

**Seuils de Toxicité aiguë
Epichlorhydrine
Novembre 2009**

Groupe d'Experts Toxicologues du Ministère de l'Ecologie, de l'Energie, du Développement Durable et de l'Aménagement du Territoire.

Seuils de Toxicité aiguë - Epichlorhydrine

Solvay S.A.

Client : Solvay S.A. (Competence Centre - Health, Safety and Environment, Rue de Ransbeek 310, B-1120, Brussels, Belgium)

Liste des personnes ayant participé à l'étude : Jean-Martin VINCENT, Sylvie TISSOT

PRÉAMBULE

Le présent rapport a été établi sur la base des informations fournies à l'INERIS, des données (scientifiques ou techniques) disponibles et objectives et de la réglementation en vigueur.

La responsabilité de l'INERIS ne pourra être engagée si les informations qui lui ont été communiquées sont incomplètes ou erronées.

Les avis, recommandations, préconisations ou équivalent qui seraient portés par l'INERIS dans le cadre des prestations qui lui sont confiées, peuvent aider à la prise de décision. Etant donné la mission qui incombe à l'INERIS de par son décret de création, l'INERIS n'intervient pas dans la prise de décision proprement dite. La responsabilité de l'INERIS ne peut donc se substituer à celle du décideur.

Le destinataire utilisera les résultats inclus dans le présent rapport intégralement ou sinon de manière objective. Son utilisation sous forme d'extraits ou de notes de synthèse sera faite sous la seule et entière responsabilité du destinataire. Il en est de même pour toute modification qui y serait apportée.

L'INERIS dégage toute responsabilité pour chaque utilisation du rapport en dehors de la destination de la prestation.

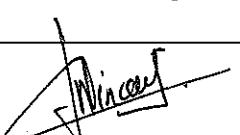
	Rédaction	Vérification	Approbation
NOM	VINCENT Jean-Martin	TISSOT Sylvie	THYBAUD Eric
Qualité	Ingénieur à l'Unité ETSC « Expertise et Evaluations en Toxicologie »	Responsable de l'Unité ETSC « Expertise et Evaluations en Toxicologie »	Responsable du Pôle VIVA Dangers et Impact sur le Vivant
Visa			

TABLE DES MATIÈRES

1. RESUME	4
GRAPHE RECAPITULATIF DES SEUILS DE TOXICITE AIGUË	6
2. INTRODUCTION	7
3. VALEURS OFFICIELLES EXISTANTES.....	10
4. DONNEES DE TOXICITE CHEZ L'HOMME.....	12
4.1 Données épidémiocliniques	12
4.2 Données expérimentales chez les Volontaires Sains	13
5. DONNEES DE TOXICITE CHEZ L'ANIMAL.....	14
5.1 Etude des effets létaux	14
5.2 Etude des effets non létaux	23
6. ANALYSE DES DONNEES DE TOXICITE.....	28
6.1 Analyse des données de mortalité.....	28
6.2 Analyse des effets non létaux	29
7. REVUE DES RESULTATS	31
7.1 Extrapolation des données expérimentales de l'animal à l'homme.....	31
7.2 Seuils d'effets létaux chez l'homme	31
7.3 Seuils des effets irréversibles	33
7.4 Seuils des effets réversibles	33
7.5 Seuil de perception	34
8. CONCLUSION	35
9. REFERENCES	37
10. LISTE DES ANNEXES.....	40

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'entreprise SOLVAY a demandé à l'INERIS d'évaluer la toxicologie de l'épichlorhydrine et de lui proposer des "seuils des effets létaux significatifs" (S.E.L.S), des "seuils des premiers effets létaux" (S.P.E.L), des "seuils des effets irréversibles" (S.E.I.), des "seuils des effets réversibles" (S.E.R.) et un "seuil de perception" (S.P.) pour l'épichlorhydrine.

Ceci est l'objet du présent rapport, compte-tenu des connaissances disponibles, les seuils suivants sont proposés :

♦ **Seuils d'effets létaux significatifs**

TEMPS (min)	S.E.L.S	
	mg/m ³	ppm
1	9249	2402
10	4293	1115
20	3407	885
30	2977	773
60	2363	614
120	1181	307
240	591	153
480	295	77

♦ **Seuils des premiers effets létaux**

TEMPS (min)	S.P.E.L.	
	mg/m ³	ppm
1	7265	1887
10	3372	876
20	2676	695
30	2338	607
60	1856	482
120	928	241
240	464	121
480	232	60

♦ Seuils d'effets irréversibles

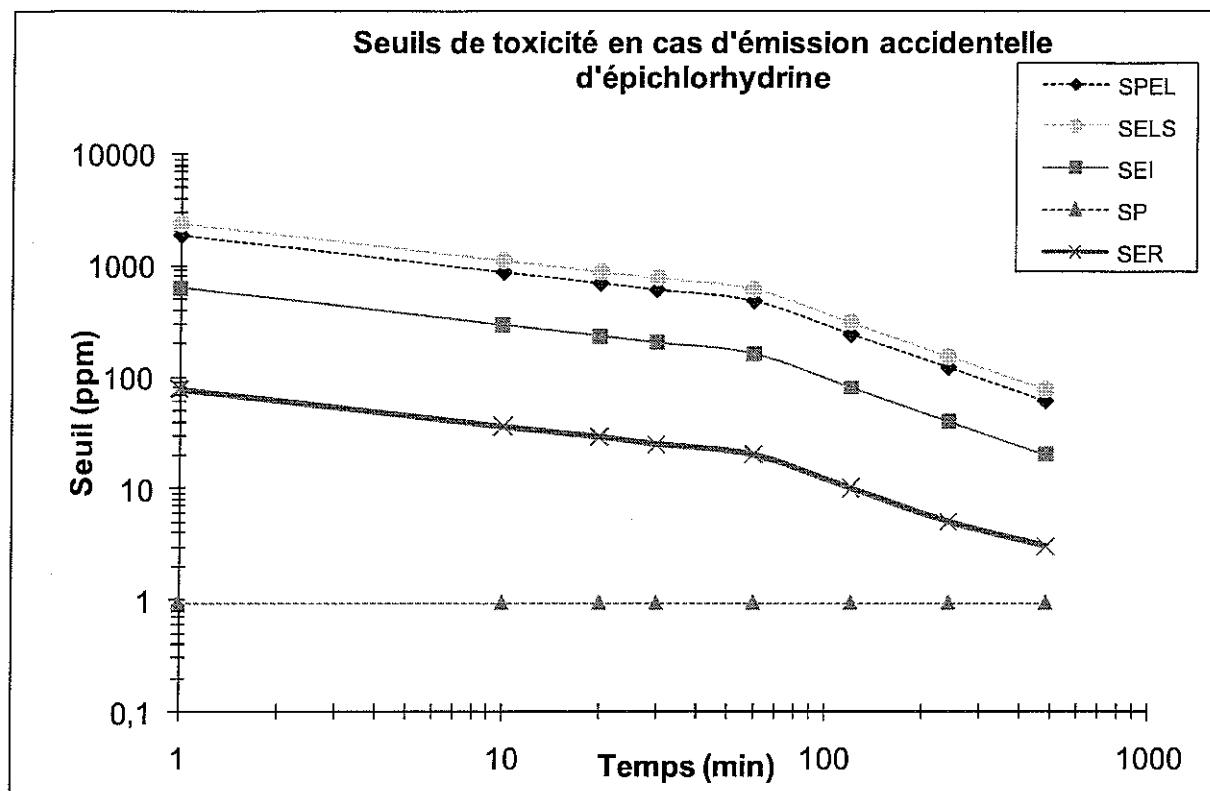
TEMPS (min)	S.E.I.	
	mg/m ³	ppm
1	2422	629
10	1124	292
20	892	232
30	779	202
60	619	161
120	309	80
240	155	40
480	77	20

