreversible ou reversible) 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



9 REFERENCES

- ACUTEX** (2006) - Methodology to develop AETLs. Acute Exposure Project. *European Commission*.
- Adams E.M., Spencer H.C. and Irish D.D.** (1940) - The acute vapor toxicity of allyl chloride. *J. Ind. Hyg. Toxicol.*, **22**, 2, 79-86.
- de Rooij B.M., Commandeur J.N., Groot E.J., Boogaard P.J. and Vermeulen N.P.** (1996) - Biotransformation of allyl chloride in the rat. Influence of inducers on the urinary metabolic profile. *Drug Metab Dispos*, **24**, 7, 765-772.
- ECHA** (2021) - REACH Registration Dossier of allyl chloride. *European Chemicals Agency*, <https://chem.echa.europa.eu/100.003.144/>.
- 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*.
- Ineris** (2021) - Seuils de Toxicité aiguë, Chlorure d'allyle. *Institut national de l'environnement industriel et des risques*.
- Lu B.Q., Dong S.W., Yu A.R., Xian Y.L., Geng T.B. and Chui T.** (1982) - Studies on the toxicity of allyl chloride. *Ecotoxicol Environ Saf*, **6**, 1, 19-27.
- Quast J.F., Henck J.W., Dittenber D.A. and McKenna M.J.** (1982) - Allyl chloride - Acute studies. Results of single 6-hour inhalation exposure studies in laboratory animals. Dow Chemical USA, Midland, Michigan 48640.
- Torkelson T.R., Wolf M.A., Oyen F. and Rowe V.K.** (1959) - Vapor toxicity of allyl chloride as determined on laboratory animals. *Am Ind Hyg Assoc J*, **20**, 3, 217-223.

10 ANNEXES

Repère	Désignation	Nombre de pages
Annexe 1	Critères pour la cotation de Klimisch (1997)	1
Annexe 2	Composition du groupe d'experts toxicologues de l'Ineris	1
Annexe 3	Seuils de Toxicité aiguë, Chlorure d'allyle, mis en ligne en janvier 2021	41

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 évaluabile
- 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
Composition du groupe d'experts toxicologues de l'Ineris

Nom	Prénom
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 3

Seuils de Toxicité aiguë, Chlorure d'allyle, mis en ligne en janvier 2021

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

**Seuils de Toxicité aiguë
Chlorure d'allyle**

Seuils de Toxicité aiguë

Chlorure d'allyle (N° CAS : 107-05-1)

PREAMBULE

Le présent rapport a été établi à partir du rapport projet INERIS référencé DRC-12-120260-03041A « Seuils de Toxicité aiguë pour le chlorure d'allyle (N° CAS : 107-05-1) » et amendé suite à son examen par le groupe d'experts toxicologues du Ministère de l'Ecologie, du Développement Durable, des Transports et du Logement.

Il a été examiné en séance du groupe de travail *les 12/05/2011, 20/12/2011 et 08/03/2012*. Ce dossier a été validé au cours de la séance du *08/03/2012* par les experts toxicologues présents. Le présent rapport a été mis en ligne sur le portail des substances chimiques de l'Ineris en janvier 2021.

TABLE DES MATIÈRES

1. RESUME.....	4
2. INTRODUCTION.....	7
3. PROPRIETES PHYSICO-CHIMIQUES ET USAGES	8
4. VALEURS OFFICIELLES EXISTANTES	10
5. DONNEES DE TOXICITE CHEZ L'HOMME	12
5.1 Données épidémiocliniques.....	12
5.2 Données expérimentales chez les Volontaires Sains.....	12
6. DONNEES DE TOXICITE CHEZ L'ANIMAL	13
6.1 Etude des effets létaux.....	13
6.2 Etude des effets non létaux	21
7. ANALYSE DES DONNEES DE TOXICITE	22
7.1 Analyse des données de mortalité	22
7.2 Analyse des effets non létaux	23
8. REVUE DES RESULTATS.....	25
8.1 Extrapolation des données expérimentales de l'animal à l'homme	25
8.2 Seuils d'effets létaux chez l'homme	25
8.3 Seuils des effets irréversibles	27
8.4 Seuils des effets réversibles.....	27
8.5 Seuil de perception	28
9. CONCLUSION	29
10. REFERENCES.....	31
11. LISTE DES ANNEXES	32

1. RESUME

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

Les définitions de ces seuils de toxicité ont été actées le 20 août 2003, entre les représentants de l'Administration, de l'INERIS et de l'Industrie Chimique et sont reprises dans la méthodologie révisée de décembre 2007.

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

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

♦ Seuils d'effets létaux significatifs

TEMPS (min)	SELS	
	mg/m ³	ppm
1	6874	2196
10	3191	1019
20	2532	809
30	2212	707
60	1756	561
120	1394	445
240	1106	353
480	725	232

- ♦ Seuils des premiers effets létaux

TEMPS (min)	SPEL	
	mg/m ³	ppm
1	5333	1704
10	2476	791
20	1965	628
30	1716	548
60	1362	435
120	1081	345
240	858	274
480	562	180

- ♦ Seuils d'effets irréversibles

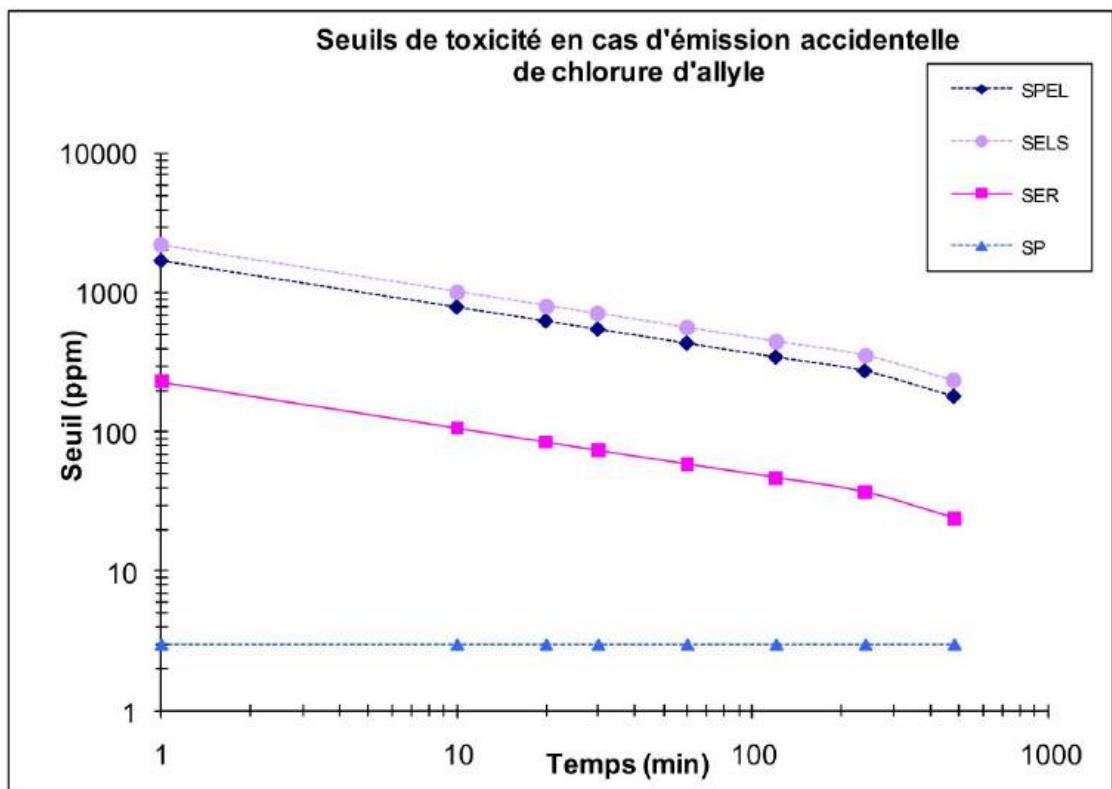
Les données de la littérature ne sont pas suffisantes pour déterminer des seuils des effets irréversibles pour le chlorure d'allyle.

- ♦ Seuils d'effets réversibles

TEMPS (min)	SER	
	mg/m ³	ppm
1	723	231
10	336	107
20	266	85
30	233	74
60	185	59
120	147	47
240	116	37
480	76	24

- ♦ Seuil de perception

Seuil olfactif : 3 ppm (9,39 mg/m³).



2. INTRODUCTION

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

Les définitions des seuils de toxicité ont été actées le 20 août 2003, au sein du groupe d'experts toxicologues composé de représentants et d'experts toxicologues du Ministère de l'Ecologie, du Développement et de l'Aménagement Durables et du Ministère de la Santé, de la Famille et des Personnes Handicapées, de l'INERIS, de l'INRS, de l'IRSN, de Centres Hospitalo-Universitaires et de l'Industrie et sont reprises dans la méthodologie révisée de décembre 2007.

Trois types d'effets toxiques ont été définis :

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

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

- ✓ le « **seuil des effets létaux significatifs** » (SELS) correspond à la concentration dans l'air, pour une durée d'exposition donnée, au dessus de laquelle on pourrait observer 5% de mortalité au sein de la population exposée.
- ✓ le « **seuil des premiers effets létaux** » (SPEL) correspond à la concentration dans l'air, pour une durée d'exposition donnée, au dessus de laquelle on pourrait observer 1% de mortalité au sein de la population exposée.
- ✓ le « **seuil des effets irréversibles** » (SEI) correspond à la concentration dans l'air, pour une durée d'exposition donnée, au dessus de laquelle des effets irréversibles pourraient apparaître au sein de la population exposée.
- ✓ le « **seuil des effets réversibles** » (SER) correspond à la concentration dans l'air, pour une durée d'exposition donnée, au dessus de laquelle la population exposée 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 ont été élaborés en suivant la "Méthodologie de détermination des seuils des effets létaux, des effets irréversibles, des effets réversibles et de perception lors d'émission accidentelle d'une substance chimique dans l'atmosphère qui a été adoptée le 20 novembre 2003, révisé en décembre 2007 et consultable sur le site Internet de l'INERIS (www.ineris.fr). Ces seuils ont été ensuite présentés ensuite au groupe d'experts toxicologues et ont été validés.

3. PROPRIETES PHYSICO-CHIMIQUES ET USAGES

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

Paramètre	Valeur/description	Référence
Nom chimique	3-chloropropène	
Synonymes	Chlorure d'allyle	
Numéro CAS	107-05-1	
Numéro EINECS	203-457-6	
Formule chimique	C ₃ H ₅ Cl	AIHA, 2006
Etat physique (température ambiante)	Liquide	AIHA, 2006
Poids moléculaire	76,53 g.mol ⁻¹	AIHA, 2006
Tension de vapeur	395 hPa, 20 °C	SIDS, 2003 ¹
Concentration de vapeur saturante à 20 °C	396 900 ppm 1 240 g.m ⁻³	Voir formule [*]
Densité vapeur (air=1)	2,64	AIHA, 2006
Solubilité (eau)	3,6 g.L ⁻¹ à 20 °C	AIHA, 2006
Température d'ébullition	45 °C	AIHA, 2006
Température de fusion	-134,5 °C	AIHA, 2006
Limite d'explosivité		
- inférieure	3,3%	AIHA, 2006
- supérieure	11,2%	
Point éclair (coupelle fermée)	-31,7 °C	AIHA, 2006
Auto-inflammation	390 °C	UAkron ²
Conversion	1 ppm = 3,13 mg.m ⁻³ 1 mg.m ⁻³ = 0,32 ppm	AIHA, 2006

¹ OCDE SIDS (Screening Information DataSet) – Chloropropene, 2003

² <http://ull.chemistry.uakron.edu/erd/Chemicals/6000/5976.html>

'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) = 39500 Pa

MM (masse molaire) = 76,53 g.mol⁻¹

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

T (température) = 293,15 K

Le chlorure d'allyle est un intermédiaire dans la fabrication de l'épichlorhydrine et du glycérol. Il est utilisé pour la synthèse de composés tels que les phénols, bisphénol A ou des produits à usages agricoles. Enfin, il est utilisé pour la production de résines thermodurcissables pour vernis, plastiques et adhésifs.

Il s'agit d'un liquide facilement inflammable.

4. VALEURS OFFICIELLES EXISTANTES

Aux Etats-Unis, l'A.I.H.A. (American Industrial Hygienist Association) publie des valeurs ERPG³ (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 pendant plus d'une heure sans ressentir davantage que des légers effets transitoires ou détecter une odeur.
- ✓ ERPG-2 : concentration atmosphérique maximale en-dessous de laquelle il est probable que presque tous les individus pourraient être exposés pendant plus d'une heure sans ressentir ou développer d'effets irréversibles ou incapacitants.
- ✓ ERPG-3 : concentration atmosphérique maximale en-dessous de laquelle il est probable que presque tous les individus pourraient être exposés pendant plus d'une heure sans ressentir ou développer d'effet menaçant sa vie.