♦ Seuils d'effets réversibles

TEMPS (min)	S.E.R.	
	mg/m ³	ppm
1	301	78
10	140	36
20	111	29
30	97	25
60	77	20
120	39	10
240	19	5
480	10	3

♦ Seuil de perception

Seuil olfactif : 0,93 ppm (3,58 mg.m⁻³).



GRAPHE RECAPITULATIF DES SEUILS DE TOXICITE AIGUË

2. INTRODUCTION

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

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

Trois types d'effets toxiques ont été définis :

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

Les couples concentration - durée d'exposition associés à ces effets permettent de déterminer les seuils de toxicité aiguë que sont les "seuils des effets létaux significatifs" (S.E.L.S), les "seuils des premiers effets létaux" (S.P.E.L), les "seuils des effets irréversibles" (S.E.I.), les "seuils des effets réversibles" (S.E.R.) et le "seuil de perception" (S.P.).

- ✓ 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 donné, 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).

Solvay S.A. a demandé à l'INERIS de lui proposer ces seuils de toxicité aiguë pour l'épichlorhydrine.

Les seuils sont élaborés en suivant la "Méthodologie de détermination des seuils des effets létaux, des effets irréversibles, des effets réversibles et de perception lors d'émission accidentelle d'une substance chimique dans l'atmosphère qui a été adoptée le 20 novembre 2003, révisé en décembre 2007 et consultable sur le site Internet de l'INERIS (www.ineris.fr).

Les principales caractéristiques physico-chimiques de l'épichlorhydrine sont rassemblées dans le tableau ci-dessous :

Paramètre	Valeur/description	Référence
Nom chimique	Epichlorhydrine	
Numéro CAS	106-89-8	
Numéro EINECS	203-439-8	
Formule chimique	C ₃ H ₅ ClO	HSDB
Etat physique (température ambiante)	Liquide	OMS IPCS (1983)
Poids moléculaire	92,53 g.mol ⁻¹	HSDB
Tension de vapeur	1,73 kPa (20°C)	OMS IPCS (1983)
Concentration de vapeur saturante à 20°C	65,68 g.m ⁻³	Voir formule ¹
Densité vapeur (air=1)	3,21	OMS IPCS (1983)
Solubilité (eau)	66 g.L ⁻¹	OMS IPCS (1983)
Température d'ébullition	115°C	OMS IPCS (1983)
Température de fusion	-26°C	OMS IPCS (1983)
Limite d'explosivité	Inférieure : 3,8% Supérieure : 21,0%	IUCLID
Conversion	1 ppm = 3,85 mg.m ⁻³ 1 mg.m ⁻³ = 0,26 ppm (20°C ; 1013 hPa)	OMS IPCS (1983)

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

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

avec P (pression de vapeur) = 1730 Pa

MM (masse molaire) = 92,53 g.mol⁻¹

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

T (température) = 293,15 K

L'épichlorohydrine est un liquide volatile incolore qui est une des matières premières utilisées dans la fabrication de résines époxydiques, de résines échangeuses d'ions, de polyétherpolyols pour des mousses polyuréthane ignifugées, d'alkylglycérylétthersulfonates pour des détergents, d'élastomères, de résines spéciales pour le traitement du papier, du glycérol et de ses dérivés.

3. VALEURS OFFICIELLES EXISTANTES

En France, l'émission accidentelle d'épichlorhydrine n'a pas encore fait l'objet d'un examen par le ministère en charge de l'environnement.

Le comité **AEGLs** (Acute Exposure Guideline Levels) a publié au Federal Register de décembre 2008 les valeurs A.E.G.L.s de l'épichlorhydrine. Ces valeurs ont le statut d'"interim" A.E.G.L.s Les définitions de ces valeurs A.E.G.L.s (en français - traduction par le comité AEGL) sont :

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

Les valeurs AEGLs pour l'épichlorhydrine sont les suivantes :

Durée (min)	10	30	60	240	480
AEGL-1 (ppm)	5,7	5,7	5,7	5,7	5,7
AEGL-2 (ppm)	53	53	24	14	10
AEGL-3 (ppm)	570	160	72	44	30

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

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

- ✓ **ERPG-1 :** concentration atmosphérique maximale en-dessous de laquelle il est probable que presque tous les individus pourraient être exposés 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 l'épichlorhydrine, les valeurs des ERPG (1991) sont :

- ✓ **ERPG-1 :** 2 ppm
- ✓ **ERPG-2 :** 20 ppm

✓ ERPG-3 : 100 ppm

Rappel : Il existe également une valeur seuil IDLH (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 l'épichlorhydrine, cette valeur était initialement de 250 ppm mais a été révisée à 75 ppm en 1995. Cette valeur a été révisée en raison des données de toxicité aiguë par inhalation chez l'homme et chez l'animal.

Classement de l'épichlorhydrine (Règlement CE N°127 2/2008)

Classification: H226, H350, H331, H311, H301, H314, H317.

Etiquetage: H226, H350, H331, H311, H301, H314, H317, GSH02, GSH06, GSH08, GSH05, Dgr.