Pour le chlorure d'allyle, les valeurs des ERPG (AIHA, 2011) sont:

- ✓ ERPG-1 : 3 ppm
- ✓ ERPG-2 : 40 ppm
- ✓ ERPG-3 : 300 ppm

De plus, le comité A EGL (Acute Exposure Guideline Levels) a publié au Federal Register de mai 2008 les valeurs A EGL du chlorure d'allyle⁴. Ces valeurs ont le statut de « interim » A EGL. Les définitions de ces valeurs A EGL (en français - traduction par le comité A EGL) sont :

- ✓ A EGL 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.
- ✓ A EGL 2 : concentration d'une substance chimique dans l'air (exprimée en ppm ou mg/m³) au-dessus de laquelle des effets irréversibles, des effets nocifs sévères ou des effets adverses à long terme pourraient être observés au sein de la population générale, individus sensibles inclus.
- ✓ A EGL 3 : concentration d'une substance chimique dans l'air (exprimée en ppm ou mg/m³) au-dessus de laquelle des effets potentiellement mortels ou des décès pourraient survenir au sein de la population générale, individus sensibles inclus.

³ <http://www.aiha.org/insideaiha/GuidelineDevelopment/ERPG/Pages/default.aspx>

⁴ <http://www.epa.gov/oppt/aegl/pubs/rest214.htm>

Les valeurs AEGL pour le chlorure d'allyle sont les suivantes :

Durée (min)	10	30	60	240	480
AEGL-1 (ppm)	2,8	2,8	2,8	2,8	2,8
AEGL-2 (ppm)	69	69	54	34	22
AEGL-3 (ppm)	180	180	140	90	60

Remarque: Il existe également une valeur seuil IDLH (Immediately Dangerous to Life or Health Concentrations) (NIOSH, 1987) correspondant à un niveau d'exposition maximale en milieu professionnel pour une durée de 30 minutes n'entrant pas l'évacuation des individus, ni n'induisant d'effets nocifs irréversibles. Pour le chlorure d'allyle, cette valeur était initialement de 300 ppm mais a été révisée à 250 ppm en 1995. Cette valeur révisée est issue de données chez l'homme et chez l'animal (Lu *et al.*, 1982).

Classement du chlorure d'allyle (tableau 3.1 de l'annexe VI du règlement CLP)

Flam. Liq. 2	H225
Carc. 2	H351
Muta. 2	H341
Acute Tox. 4 (*)	H332
Acute Tox. 4 (*)	H312
Acute Tox. 4 (*)	H302
STOT RE 2 (*)	H373
Eye Irrit. 2	H319
STOT SE 3	H335
Skin Irrit. 2	H315
Aquatic Acute 1	H400

*: il s'agit d'une classification minimum. Ainsi, sur la base des données disponibles fournies dans le cadre du règlement REACH, la classification retenue par le consensus industriel est d'un niveau supérieur (pour la toxicité aiguë, Acute Tox 3), justifiant ainsi la détermination de seuils de toxicité aiguë.

Classement du chlorure d'allyle (tableau 3.2 de l'annexe VI du règlement CLP)

F	R11
Carc. Cat. 3	R40
Muta. Cat. 3	R68
Xn	R20/21/22-48/20
Xi	R36/37/38
N	R50

5. DONNEES DE TOXICITE CHEZ L'HOMME

5.1 DONNEES EPIDEMIOCLINIQUES

✓ **He et Zhang, 1985**

Les auteurs rapportent le cas d'une employée de 45 ans, opératrice pendant 4 ans dans une usine transformant le chlorure d'allyle et le sulfite de sodium en allylsulfonate de sodium. Au cours des premières expositions, l'employée a présenté une hypersécrétion lacrymale et une oppression au niveau de la poitrine. Les symptômes ont diminué au cours du temps.

Pour information, au cours des années suivantes, la patiente a présenté des troubles systémiques divers comme des démangeaisons au niveau des doigts et des orteils, des crampes, des faiblesses, des difficultés à marcher de longues distances. L'examen neurologique a révélé une perte bilatérale des sensations de douleur, de perception cutanée et vibratoire au niveau des extrémités. Toutefois, il n'est pas précisé s'il s'agit de conséquences des premières expositions ou d'une exposition chronique, et les auteurs précisent par ailleurs que ces symptômes ne sont probablement pas uniquement dus à l'exposition au chlorure d'allyle, mais à une exposition à de multiples substances chimiques.

Cependant, le sulfite de sodium étant une substance très allergisante, l'imputabilité des effets observés ne peut pas être formellement corrélée à l'exposition au chlorure d'allyle.

5.2 DONNEES EXPERIMENTALES CHEZ LES VOLONTAIRES SAINS

✓ **Torkelson et al., 1959**

Les auteurs ont réalisé une expérimentation chez 13 volontaires, soumis à une exposition à du chlorure d'allyle. Dix d'entre eux ont détecté une odeur au cours d'une exposition à 3 ppm pendant 1 à 3 minutes. Aucun n'a rapporté d'irritation, ni de signe clinique.

6. DONNEES DE TOXICITE CHEZ L'ANIMAL

6.1 ETUDE DES EFFETS LETAUX

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

6.1.1 CHEZ LES RONGEURS : RAT, SOURIS ET COBAYES

- **Quast et al., 1982** - Cotation 2 (Etude standardisée avec déviations acceptables, temps d'observation limité)

- ✓ Espèce étudiée : Rat Fisher 344
- ✓ Conditions expérimentales : Les animaux sont exposés en corps entier, dans des chambres d'exposition de 160 litres. Les animaux sont placés par 5 ou 10 animaux par cage. Les vapeurs de chlorure d'allyle sont générées par chauffage (environ 80°C), et mélangées à de l'air filtré avec un flux d'environ 30L/minute. Les concentrations sont analysées par spectrophotométrie infrarouge.
- ✓ Concentrations d'exposition :

Concentration cible (ppm)	Concentration analytique (ppm)*	Concentration nominale (ppm)
200	202,5	202,1
300	292,2	261,5
500	517,7	739,6
800	779,1	832,1
1000	954,1	1164,9
1000 (Shell) ¹	984,4	1059,8
1000 (Dow) ²	1031,8	1710,8
2000	1745,5	2496,3

^{1&2}: comparaison avec du chlorure d'allyle fournie par d'autres sociétés.

*: Les auteurs précisent que la concentration analytique est la plus fiable.

- ✓ Temps d'exposition : 6 heures
- ✓ Temps d'observation : 7 jours maximum
- ✓ Sexe et nombre d'animaux par lot : 10 (mâles et femelles)
- ✓ Lot témoin : oui

- ✓ **Résultats :** les résultats de mortalité sont présentés dans les tableaux ci-dessous. La moitié des animaux a été euthanasiée après 24h pour les observations histopathologiques.

Concentration ppm	Mâles			
	Mortalité pdt l'exposition	24h post- exposition	72h post- exposition	Mortalité cumulée
200	0/10	0/10	0/5	0/10
300	0/10	0/10	0/5	0/10
500	0/10	0/10	0/5	0/10
800	0/10	0/10	0/5	0/10
1000	0/10	1/10	0/5	1/10
1000 (Dow)	0/10	0/10	-(*)	0/10
1000 (Shell)	0/10	0/10	-(*)	0/10
2000	0/10	1/10	-(*)	1/10

Concentration ppm	Femelles			
	Mortalité pdt l'exposition	24h post- exposition	72h post- exposition	Mortalité cumulée
200	0/10	0/10	0/5	0/10
300	0/10	0/10	0/5	0/10
500	0/10	0/10	0/5	0/10
800	0/10	0/10	0/5	0/10
1000	0/10	0/10	1/5	1/10
1000 (Dow)	0/10	1/10	-(*)	1/10
1000 (Shell)	0/10	0/10	-(*)	0/10
2000	2/10	8/10	-	10/10

(*) : Tous les rats ont été euthanasiés à 72h après exposition

Les rats exposés à des concentrations de 200 et 300 ppm n'ont présenté que des paupières fermées et des hyperhémies conjonctivales faibles. Les animaux exposés à 500 et 800 ppm ont présenté les mêmes symptômes modérés (avec un temps de retour à l'état antérieur à l'exposition de 24h comparativement aux premiers de 18h). Ils ont de plus présenté une diarrhée et une léthargie. Les animaux exposés à des concentrations supérieures à 1000 ppm ont présenté les mêmes symptômes (fermetures de paupières, hyperhémies conjonctivales sévères, diarrhées, léthargie), ainsi que des écoulements nasals.

L'examen anatomo-pathologique a permis de mettre en évidence une atteinte rénale (décoloration du cortex à 300 et 500 ppm, cortex pâle et jonction médullaire sombre, ainsi qu'un œdème rénal pour les concentrations supérieures à 800 ppm). L'examen histopathologique a montré une dégénérescence aiguë des tubules à partir de 300 ppm chez les femelles et à partir de 500 ppm chez les mâles.

- **Quast et al., 1982** - Cotation 2 (Etude standardisée avec déviations acceptables, temps d'observation limité)

✓ Espèce étudiée : Souris B6C3F1

✓ Conditions expérimentales : Les animaux sont exposés en corps entier, dans des chambres d'exposition de 160 litres. Les animaux sont placés par 5 ou 10 animaux par cage. Les vapeurs de chlorure d'allyle sont générées par chauffage (environ 80°C), et mélangées à de l'air filtré avec un flux d'environ 30L/minute. Les concentrations sont analysées par spectrophotométrie infrarouge.

✓ Concentrations d'exposition :

Concentration cible (ppm)	Concentration analytique (ppm)*	Concentration nominale (ppm)
500	517,7	739,6
800	779,1	832,1
1000 (Shell) ¹	984,4	1059,8
1000 (Dow) ²	1031,8	1710,8
1200	1222,9	1391,9
2000	1745,5	2496,3

^{1&2} : comparaison avec du chlorure d'allyle d'une autre société.

* : Les auteurs précisent que la concentration analytique est la plus fiable.

✓ Temps d'exposition : 6 heures

✓ Temps d'observation : 7 jours maximum

✓ Sexe et nombre d'animaux par lot : 10 mâles et 10 femelles

✓ Lot témoin : oui

- ✓ **Résultats :** les résultats de mortalité sont présentés dans les tableaux ci-dessous. La moitié des animaux a été euthanasiée après 24h pour les observations histopathologiques.

Concentration ppm	Mâles			
	Mortalité exposition	24h post- exposition	72h post- exposition	Mortalité Totale
500	0/10	0/10	0/5	0/10
800	0/10	0/10	0/5	0/10
1000 (Dow)	1/10	9/10	-	10/10
1000 (Shell)	0/10	8/10	-	8/10
1200	0/10	2/10	1/5	3/10
2000	3/10	7/10	-	10/10

Concentration ppm	Femelles			
	Mortalité exposition	24h post- exposition	72h post- exposition	Mortalité Totale
500	0/10	0/10	0/5	0/10
800	0/10	0/10	0/5	0/10
1000 (Dow)	0/10	4/10	-(*)	4/10
1000 (Shell)	0/10	2/10	-(*)	2/10
1200	0/10	2/10	0/5	2/10
2000	2/10	8/10	-	10/10

(*) : Tous les rats ont été euthanasiés à 72h après exposition

Les signes cliniques pour des concentrations de 500 et 800 ppm sont principalement des paupières fermées. Pour les concentrations de 1000 ppm et au-delà, les souris ont présenté une fermeture des paupières et une léthargie. Chez les animaux exposés à 2000 ppm, des écoulements nasaux et une fourrure humide ont été observés.

L'examen macroscopique a révélé le même type d'atteintes rénales que chez les rats (Quast *et al.*, 1982), avec également une diminution de la taille du thymus, un cæcum œdémateux, une distension stomacale et une diminution du contenu gastrique chez les animaux exposés à 1000 ppm et au-delà.

L'examen histopathologique a permis de mettre en évidence une dégénérescence aiguë des tubules rénaux à 500 ppm et au-delà chez les mâles. Une atrophie du thymus est observée chez les animaux exposés à 800 ppm et plus, et une nécrose thymique chez les animaux exposés à 1000 ppm et plus.

- **Lu et al., 1982 - Cotation 3** (Données lacunaires, en particulier, les concentrations d'exposition ne sont pas rapportées)
 - ✓ **Espèces étudiées :** rat, souris, cobaye
 - ✓ **Conditions expérimentales :** les animaux sont exposés aux vapeurs de chlorure d'allyle par inhalation en corps entier (statique). Les concentrations d'exposition sont analysées par chromatographie gazeuse associée à un détecteur d'ionisation de flamme.
 - ✓ **Concentrations d'exposition :** plusieurs, mais non rapportées.
 - ✓ **Temps d'exposition :** 2 heures
 - ✓ **Temps d'observation :** 14 jours
 - ✓ **Sexe et nombre d'animaux par lot :** 10 souris, 6 rats et 4 cobayes par concentration et par sexe
 - ✓ **Lot témoin :** -
 - ✓ **Résultats :** Durant l'exposition, les rats avaient les yeux fermés, ils présentaient une hypoactivité, une dyspnée, des somnolences, des pertes de conscience, tremblements et convulsions. Les animaux présentaient une hypersécrétion salivaire et lacrymale. Les auteurs précisent que les signes les plus sévères ont été observés chez le cobaye. L'examen histopathologique révèle au niveau pulmonaire, une congestion et un œdème avec des hémorragies intra-alvéolaires fréquentes pour les fortes doses. Au niveau rénal, des dégénérescences des tubules contournés et des nécroses focales de l'épithélium au niveau des glomérules ont été observées. Des dilatations des sinusoides hépatiques et des dégénérescences des hépatocytes sont également visibles.