4. DONNEES DE TOXICITE CHEZ L'HOMME

4.1 DONNEES EPIDEMIOCLINIQUES

4.1.1 DONNEES ACCIDENTELLES

✓ NIOSH (1976)

Le cas d'un travailleur de 53 ans qui a été exposé à une forte concentration (mais de valeur exacte inconnue) pendant 30 minutes, s'est plaint après plusieurs heures d'une inflammation de la muqueuse nasale et de la gorge, de toux, d'une congestion de la poitrine, d'un écoulement nasal, des maux de tête suivis de nausées. L'homme a été hospitalisé rapidement, et les symptômes ont diminué d'intensité dans les 3 ou 4 jours. Aucune séquelle n'a été répertoriée, mais le travailleur a rapporté qu'il semble être sujet à de plus fréquentes infections des voies respiratoires supérieures qu'auparavant.

✓ Schultz (1964)

Un cas d'un homme âgé de 39 ans a été exposé de manière brève mais intense à une bouffée d'épichlorhydrine provenant d'un réservoir plein. Il a présenté immédiatement une irritation de la gorge et des yeux, suivi d'un œdème facial, de nausées, de vomissements, de maux de tête et de dyspnée. Le jour suivant, il est hospitalisé et il est constaté une hépatomégalie. Le deuxième jour, il présente un ictere avec une forte augmentation du taux de bilirubine sérique. Après 18 jours, l'ictère a disparu mais l'hépatomégalie subsiste en partie. Cinq mois plus tard, un examen clinique a été pratiqué sur le travailleur et celui-ci révèle une altération bronchique au niveau du poumon droit, une pression artérielle élevée et des altérations hépatiques. Par ailleurs, la fonction hépatique est altérée (taux importants d'urobiline et d'urobilinogène urinaires). De nombreux mois plus tard, l'auteur décrit une persistance des troubles hépatiques et une bronchite asthmatiforme dont l'étiologie est d'après l'auteur due à l'exposition toxique. Cependant, il n'est pas exclu que l'altération hépatique ait une autre cause ; de même l'hypertension n'a pas été retenue comme consécutive à l'exposition.

4.1.2 DONNEES EPIDEMIOLOGIQUES

✓ Olsen, et al (1994)

L'étude a été menée sur une cohorte de 1046 employés qui ont travaillé au moins un mois dans les unités de production ou d'utilisation d'épichlorhydrine sur la période de 1957 à 1986.

Aucune augmentation du SMR (« standardized mortality ratio ») n'a été observée pour tous les néoplasmes malins, les cancers du poumon, les maladies du système cardiovasculaire, ou la maladie artériosclérotique cardiaque, en comparaison avec la prévalence de ces différentes pathologies dans la population générale et au sein de l'entreprise.

✓ **Milby, et al (1981).**

Cette étude épidémio-clinique a pour but de montrer la relation existante entre l'exposition à de l'épichlorhydrine et la fonction testiculaire (notamment évaluée par l'analyse du spermatogramme) chez des ouvriers exposés de deux usines chimiques (44 et 84 hommes exposés et 90 hommes non exposés). L'étude n'a pas montré de preuve que l'exposition à l'épichlorhydrine pouvait perturber le spermatogramme. Cependant il n'est pas possible de statuer sur l'absence d'association entre la baisse du nombre de spermatozoïdes et une forte exposition à l'épichlorhydrine.

NB : En raison du classement de l'épichlorhydrine comme substance carcinogène catégorie 2, des études épidémiologiques sur ces effets ont été analysées et rapportées dans l'annexe 1 pour information.

4.2 DONNEES EXPERIMENTALES CHEZ LES VOLONTAIRES SAINS

- **Wexler, et al (1971)**

Des hommes (nombre non précisé) exposés à 20 ppm d'épichlorhydrine pendant 1 heure ont présenté des brûlures (sans plus de précision) aux yeux et au niveau de la muqueuse nasale. Une exposition de 40 ppm pendant 1 heure a causé une irritation de la gorge qui a persisté pendant 48 heures après exposition. Cet auteur rapporte également qu'une exposition chronique à des taux faibles est à l'origine de fatigue, de troubles gastro-intestinaux, de conjonctivite et de coryza.

- **Deichmann et Gerarde (1969)**

Des hommes (nombre non précisé) exposés à de l'épichlorhydrine à 40 ppm pendant moins de 2 heures ont présenté une irritation de la gorge.

- **UCC (1983)**

Quatre hommes ont été exposés à plusieurs concentrations d'épichlorhydrine (17, 68, et 136 ppm) pendant 2 minutes. Trois sujets exposés à 68 ppm n'ont présenté aucun effet irritant, et un seul rapporte une irritation du pharynx. Deux sujets exposés à 136 ppm ont rapporté une sensation de froid au niveau des yeux et de la bouche et les deux autres sujets ont présenté une irritation des yeux ou du pharynx.

5. DONNEES DE TOXICITE CHEZ L'ANIMAL

5.1 ETUDE DES EFFETS LETAUX

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

5.1.1 CHEZ LES RONGEURS : RAT, SOURIS ET COBAYES

- Dietz, et al (1985) - Cotation 2 (Etude bien documentée et en accord avec les principes scientifiques, acceptable pour l'évaluation)
- ✓ **Espèce étudiée :** Rat Fischer 344 (âgés de 6 à 8 semaines)
- ✓ **Conditions expérimentales :** Les expositions corps entier ont eu lieu dans des chambres d'exposition de 2,6 m³. Les atmosphères sont générées par air chaud comprimé passant à travers un tube en « J ». Les concentrations sont de types nominales et analytiques. Les concentrations ont été analysées 7 fois par heure par chromatographie gazeuse.
- ✓ **Concentrations d'exposition :** 552, 1008, 1970, 2865, 3275 et 3995 ppm.
- ✓ **Temps d'exposition :** 1 heure
- ✓ **Temps d'observation :** 14 jours
- ✓ **Sexe et nombre d'animaux par lot :** 6 mâles et 6 femelles (sauf pour deux concentrations 2865 et 3275 ppm, seulement 6 mâles)
- ✓ **Groupe témoin :** non
- ✓ **Résultats :** Les signes de toxicité sont prédominants à partir de la concentration 1970 ppm. Tous les rats exposés à des concentrations de 1008 ou 552 ppm sont restés prostrés dans leur cage, les yeux complètement fermés. Les animaux ont présenté des signes d'irritations nasales et oculaires, une respiration difficile. Aux concentrations de 3275 et 3995 ppm (mâles) et de 3995 ppm (femelles), une hyperactivité a pu être notée. A l'exposition maximale de 3995 ppm, les rats étaient cyanosés immédiatement avant la fin de l'exposition.