Les auteurs rapportent les CL_{50%} suivantes :

Espèces	Sexe	CL _{50%}
Rat	mâles	3520 ppm
	femelles	3776 ppm
Souris	femelles	3680 ppm
Cobaye	mâles	1855 ppm

- **Adams et al., 1940- Cotation 3** (Document insuffisant pour l'évaluation, peu de détails expérimentaux, analyse des concentrations insuffisante)
 - ✓ **Espèce étudiée :** rat, cobaye
 - ✓ **Conditions expérimentales :** Les animaux sont exposés par inhalation en corps entier. Le chlorure d'allyle est pulvérisé sur les parois de la chambre d'exposition afin d'atteindre la concentration désirée. Afin de maintenir la concentration en chlorure d'allyle après démarrage du flux d'air à l'intérieur de la chambre d'exposition, du chlorure d'allyle est ajouté à l'air entrant (*via* du chlorure d'allyle chauffé). Les concentrations sont déterminées par rapport au flux d'air dans la chambre d'exposition et par pesée de chlorure d'allyle à la sortie de la pompe.
 - ✓ **Concentrations d'exposition :** 290, 2900, 5800, 14500, 29300 ppm
 - ✓ **Temps d'exposition :** 10 minutes à 9 heures
 - ✓ **Temps d'observation :** 4 semaines

- ✓ **Sexe et nombre d'animaux par lot :** 4 ou 5 (sexes non précisés)
- ✓ **Lot témoin :** oui
- ✓ **Résultats :** Les auteurs souhaitaient déterminer la plus courte exposition induisant 100% de mortalité et l'exposition la plus longue permettant 100% de survie.

Concentrations		RATS		COBAYES	
		100% légalité	100% survie	100% légalité	100% survie
mg/l	ppm	heures	heures	heures	heures
100	29 300	0.5	0.25		
50	14 500	1.25	0.5	0.75	0.25
20	5 800	2	0.5		
10	2 900	3	1	2	1
1	290	8	3	4	1

Les tableaux en annexe 2 précisent les données de mortalité chez le cobaye et chez le rat. A 290 ppm, l'exposition jusqu'à 4 heures chez le cobaye a engendré seulement de la somnolence et des pertes d'équilibre. L'exposition de 6 heures a induit une irritation oculaire et des pertes de conscience. Les rats ont réagi de manière similaire, avec plus de résistance à l'effet narcotique. La mortalité, le cas échéant est survenue au cours des 24 heures suivant l'exposition. L'exposition à 2900 ppm a induit des légères irritations des yeux et du nez, avec une perte de conscience au terme de 2 heures d'exposition chez le cobaye. Les rats exposés à 5800 ppm ont présenté rapidement une irritation des yeux et du nez, ainsi qu'une somnolence, mais sans perte de conscience. Les rats et les cobayes exposés à 14 500 ppm ont présenté une forte irritation des yeux et du nez, de la somnolence, des pertes d'équilibre, une dyspnée, sans perte de conscience. Les rats exposés à 29 300 ppm ont présenté les mêmes symptômes, avec perte de conscience et mort rapide lorsqu'ils ont été exposés pendant une heure.

L'histopathologie a révélé une forte atteinte rénale (dégénérescence de l'épithélium tubulaire, distension de la lumière des tubules contournés, congestion modérée et hémorragie), pulmonaire et dans une moindre mesure hépatique. En général, les cobayes étaient plus sévèrement atteints mais présentaient les mêmes types de lésions que les rats. L'histopathologie réalisée chez les animaux ayant survécu au terme des 4 semaines post-exposition, présentaient parfois une fibrose légère à modérée au niveau pulmonaire et rénal.

Les auteurs concluent que la mort est principalement causée par l'atteinte pulmonaire, alors que l'atteinte rénale est plutôt un facteur de mortalité pour les expositions prolongées à de faibles concentrations.

6.1.2 CHEZ LE LAPIN

- **Lu et al., 1982 - Cotation 3** (Données lacunaires, en particulier, les concentrations d'exposition ne sont pas rapportées)
 - ✓ Espèces étudiées : lapin
 - ✓ Conditions expérimentales : les animaux sont exposés aux vapeurs de chlorure d'allyle par inhalation en corps entier (statique). Les concentrations d'exposition sont analysées par chromatographie gazeuse associée à un détecteur d'ionisation de flamme.
 - ✓ Concentrations d'exposition : plusieurs, mais non rapportées.
 - ✓ Temps d'exposition : 2 heures
 - ✓ Temps d'observation : 14 jours
 - ✓ Sexe et nombre d'animaux par lot : 2 lapins (total)
 - ✓ Lot témoin : -
 - ✓ Résultats : Durant l'exposition, les lapins avaient les yeux fermés, ils présentaient une hypoactivité, une dyspnée, des somnolences, pertes de conscience, tremblements et convulsions. Les animaux présentaient une hypersécrétion salivaire et lacrymale. L'examen histopathologique a révélé une congestion et un œdème pulmonaires avec des hémorragies intra-alvéolaires fréquentes pour les fortes doses. Au niveau rénal, des dégénérescences des tubules contournés et des nécroses focales de l'épithélium au niveau des glomérules ont été observées. Des dilatations des sinusoides hépatiques et des dégénérescences des hépatocytes étaient également visibles. La CL_{50%} calculée est de 7200 ppm.

6.1.3 CHEZ LE CHAT

- **Lu et al., 1982 - Cotation 3** (Données lacunaires, en particulier, les concentrations d'exposition ne sont pas rapportées)
 - ✓ Espèces étudiées : chat
 - ✓ Conditions expérimentales : les animaux sont exposés aux vapeurs de chlorure d'allyle par inhalation en corps entier (statique). Les concentrations d'exposition sont analysées par chromatographie gazeuse associée à un détecteur d'ionisation de flamme.
 - ✓ Concentrations d'exposition : plusieurs, mais non rapportées.
 - ✓ Temps d'exposition : 2 heures
 - ✓ Temps d'observation : 14 jours
 - ✓ Sexe et nombre d'animaux par lot : 2 chats (total)
 - ✓ Lot témoin : -

Résultats : Durant l'exposition, les chats avaient les yeux fermés, ils présentaient une hypoactivité, une dyspnée, des somnolences, pertes de conscience, tremblements et convulsions. Les animaux présentaient une hypersécrétion salivaire et lacrymale. L'examen histopathologique a révélé une congestion et un œdème pulmonaires avec des hémorragies intra-alvéolaires fréquentes pour les fortes doses. Au niveau rénal, des dégénérescences des tubules contournés et des nécroses focales de l'épithélium au niveau des glomérules ont été observées. Des dilatations des sinusoides hépatiques et

des dégénérescences des hépatocytes étaient également visibles. La CL_{50%} calculée est de 3360 ppm.