A l'autopsie, l'observation la plus fréquente chez les rats mâles ayant survécu au terme des 14 jours d'observation, fut une opacification bilatérale de la cornée pour 1 rat à 1970 ppm, pour 5 rats à 2865 ppm et pour les 6 rats à 3275 ppm.

Des CL₅₀ ont été calculées par les auteurs :

- ✓ Mâles : CL₅₀ 1 heure = 3617 ppm
- ✓ Femelles : CL₅₀ 1 heure = 2165 ppm

La mortalité est reportée dans le tableau ci-dessous :

Concentrations	Mortalité			
	ppm	Mâles	Femelles	Total
552		0/6	0/6	0/12
1008		0/6	0/6	0/12
1970		0/6	2/6	2/12
2865		0/6	-	0/6

3275	0/6	-	0/6
3995	6/6	6/6	12/12

- **Laskin, et al (1980) - Cotation 2** (Etude bien documentée et en accord avec les principes scientifiques, acceptable pour l'évaluation)
- ✓ **Espèce étudiée :** Rats Spague-Dawley
- ✓ **Conditions expérimentales:** Les animaux sont exposés en corps entier à différentes concentrations d'épichlorhydrine (analytiques) dans des chambres d'exposition de 128 litres ou 1,3 m³. Les concentrations d'épichlorhydrine ont été mesurées toutes les 30 minutes pendant les expositions (mesures par spectrophotométrie).
- ✓ **Concentrations d'exposition :** 283, 303, 339, 369, 421 et 445 ppm
- ✓ **Temps d'exposition :** 6 heures
- ✓ **Temps d'observation:** 14 jours
- ✓ **Sexe et nombre d'animaux par lot :** mâles – 20 par lot
- ✓ **Groupe témoin :** non
- ✓ **Résultats :**

La mortalité au cours des 14 jours d'observation post-exposition augmente fortement sur un assez petit intervalle de concentrations. A 339 ppm, la mortalité observée est de seulement 5%, mais augmente à 75% à 369 ppm. Les auteurs ont calculé une LC₅₀ d'environ 360 ppm. L'examen pathologique de 24 animaux (4 animaux de chacun des 6 lots) révèle une irritation respiratoire (qui a pu être observée au cours de l'examen clinique quotidien des animaux pendant les 14 jours d'observation) avec hémorragie pulmonaire et un sévère œdème du poumon.

Concentration d'exposition (ppm)	Nombre de morts (14 jours)
445	17/20
421	16/20
369	15/20
339	1/20
303	1/20
283	0/20

NB : Une partie de l'étude de Laskin et al, a porté sur les aspects cancérogènes de l'épichlorhydrine. Cependant, comme l'épichlorhydrine n'a pas été retenue comme substance appartenant aux substances dites « one shot carcinogen » (pour lesquelles une exposition unique et de courte durée induit l'apparition de tumeurs), cette partie de l'étude a été placée dans l'annexe 2 du présent rapport, pour information.

- **UCC (1983) - Cotation 3** (document insuffisant pour l'évaluation, générations d'atmosphère peu contrôlées)
 - ✓ **Espèce étudiée :** rat
 - ✓ **Conditions expérimentales:** Les vapeurs d'épichlorhydrine sont générées par un passage d'air sec (2,5L/min) à travers le liquide pur. La concentration nominale est estimée par la mesure de la perte de liquide et par la mesure du volume total de l'air qui a traversé l'épichlorhydrine liquide et l'analyse se fait par spectrophotométrie (355 nm) après passage dans une solution réactive contenant de la lepidine. L'absorbance de la solution traduit la concentration en épichlorhydrine d'après des courbes étalons.
 - ✓ **Concentrations d'exposition :** 23 400 ppm
 - ✓ **Temps d'exposition :** 5, 10 et 15 minutes
 - ✓ **Temps d'observation:** 14 jours
 - ✓ **Sexe et nombre d'animaux par lot :** 6 rat mâles Carworth-Wistar par temps d'exposition
 - ✓ **Groupe témoin :** non
 - ✓ **Résultats :** Pour tous les animaux la respiration a été saccadée pendant l'exposition, indiquant une irritation des voies respiratoires. Ceux exposés 10 et 15 minutes ont présenté des incoordinations. Aucun rat n'est mort pour le temps 5 minutes d'exposition, 5 rats sont morts 2 jours après exposition pour le temps d'exposition de 10 minutes et tous les rats sont morts en 12 heures pour le temps d'exposition de 15 minutes.

- **UCC (1983) - Cotation 3** (document insuffisant pour l'évaluation, générations d'atmosphère peu contrôlées)

Deux lots de 4 rats (jeunes et mûres) ont été exposés à 290 et 580 ppm pendant 4 heures dans des chambres d'exposition 9-L et observés pendant 14 jours. Aucun rat n'est mort à la concentration de 290 ppm et aucun signe d'irritation n'a été observé. Par contre, tous les rats exposés à la concentration de 580 ppm sont morts au cours des 24 premières heures post-exposition excepté 4 femelles matures qui sont mortes pendant la période d'observation (3 à 12 jours).

- **UCC (1983) - Cotation 3** (document insuffisant pour l'évaluation, générations d'atmosphère peu contrôlées)
 - ✓ **Espèce étudiée :** rat
 - ✓ **Conditions expérimentales:** Les vapeurs d'épichlorhydrine sont générées par un passage d'air sec (2,5L/min) à travers le liquide pur. La concentration nominale est estimée par la mesure de la perte de liquide et par la mesure du volume total de l'air qui a traversé l'épichlorhydrine liquide et l'analyse se fait par spectrophotométrie (355 nm) après passage dans une solution réactive contenant de la lepidine. L'absorbance de la solution traduit la concentration en épichlorhydrine d'après des courbes étalons.
 - ✓ **Concentrations d'exposition :** 1160 et 580 ppm
 - ✓ **Temps d'exposition :** 4 heures

- ✓ **Temps d'observation:** 14 jours
- ✓ **Sexe et nombre d'animaux par lot :** 6 et 30 rat mâles Carworth-Wistar pour respectivement les deux concentrations d'exposition
- ✓ **Groupe témoin :** non
- ✓ **Résultats :** 15 rats sur 30 sont morts après l'exposition à 580 ppm ainsi que les 6 rats exposés à la concentration de 1160 ppm. Les symptômes observés sont essentiellement une irritation de la muqueuse respiratoire, avec une augmentation du rythme respiratoire ainsi qu'une léthargie. L'autopsie révèle des hémorragies pulmonaires.