6.1.4 CHEZ LES PRIMATES NON HUMAINS

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

6.2 ETUDE DES EFFETS NON LETAUX

6.2.1 CHEZ LES RONGEURS : RAT, SOURIS ET COBAYES

- **Quast et al., 1982 - Cotation 2** (Étude standardisée avec déviations acceptables)

Les auteurs ont montré une absence de létalité chez les rats et les souris pour des concentrations de 200 à 800 ppm pour des expositions de 6 heures. Les rats ont présenté des fermetures de paupières et des hyperhémies conjonctivales légères à modérées. A partir de 500 ppm, les rats ont présenté une diarrhée, une léthargie, et une diminution de la diurèse et de la production de fèces. Les mêmes types d'effets ont pu être observés chez la souris. Une dégénérescence réversible des tubules rénaux a été observée chez les rats mâles à 500 ppm et à 300 ppm chez les rats femelles.

- **Adams et al., 1940 - Cotation 3** (Document insuffisant pour l'évaluation, peu de détails expérimentaux, analyse des concentrations insuffisante)

Les auteurs ont montré que des expositions courtes à du chlorure d'allyle chez le rat et chez le cobaye ne sont pas létales. Toutefois, une fibrose légère à modérée est observée au niveau rénal et pulmonaire chez les animaux exposés à de fortes concentrations.

6.2.2 CHEZ LE LAPIN

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

6.2.3 CHEZ LE CHIEN

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

6.2.4 CHEZ LES PRIMATES NON HUMAINS

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

7. ANALYSE DES DONNEES DE TOXICITE

7.1 ANALYSE DES DONNEES DE MORTALITE

7.1.1 ETUDES QUALITATIVES

Une étude répondant à des critères de qualité suffisants et pertinente pour les conditions d'exposition accidentelle (espèces, conditions expérimentales) et de résultats a été retenue. Cette étude est celle de :

✓ Quast *et al.*, 1982

Il s'agit d'une étude menée chez le rat suivant la ligne directrice OCDE N°403, avec des déviations acceptables (les animaux sont sacrifiés et autopsiés 3 à 7 jours après exposition). Le rat est un meilleur modèle représentatif que la souris ou le cobaye pour extrapolier les données à l'homme (notamment au niveau de la physiologie respiratoire). Ainsi, seules les données expérimentales chez le rat sont retenues pour le calcul des seuils de toxicité.

7.1.2 ANALYSE QUANTITATIVE

Cette analyse quantitative a été effectuée à partir de l'étude citée en § 6.1.1.

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

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

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

p est 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 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
- i : le temps d'exposition du groupe i .

Sachant qu'un seul temps d'exposition est disponible, le logiciel probit 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 été effectuée à l'aide du modèle Probit standard couplé 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 (n étant le coefficient de Haber, tel que $C^n t = \text{dose}$).

Le calcul des CL_{50} , CL_{05} et CL_{01} en fonction du temps d'exposition, s'est basé sur l'estimation des paramètres de régression (m , μ et σ) ainsi obtenus par une analyse bayésienne. Les intervalles de confiance sont déterminés sous l'hypothèse d'une fonction de vraisemblance binomiale (Finney, 1971). L'annexe 3 donne les résultats obtenus par le logiciel standard-probit.

Nous pouvons alors écrire :

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

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

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

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

L'équation probit établie, pour l'étude Quast *et al.*, 1982, est la suivante:

$$Y = 2,703 \ln(\text{concentration}) - 20,108$$

Y est une fonction de l'équation probit.

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

7.2 ANALYSE DES EFFETS NON LETAUX

7.2.1 SYNTHESE DES EFFETS NON LETAUX CHEZ L'HOMME

Concentration (ppm)	Temps (min)	Effets	Référence
3	1 à 3	Perception olfactive, aucun signe d'irritation	Torkelson <i>et al.</i> , 1959

7.2.2 SYNTHESE DES EFFETS NON LETAUX CHEZ L'ANIMAL

Espèce	Concentration (ppm)	Temps (min)	Effets	Référence
Rat	200 et 300	360	Fermeture des paupières, hyperhémies conjonctivales faibles. Atteinte rénale (dégénérescence tubulaire réversible chez les femelles)	Quast <i>et al.</i> , 1982
	500 et 800	360	Fermeture des paupières, hyperhémies conjonctivales modérés, diarrhée, léthargie. Atteinte rénale (dégénérescence tubulaire réversible chez les mâles et les femelles)	
Souris	500	360	Fermeture des paupières Atteinte rénale (dégénérescence tubulaire réversible chez les mâles)	
	800	360	Fermeture des paupières Atteinte rénale (dégénérescence tubulaire réversible chez les mâles et les femelles)	

8. REVUE DES RESULTATS

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

Le mécanisme d'action毒ique exact du chlorure d'allyle n'est pas entièrement connu à l'heure actuelle, mais il pourrait trouver son origine dans la formation de métabolites toxiques potentiellement néphrotoxiques (acide allylmercapturique notamment (de Rooij *et al.*, 1996)). Il présente également des propriétés irritantes.

Le chlorure d'allyle, d'après les résultats expérimentaux provoque une atteinte pulmonaire (action locale), mais également une atteinte hépatique (Torkelson *et al.*, 1959) et surtout rénale (Adams *et al.*, 1940 ; Lu *et al.*, 1982 ; Quast *et al.*, 1982). La mortalité survenant suite à une exposition aiguë est largement attribuée à l'atteinte systémique (Quast *et al.*, 1982). D'après les différents résultats expérimentaux, il est noté une différence de sensibilité entre les espèces: il semble que le cobaye soit plus sensible que le rat, jusqu'à un facteur 2 (Adams *et al.*, 1940 ; Lu *et al.*, 1982). L'étude de Quast *et al.*, 1982 a pu mettre en évidence une différence de sensibilité entre les rats mâles et les rats femelles, qui n'a pas été observée dans les autres études. Ainsi, les résultats chez les mâles et les femelles ont été utilisés pour le calcul des concentrations létales.

En résumé, pour les effets létaux, compte-tenu du mécanisme d'action systémique avec une forte atteinte rénale, il est nécessaire d'utiliser un facteur d'incertitude de 3, pour prendre en compte la variabilité inter-espèce.

8.2 SEUILS D'EFFETS LETAUX CHEZ L'HOMME

Le tableau ci-dessous donne les CL₀₁, CL₀₅ et CL₅₀ pour le chlorure d'allyle ainsi que leurs intervalles de confiance et pour une durée d'exposition (360 minutes). Les valeurs obtenues pour les CL₀₁, CL₀₅ et CL₅₀ sont les suivantes :

Concentration létale	Valeur (ppm)	Intervalle de confiance
CL _{1%}	718,585	[329-862]
CL _{5%}	926,144	[603-1080]
CL _{50%}	1703,41	[1500-3040]

Le tableau suivant donne les CL₀₁ et CL₀₅ pour le chlorure d'allyle pour des durées d'exposition de 1, 10, 20, 30, 60, 120, 240 et 480 minutes. Les valeurs obtenues sont calculées à l'aide de la méthodologie française d'élaboration des seuils de toxicité aiguë (avec n = 1 pour temps plus long que le POD⁵ et n = 3 pour les temps plus courts que le POD) (INERIS, 2007):

CL ₀₁ (ppm)		CL ₀₅ (ppm)	
Temps (min)		Temps (min)	
1	5112	1	6588
10	2373	10	3058
20	1883	20	2427
30	1645	30	2120
60	1306	60	1683
120	1036	120	1336
240	823	240	1060
480	539	480	695

Le chlorure d'allyle possède un mécanisme d'action systémique qui est à l'origine de la mortalité observée chez les animaux exposés (lésions rénales). De plus, dans l'étude de Quast *et al.*, 1982, il a été observé une différence de sensibilité entre les rats mâles et les rats femelles qui n'est toutefois pas rapportée dans d'autres études. Ainsi, il convient d'utiliser un facteur d'incertitude de 3. Le « seuil des effets létaux significatifs » (SELS) et le « seuil des premiers effets létaux » (SPEL) sont calculés respectivement à partir des CL₀₅ et CL₀₁ ci-dessus avec l'ajout d'un facteur d'incertitude de 3. Compte tenu des connaissances, les valeurs suivantes sont retenues pour la fixation des seuils des effets létaux en cas d'émission accidentelle de chlorure d'allyle :

TEMPS (min)	SELS	
	mg/m ³	ppm
1	6874	2196
10	3191	1019
20	2532	809
30	2212	707
60	1756	561
120	1394	445
240	1106	353
480	725	232

⁵ Point of Departure

TEMPS (min)	SPEL	
	mg/m ³	ppm
1	5333	1704
10	2476	791
20	1965	628
30	1716	548
60	1362	435
120	1081	345
240	858	274
480	562	180

$$Y = 2,703 \ln(\text{concentration}) - 20,108$$

8.3 SEUILS DES EFFETS IRREVERSIBLES

Les données de la littérature ne sont pas suffisantes pour déterminer des seuils des effets irréversibles pour le chlorure d'allyle.

Certains auteurs rapportent des nécroses focales des l'épithélium au niveau des glomérules rénaux chez les rongeurs (rat, cobaye, souris), chez les lagomorphes (lapins) et chez le chat (Lu *et al.*, 1982). D'autres auteurs ont pu mettre en évidence une atteinte rénale sévère, et, dans une moindre mesure, hépatique et nerveuse (Adams *et al.*, 1940). Malgré ces observations anatomopathologiques, il n'a pas été possible de déterminer un POD pour les seuils d'effets irréversibles. Toutefois, l'apparition de ces effets semble être une conséquence de l'exposition aiguë au chlorure d'allyle, et ce plutôt pour des expositions longues à de faibles concentrations (Adams *et al.*, 1940). Aucun seuil d'effets irréversibles n'a pu être déterminé.

8.4 SEUILS DES EFFETS REVERSIBLES

Les études expérimentales montrent l'apparition d'une atteinte rénale, sous la forme de dégénérescences des tubules contournés, lésions habituellement irréversibles qui, d'après les auteurs, sont réversibles (Quast *et al.*, 1982). Cette dégénérescence apparaît dès la dose cible de 300 ppm (concentration analytique de 292,2 ppm) pour 360 minutes d'exposition. Ainsi, ces effets peuvent être retenus comme POD pour le calcul de seuils d'effets réversibles. Un facteur d'incertitude 9 doit être utilisé car le mécanisme d'action est systémique.

Ainsi, les seuils d'effets réversibles sont les suivants :

EMPS (min)	SER	
	mg/m ³	ppm
1	723	231
10	336	107
20	266	85
30	233	74
60	185	59
120	147	47
240	116	37
480	76	24

8.5 SEUIL DE PERCEPTION

Le seuil olfactif proposé se base sur l'étude Torkelson *et al.*, 1959 et est de 3 ppm (9,39 mg/m³).

9. CONCLUSION

♦ Seuils d'effets létaux

TEMPS (min)	SELS	
	mg/m ³	ppm
1	6874	2196
10	3191	1019
20	2532	809
30	2212	707
60	1756	561
120	1394	445
240	1106	353
480	725	232

TEMPS (min)	SPEL	
	mg/m ³	ppm
1	5333	1704
10	2476	791
20	1965	628
30	1716	548
60	1362	435
120	1081	345
240	858	274
480	562	180

$$Y = 2,703 \ln(\text{concentration}) - 20,108$$

- ◆ **Seuils d'effets irréversibles**

Les données de la littérature ne sont pas suffisantes pour déterminer des seuils des effets irréversibles pour le chlorure d'allyle.

- ◆ **Seuils d'effets réversibles**

TEMPS (min)	SER	
	mg/m ³	ppm
1	723	231
10	336	107
20	266	85
30	233	74
60	185	59
120	147	47
240	116	37
480	76	24

- ◆ **Seuil de perception**

Le seuil olfactif proposé est de 3 ppm (9,39 mg/m³).

10. REFERENCES

- Adams E.M., Spencer H.C. and Irish D.D. (1940) - The acute vapor toxicity of allyl chloride. *J. Ind. Hyg. Toxicol.*, 22, 2, 79-86.
- AIHA (2006) - Emergency Response Planning Guide Guideline (ERPG) for Allyl Chloride. Fairfax, VA:AIHA.
- AIHA (2011) - Emergency Response Planning Guidelines. <http://www.aiha.org/foundations/guidelinedevelopment/erpg/Pages/default.aspx>.
- de Rooij B.M., Commandeur J.N., Groot E.J., Boogaard P.J. and Vermeulen N.P. (1996) - Biotransformation of allyl chloride in the rat. Influence of inducers on the urinary metabolic profile. *Drug Metab Dispos*, 24, 7, 765-772.
- Finney D.J. (1971) - Probit Analysis (3rd edition). Cambridge University Press. Cambridge, UK.
- He F.S. and Zhang S.L. (1985) - Effects of Allyl Chloride on Occupationally Exposed Subjects. *Scandinavian Journal of Work Environment & Health*, 11, 43-45.
- 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.
- 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.
- Lu B.Q., Dong S.W., Yu A.R., Xian Y.L., Geng T.B. and Chui T. (1982) - Studies on the toxicity of allyl chloride. *Ecotoxicol Environ Saf*, 6, 1, 19-27.
- NIOSH (1987) - IDLH. <http://www.cdc.gov/niosh/idlh/intridl4.html>.
- Quast J.F., Henck J.W., Dittenber D.A. and McKenna M.J. (1982) - Allyl chloride - Acute studies. Results of single 6-hour inhalation exposure studies in laboratory animals. Dow Chemical USA, Midland, Michigan 48640.
- Torkelson T.R., Wolf M.A., Oyen F. and Rowe V.K. (1959) - Vapor toxicity of allyl chloride as determined on laboratory animals. *Am Ind Hyg Assoc J*, 20, 3, 217-223.