- **UCC (1983) - Cotation 3** (document insuffisant pour l'évaluation, générations d'atmosphère peu contrôlées)
- ✓ **Espèce étudiée :** souris
- ✓ **Conditions expérimentales:** Les vapeurs d'épichlorhydrine sont générées par un passage d'air sec (2,5L/min) à travers le liquide pur. Les concentrations nominales sont estimées par la mesure de la perte de liquide et par la mesure du volume total de l'air qui a traversé l'épichlorhydrine liquide et l'analyse se fait par spectrophotométrie (355 nm) après passage dans une solution réactive contenant de la lepidine. L'absorbance de la solution traduit la concentration en épichlorhydrine d'après des courbes étalons. Les expositions ont lieu dans des chambres 193-L.
- ✓ **Concentrations d'exposition :** 1160, 580 et 290 ppm
- ✓ **Temps d'exposition :** 4 heures
- ✓ **Temps d'observation:** 14 jours
- ✓ **Sexe et nombre d'animaux par lot :** 6 ou 11 souris mâles
- ✓ **Groupe témoin :** non
- ✓ **Résultats :**

Concentrations (ppm)	Mortalité
1160	6/6
580	0/6
290	0/11

A partir de ces résultats, les auteurs ont calculé CL₅₀ de 820 ppm. Ils ont observé une irritation des muqueuses, une augmentation du rythme respiratoire, de la léthargie et enfin une respiration laborieuse pour les animaux exposés à 1160 ppm, tandis que les animaux exposés aux deux autres concentrations n'ont présenté que des irritations.

- **UCC (1983) - Cotation 3** (document insuffisant pour l'évaluation, générations d'atmosphère peu contrôlées)
- ✓ **Espèce étudiée :** Cobaye
- ✓ **Conditions expérimentales :** Les vapeurs d'épichlorhydrine sont générées par un passage d'air sec (2,5L/min) à travers le liquide pur. Les concentrations nominales sont estimées par la mesure de la perte de liquide et par la mesure du volume total de l'air qui a traversé l'épichlorhydrine liquide et l'analyse se fait par spectrophotométrie (355 nm) après passage dans une solution réactive contenant de la lepidine. L'absorbance de la solution traduit la concentration en épichlorhydrine d'après des courbes étalons. Les expositions ont lieu dans des chambres 193L.
- ✓ **Concentrations d'exposition :** 1160, 580 et 290 ppm
- ✓ **Temps d'exposition :** 4 heures
- ✓ **Temps d'observation :** 14 jours
- ✓ **Sexe et nombre d'animaux par lot :** 4 ou 6 cobayes mâles
- ✓ **Groupe témoin :** non
- ✓ **Résultats :**

Concentrations (ppm)	Mortalité
1160	4/4
580	2/6
290	0/4

A partir de ces résultats, les auteurs ont calculé CL₅₀ de 651 ppm. Ils ont observé une irritation des muqueuses, une augmentation du rythme respiratoire de la léthargie et enfin une respiration laborieuse pour les animaux morts, tandis que les animaux survivants n'ont présenté que des irritations de la muqueuse respiratoire.

- **Freuder and Leake (1941) - Cotation 3** (Insuffisant pour l'évaluation, les concentrations ne sont pas analysées mais seulement estimées)
- ✓ **Espèce étudiée :** Souris
- ✓ **Conditions expérimentales :** les souris sont placées dans des chambres en verre et exposées à de l'air renouvelé en permanence contenant de l'épichlorhydrine aux concentrations désirées ; ces concentrations sont estimées par fluxmétrie.
- ✓ **Concentrations d'exposition :** 2370, 8300 et 16600 ppm
- ✓ **Temps d'exposition :** 30 et 60 minutes
- ✓ **Temps d'observation :** 24 heures
- ✓ **Sexe et nombre d'animaux par lot :** 30 pour 2 370 ppm et 16 600 ppm ; 20 pour 8300 ppm
- ✓ **Groupe témoin :** non

- ✓ **Résultats :** L'inhalation des vapeurs d'épichlorhydrine produit immédiatement une irritation nasale et oculaire à toutes les concentrations testées. Après une période d'excitation apparaissant 3 minutes après le début de l'exposition pour les souris exposées à 16600 ppm et 14 minutes pour celles exposées à 8300 ppm, les animaux deviennent calmes. De plus ils développent une suite de symptômes caractéristiques (cyanose suivie d'une relaxation musculaires des extrémités, la queue se rigidifie, le corps se met à trembler ; puis il y a dépression respiratoire entraînant des convulsions cloniques précédent immédiatement un arrêt respiratoire et la mort des animaux). Les données de mortalité sont reprises dans le tableau ci-dessous :

Concentrations (ppm)	Temps d'exposition (min)	Mortalité
2370	60	0/30
8300	30	20/20
16600	30	30/30

- **Mobay Chemical Corporation (1983) - Cotation 3** (Utilisation d'un solvant susceptible de modifier l'action de l'épichlorhydrine)
- ✓ **Espèce étudiée :** Rats Wistar
- ✓ **Conditions expérimentales:** Les expérimentations sont effectuées avec un appareil à inhalation à flux dynamique. La substance est pulvérisée sous forme de spray atomisé composé d'épichlorhydrine dissoute dans un mélange d'alcool et de lutrol (1 :1). Les analyses des concentrations des atmosphères générées sont réalisées par spectrophotométrie.
- ✓ **Concentrations d'exposition :** 825 et 1375 mg.m⁻³ et 296, 638, 1038 et 1440 mg.m⁻³ (215, 357 et 77, 166, 270, et 374 ppm)
- ✓ **Temps d'exposition :** 1 heure pour les 2 premières concentrations et 4 heures pour les 4 suivantes
- ✓ **Temps d'observation:** 14 jours
- ✓ **Sexe et nombre d'animaux par lot :** 20 rats mâles
- ✓ **Groupe témoin :** non
- ✓ **Résultats :**

Concentrations (mg.m ⁻³)	Concentrations (ppm)	Temps d'exposition (min)	Mortalité
825	215	60	0/20
1375	357	60	0/20
296	77	240	0/20
638	166	240	1/20
1038	270	240	9/20
1440	374	240	20/20

A la concentration de 1375 mg.m⁻³ pour 1 heure d'exposition et pour les concentrations supérieures à 638 mg.m⁻³, tous les rats ont présenté des symptômes de toxicité (sans plus de précision). A l'autopsie, les animaux présentaient un œdème du poumon, à l'origine de la mort des animaux.

- **Mobay Chemical Corporation (1983) - Cotation 3** (Utilisation d'un solvant susceptible de modifier l'action de l'épichlorhydrine)
- ✓ **Espèce étudiée :** Rats Wistar, Souris CF1 et Cobaye Purlbright
- ✓ **Conditions expérimentales:** Les expérimentations sont effectuées dans une chambre d'inhalation de 2m³. La substance est pulvérisée sous forme de spray atomisé composé d'épichlorhydrine dissoute dans un mélange d'alcool et de lutrol (2-méthoxyrame), (1:1). Les analyses des concentrations des atmosphères générées sont réalisées par spectrophotométrie
- ✓ **Concentrations d'exposition :** 70, 204, 324, 500, et 3350 mg.m⁻³ et 171 et 498 mg.m⁻³ (18, 53, 84, 130 et 870 ppm et 44 et 129 ppm)
- ✓ **Temps d'exposition :** 1 heure pour les 5 premières concentrations et 4 heures pour les 2 dernières
- ✓ **Temps d'observation:** 14 jours
- ✓ **Sexe et nombre d'animaux par lot :** 10 ou 20 rats mâles, 20 souris mâles et 5 cobayes mâles
- ✓ **Groupe témoin :** non
- ✓ **Résultats :**

Espèces	Concentrations (mg.m ⁻³)	Concentrations (ppm)	Temps d'exposition (min)	Mortalité/ Symptômes /nombre d'individus
Rats	70	18	60	0/0/20
	204	53	60	0/0/20
	324	84	60	0/4/10
	500	130	60	0/0/10
	3350	870	60	11/20/20
	171	44	240	0/0/20
	498	129	240	0/0/10
Souris	70	18	60	0/0/20
	204	53	60	0/0/20
	324	84	60	1/10/20
	500	130	60	0/0/20
	3350	870	60	1/20/20
	171	44	240	0/0/20
	498	129	240	0/0/20

Cobayes	70	18	60	0/0/5
	204	53	60	0/0/5
	324	84	60	0/5/5
	500	130	60	0/0/5
	3350	870	60	2/5/5
	171	44	240	0/0/5
	498	129	240	3/5/5

Au cours de ces expérimentations, les cobayes et les rats ont été les espèces les plus sensibles.

- **Mobay Chemical Corporation (1983) - Cotation 3** (Utilisation d'un solvant susceptible de modifier l'action de l'épichlorhydrine)
- ✓ **Espèce étudiée :** Rats Wistar, Souris CF1 et Cobaye Purlbright
- ✓ **Conditions expérimentales:** Les expérimentations sont réalisées par évaporation d'épichlorhydrine contenue dans une boîte de Pétri placée dans une chambre d'inhalation de 400L. Le produit s'évapore à température ambiante et les vapeurs sont distribuées uniformément par un ventilateur. Le calcul des concentrations se fait par différence de produit présent dans la boîte de Pétri avant et après expérience.
- ✓ **Concentrations d'exposition :** 500, 1250, 2500 et 10000 mg.m⁻³ (130, 325, 649 et 2597 ppm)
- ✓ **Temps d'exposition :** 4 heures
- ✓ **Temps d'observation:** 14 jours
- ✓ **Sexe et nombre d'animaux par lot :** 10 rats mâles, 20 souris mâles et 5 cobayes mâles par exposition
- ✓ **Groupe témoin :** non
- ✓ **Résultats :**

Espèces	Concentrations (mg.m ⁻³)	Concentrations (ppm)	Mortalité/Symptômes/nombre d'individus
Rats	500	130	0/0/10
	1250	325	0/0/10
	2500	649	5/10/10
	10000	2597	10/10/10
Souris	500	130	0/0/20
	1250	325	0/0/20
	2500	649	1/20/20
	10000	2597	20/20/20
Cobayes	500	130	0/0/5
	1250	325	4/5/5

	2500	649	4/5/5
	10000	2597	5/5/5

Au cours de cette expérience, le cobaye a été l'espèce la plus sensible.

- **Lawrence, et al (1972) - Cotation 3** (Document insuffisant pour l'évaluation, absence de description méthodologique pour l'analyse des concentrations)

Les animaux exposés sont des souris ICR mâles. Les vapeurs saturées en épichlorhydrine sont produites par bullage d'air dans de l'épichlorhydrine liquide et introduites dans une chambre d'exposition (8,75L en verre) avec un débit de $2\text{L} \cdot \text{min}^{-1}$. Les concentrations ont été calculées via la perte de matériel et le flux d'air. Les animaux sont exposés pendant plusieurs temps spécifiques (non disponibles) et observés 7 jours après exposition pour étudier la mortalité. Un temps léthal 50% (LT_{50}) de 9,13 minutes (IC : 8,49 – 9,81 min) a été déterminé (Méthode de Karber modifiée par Cornfield & Mantel) à la concentration de $71890 \text{ mg} \cdot \text{m}^{-3}$ (18691 ppm).

5.1.2 CHEZ LE LAPIN

- **UCC (1983) - Cotation 3** (document insuffisant pour l'évaluation, générations d'atmosphère peu contrôlées)
- ✓ **Espèce étudiée :** lapin
- ✓ **Conditions expérimentales :** Les vapeurs d'épichlorhydrine sont générées par un passage d'air sec (2,5L/min) à travers le liquide pur. Les concentrations sont estimées par la mesure de la perte de liquide et par la mesure du volume total de l'air qui a traversé l'épichlorhydrine liquide et l'analyse se fait par spectrophotométrie (355 nm) après passage dans une solution réactive contenant de la lepidine. L'absorbance de la solution traduit la concentration en épichlorhydrine d'après des courbes étaffons. Les expositions ont lieu dans des chambres 193-L.
- ✓ **Concentrations d'exposition :** 1160, 580 et 290 ppm
- ✓ **Temps d'exposition :** 4 heures
- ✓ **Temps d'observation :** 14 jours
- ✓ **Sexe et nombre d'animaux par lot :** 3 mâles
- ✓ **Groupe témoin :** non
- ✓ **Résultats :**

Concentrations (ppm)	Mortalité
1160	3/3
580	2/3
290	0/3

Une CL_{50} de 516 ppm a été calculée à partir de ces résultats pour une période d'exposition de 4 heures. Il a été observé une irritation des muqueuses, une augmentation du rythme respiratoire, de la léthargie et enfin une respiration laborieuse pour les animaux qui n'ont pas survécu à l'exposition, tandis que les animaux survivants n'ont présenté que des irritations.