11. LISTE DES ANNEXES

Repère	Désignation	Nombre de pages
Annexe 1	Données étude source pour la létalité	1
Annexe 2	Données étude de Adams <i>et al.</i> , 1940	2
Annexe 3	Sortie du logiciel	3
Annexe 4	Critères pour la cotation de Klimisch (1997)	1

Annexe 1: Données de létalité pour l'étude source (Quast *et al.*, 1982)

Concentration ppm	Rats Mâles			
	Mortalité exposition	24h post- exposition	72h post- exposition	Mortalité Totale
200	0/10	0/10	0/5	0/10
300	0/10	0/10	0/5	0/10
500	0/10	0/10	0/5	0/10
800	0/10	0/10	0/5	0/10
1000	0/10	1/10	0/5	1/10
1000 (Dow)	0/10	0/10	-	0/10
1000 (Shell)	0/10	0/10	-	0/10
2000	0/10	1/10	-	1/10
Rats Femelles				
Concentration ppm	Mortalité exposition	24h post- exposition	72h post- exposition	Mortalité Totale
200	0/10	0/10	0/5	0/10
300	0/10	0/10	0/5	0/10
500	0/10	0/10	0/5	0/10
800	0/10	0/10	0/5	0/10
1000	0/10	0/10	1/5	1/10
1000 (Dow)	0/10	1/10	-	1/10
1000 (Shell)	0/10	0/10	-	0/10
2000	2/10	8/10	-	10/10

Annexe 2: données de mortalité pour l'étude de Adams *et al.*, 1940

Données de mortalité chez le cobaye :

Concentration (ppm)	Temps d'exposition (h)	Nombre de morts	Nombre total	% mortalité
290	1	0	5	0
	2	1	5	20
	3	0	5	0
	4	5	5	100
	6	5	5	100
	9	5	5	100
2900	0.5	0	5	0
	1	0	5	0
	2	5	5	100
14500	0.166	0	4	0
	0.25	0	4	0
	0.5	2	4	50
	0.5	5	5	100
	0.5	2	5	40
	0.75	4	5	100
	1	5	5	100

Données de mortalité chez le rat :

Concentration (ppm)	Temps d'exposition (h)	Nombre de morts	Nombre total	% mortalité
290	2	0	5	0
	3	0	5	0
	4	1	5	20
	6	1	5	20
	7	0	5	0
	8	5	5	100
	9	5	5	100
2900	0.5	0	5	0
	1	0	5	0
	1	0	5	0
	2	4	5	80
	2	2	5	40

	3	5	0	100
	4	5	0	100
	4	5	0	100
5800	0.5	0	5	0
	1	1	5	20
	2	5	5	100
14500	0.5	0	4	0
	0.5	0	5	0
	1	4	5	80
	1.25	5	5	100
	1.25	4	4	100
	2	5	5	100
29300	0.25	0	4	0
	0.5	4	4	100
	0.5	5	5	100
	1	5	5	100

Annexe 3 : Sortie du logiciel

Simulations output

Binary regression with the single tau standard probit model

1/ The data

Substance : chlorure allyle

Species : rat

Study reference : Quast

Number of groups : 7

Concentration	Time	N_obs	N_incid
202	360	20	0
292	360	20	0
518	360	20	0
779	360	20	0
954	360	20	2
1032	360	20	1
1746	360	20	11

1 of 3

Page 37 sur 40

2/ Model parameter estimates and their confidence intervals

Model parameter estimates

	Estimate*	95% Confidence Interval
mu	7.44	[7.31,8.02]
sigma	0.37	[0.278,0.911]

* The estimate is obtained from maximum posterior vector.

Effective toxic dose is approximately :

$$2.703 \ln(C) - 20.108$$

3/ Reference concentrations and their 95% confidence intervals

Reference concentrations LC1% and their 95% confidence intervals

Time	estimate	95% Confidence Interval
360	718.585	[329,862]

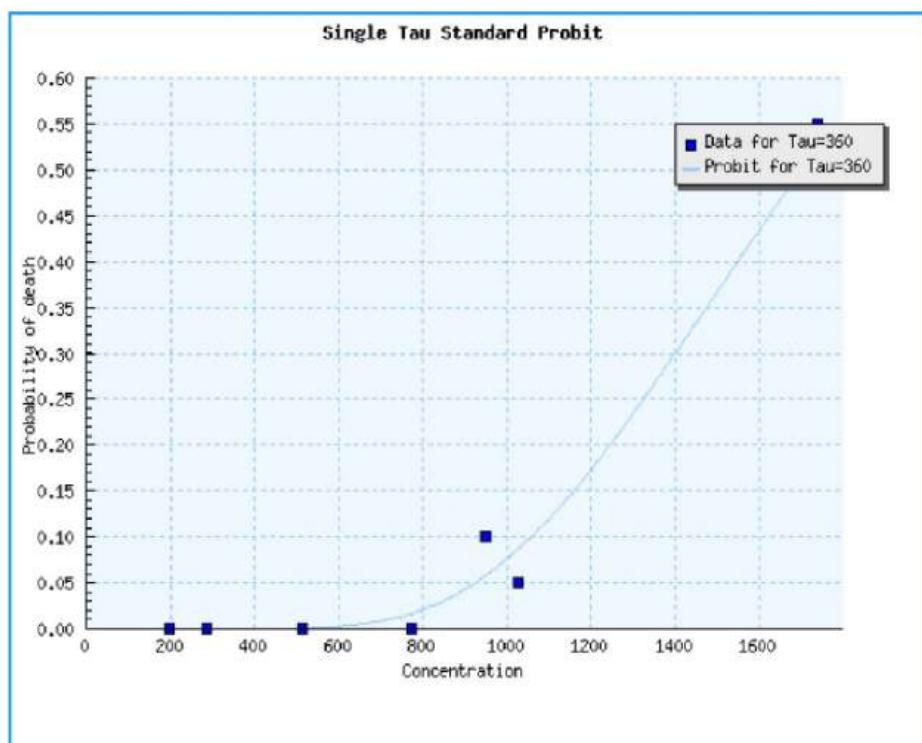
Reference concentrations LC5% and their 95% confidence intervals

Time	estimate	95% Confidence Interval
360	926.144	[603,1080]

Reference concentrations LC50% and their 95% confidence intervals

Time	estimate	95% Confidence Interval
360	1703.41	[1500,3040]

4. Probability of an adverse response of all the simulation



3 of 3

Page 39 sur 40

Annexe 4 : Critères pour la cotation de Klimisch (1997)

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