5.1.3 CHEZ LE CHIEN

- **UCC (1983) - Cotation 3** (document insuffisant pour l'évaluation, générations d'atmosphère peu contrôlées)

Des chiens mâles et femelles ont été exposés à 72, 145, 290, 580 ou 1160 ppm d'épichlorhydrine (un chien par concentration d'exposition sauf pour 145 ppm où 2 chiens furent exposés). Le temps d'exposition est de 4 heures, le temps d'observation a été de 14 jours et les conditions expérimentales sont identiques à celles décrites précédemment chez le rat pour l'étude UCC (1983). Il est indiqué par les auteurs que les chiens exposés aux concentrations de 145, 290, 580 et 1160 ppm ont régurgités une petite dose d'herbicide (sans plus de précision). Les chiens exposés aux deux plus fortes concentrations ont présenté des vomissements au cours de l'exposition ainsi qu'une irritation de la muqueuse, une augmentation du rythme respiratoire, de la léthargie et enfin une respiration laborieuse. Ces animaux sont morts en fin d'exposition. L'autopsie a révélé une hémorragie de la dure-mère. Une irritation de la muqueuse a pu être notée chez les chiens qui ont survécu à l'exposition (concentrations inférieures ou égales à 290 ppm). La CL₅₀ a été calculée à 430 ppm pour 4 heures d'exposition.

5.1.4 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.).

5.2 ÉTUDE DES EFFETS NON LETAUX

5.2.1 CHEZ LES RONGEURS : RAT, SOURIS ET COBAYES

- **Gardner et al (1985) - Cotation 2** (Etude bien documentée et en accord avec les principes scientifiques, acceptable pour l'évaluation)
 - ✓ **Espèce étudiée :** rat Crl-CD
 - ✓ **Conditions expérimentales :** Des lots de 4 rats sont exposés nose-only pendant 15 minutes à l'épichlorhydrine. Les atmosphères sont générées par un flux d'azote passant dans le liquide puis mélangé à l'air. Les concentrations sont mesurées par chromatographie en phase gazeuse. Les taux respiratoires sont mesurés par pléthysmographie
 - ✓ **Concentrations d'exposition :** 101, 363,2 ; 394,1 ; 642,7 ; 662,9 ; 913,7 ; 1963 ppm
 - ✓ **Temps d'exposition :** 15 minutes
 - ✓ **Temps d'observation :** 48 heures
 - ✓ **Sexe et nombre d'animaux par lot :** 4 rats mâles
 - ✓ **Groupe témoin :** non
 - ✓ **Résultats :**

La RD₅₀ (concentration nécessaire pour produire une diminution de 50% du taux respiratoire) a été calculée à 1342 ppm. Le maximum de diminution du taux respiratoire est observé au bout des 15 minutes d'exposition. Il est également précisé que la plus petite dose induisant des tumeurs nasales est 30 ppm. Les rats présentent une légère perte de poids 24h après l'exposition.

Concentrations (ppm)	% diminution du taux respiratoire (moyenne ± SD)
101	6 ± 15
363,2	33 ± 9
394,1	32 ± 7
642,7	52 ± 7
662,9	36 ± 19
913,7	54 ± 8
1963	52 ± 21

- **Robinson et al (1995) - Cotation 2** (Etude bien documentée et en accord avec les principes scientifiques, acceptable pour l'évaluation)

- ✓ **Espèce étudiée :** rat Fischer-344
- ✓ **Conditions expérimentales :** Les rats sont exposés à des concentrations de 0 ou 100 ppm d'épichlorhydrine par inhalation pendant 4h. Les sacrifices des rats se font aux jours 0, 1, 2, ou 3 post-exposition. Un échantillon sanguin est obtenu par exsanguination à partir de l'aorte abdominale pour analyses sériques (bilirubine totale, protéines totales, urée, créatinine et activité enzymatiques (AST, ALT, ALKPH et LDH)). Les foies et les reins sont également prélevés pour être pesés et analysés (GSH et cytochrome P450). Enfin des coupes histologiques sont effectuées sur le lobe hépatique gauche et sur les deux reins.

L'épichlorhydrine est vaporisée par un flux d'azote qui traverse le liquide. Ce flux est injecté dans les chambres d'exposition et mélangé à l'air inspiré. La régulation des concentrations se fait par modification du flux d'azote. Les concentrations sont vérifiées par analyses régulières (14 fois au cours des 4 heures d'exposition) par spectrophotométrie infra-rouge.

- ✓ **Concentrations d'exposition :** 0 et 100 ppm
- ✓ **Temps d'exposition :** 4 heures
- ✓ **Temps d'observation :** 3 jours
- ✓ **Sexe et nombre d'animaux par lot :** 6 rats mâles âgés de 60 ± 2 jours (jeunes adultes) et 12 rats mâles âgés de 90 ± 2 jours (adultes).
- ✓ **Groupe témoin :** oui
- ✓ **Résultats :** Chez les jeunes adultes, aucune différence n'a été observée pour le poids corporel. Aucune lésion hépatique, aucune différence significative au niveau des poids absolu et relatif du foie et pas d'augmentation d'indicateurs sériques de lésions hépatiques n'ont pu être mises en évidence. De même au niveau rénal, aucune altération histopathologique ni aucune modification des indicateurs sériques n'ont pu être mises en évidence. Seul une augmentation significative du poids relatif des reins a pu être notée. Chez les rats adultes, les mêmes résultats sont observés. Cependant quelques différences significatives sont observées telle qu'une diminution significative des poids relatif et absolu du foie chez les animaux exposés. Cette expérience montre qu'une exposition à 100 ppm d'épichlorhydrine ne produit pas de modification significative des indicateurs de toxicité rénale et hépatique.

- **John, et al (1983) - Cotation 2** (Etude bien documentée et en accord avec les principes scientifiques, acceptable pour l'évaluation)

Aucun effet maternel ou sur le développement n'ont pu être imputables à l'exposition à de l'épichlorhydrine chez des lots de 43-46 rats Sprague-Dawley (concentrations de 0, 2,5, ou 25 ppm ; 7 heures/jour pendant les jours de gestation (6^{ème} au 15^{ème} jour). De même, chez 20-25 lapins New Zealand exposés pendant la période de gestation (même conditions que pour les rats) n'ont montré aucun effet maternel ou sur le développement attribuables à l'exposition à de l'épichlorhydrine.

- **Slott, et al (1990) - Cotation 2** (Etude bien documentée et en accord avec les principes scientifiques, acceptable pour l'évaluation)

L'étude a consisté à étudier les effets de l'inhalation d'épichlorhydrine sur la mobilité de spermatozoïdes et sur la fonction testiculaire de rats Fisher-344. Des lots de rats âgés de 90 jours ont été exposés à des concentrations de 0 ou 100 ppm d'épichlorhydrine pendant 4 heures. Les différents paramètres ont été mesurés aux jours 1, 2, 6 et 14 post-exposition. Les animaux exposés n'ont pas montré de signes de toxicité. Aucun effet n'a pu être observé sur les masses épididymales et testiculaires, sur le nombre de spermatozoïdes, au niveau de la queue de l'épididyme ou sur le nombre de spermatides testiculaires. Par contre, la motilité des spermatozoïdes est diminuée par rapport aux contrôles (-14% à -20%) seulement au jour 1 après exposition. Les auteurs concluent que l'inhalation de 100 ppm d'épichlorhydrine n'a pas d'effets significatifs sur les paramètres de reproduction (effets transitoires assez faibles).

- **Kane et al (1979) - Cotation 3** (Document insuffisant pour l'évaluation, lecture graphique pour les concentrations d'exposition)

- ✓ **Espèce étudiée :** souris
- ✓ **Conditions expérimentales :** Les expositions sont réalisées par aérosolisation d'épichlorhydrine pure (les concentrations sont évaluées par la méthode basée sur l'oxydation de l'acide périodique suivi d'une analyse photométrique. Le taux respiratoire est mesuré par pléthysmographie et les expositions sont « nose-only ». Pour chaque exposition un nouveau lot de souris est utilisé.
- ✓ **Concentrations d'exposition :** environ 150 à 2500 ppm (lecture graphique)
- ✓ **Temps d'exposition :** 10 minutes
- ✓ **Temps d'observation :** -
- ✓ **Sexe et nombre d'animaux par lot :** 4
- ✓ **Groupe témoin :** oui
- ✓ **Résultats**

Pour l'épichlorhydrine, une RD₅₀ (concentration nécessaire pour produire une diminution de 50% du taux respiratoire) a été calculée de 687 ppm (intervalles de confiance : 633-748 ppm)

- **Itoh et al (1994) - Cotation 3** (Document insuffisant pour l'évaluation, seul l'abstract est disponible en anglais, document original en japonais)

Cette étude a porté sur les effets de l'inhalation d'épichlorhydrine sur les rats. Deux lots de rats ont été constitués :

- lot I : Inhalation de vapeurs d'épichlorhydrine à 20 ppm pendant 90 minutes

- lot II : Inhalation de vapeurs d'épichlorhydrine à 5 ppm, 2 heures par jour, pendant 6 jours par semaine (pour un total de 30 inhalation)

Des examens biochimiques et histologiques des organes des animaux sont pratiqués. Pour les lots I & II, aucun effet de l'épichlorhydrine n'a pu être noté au niveau des marqueurs enzymatiques, par contre, pour le lot I, le nombre d'hématies a augmenté. De même, le glutathion et l'activité enzymatique de la glutathion-S-transférase a diminué dans les reins des animaux du lot I comparativement aux animaux contrôles. Ces résultats suggèrent d'après les auteurs que l'action毒ique de l'épichlorhydrine est à l'origine d'un syndrome néphrotique et qu'elle a un effet sur le métabolisme rénal du glutathion.

5.2.2 CHEZ LE LAPIN

- **Mobay Chemical Corporation (1983) - Cotation 3** (Document insuffisant pour l'évaluation)
- ✓ **Espèce étudiée :** Lapin
- ✓ **Conditions expérimentales:** Les expérimentations sont effectuées dans une chambre d'inhalation de 2 m³. La substance est pulvérisée sous forme de spray atomisé composé d'épichlorhydrine dissoute dans un mélange d'alcool et de lutrol (1 :1). Les analyses des concentrations des atmosphères générées sont réalisées par spectrophotométrie.
- ✓ **Concentrations d'exposition :** 70, 204, 324, 500, et 3350 mg.m⁻³ et 171 et 498 mg.m⁻³ (18, 53, 84, 130 et 870 ppm et 44 et 129 ppm)
- ✓ **Temps d'exposition :** 1 heure pour les 5 premières concentrations et 4 heures pour les 2 dernières
- ✓ **Temps d'observation:** 14 jours
- ✓ **Sexe et nombre d'animaux par lot :** 3 mâles et 3 femelles
- ✓ **Groupe témoin :** non
- ✓ **Résultats**

Concentrations (mg.m ⁻³)	Concentrations (ppm)	Temps d'exposition (min)	Mortalité/Symptômes/nombre d'individus
70	18	60	0/0/3
204	53	60	0/0/3
324	84	60	0/0/3
500	130	60	0/0/3
3350	870	60	0/3/3
171	44	240	0/0/3
498	129	240	0/0/3

Les symptômes qui apparaissent à la concentration de 3350 ppm pendant 1 heure ne sont pas décrits dans la publication.

5.2.3 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.).

5.2.4 CHEZ LES PRIMATES NON HUMAINS

- **UCC (1983) - Cotation 3 (Document insuffisant pour l'évaluation)**

Un singe (l'espèce n'est pas précisée) a été exposé à de l'épichlorhydrine à la concentration de 290 ppm pendant 4 heures. Les vapeurs d'épichlorhydrine sont générées par un passage d'air sec (2,5L/min) à travers le liquide pur. La concentration est estimée par la mesure de la perte de liquide et par la mesure du volume total de l'air qui a traversé l'épichlorhydrine liquide. L'exposition a eu lieu dans une chambre 193-L. Le singe a survécu à l'exposition, au terme des 14 jours d'observation. Des signes d'irritations ont été observés et l'autopsie a révélé un caillot sanguin au niveau d'une section mi-sagittale proche de l'aire occipitale du cerveau.

6. ANALYSE DES DONNEES DE TOXICITE

6.1 ANALYSE DES DONNEES DE MORTALITE

6.1.1 ETUDES QUALITATIVES

Deux études répondant à des critères de qualité pertinents correspondant aux conditions d'exposition accidentelle (espèces, conditions expérimentales) et de résultats ont été retenues. Ces études sont celles de:

- ✓ Dietz, *et al* (1980) – cotation 2 - Etude bien documentée et en accord avec les principes scientifiques, acceptable pour l'évaluation (voir annexe 3).
- ✓ Laskin, *et al* (1980) – cotation 2 - Etude bien documentée et en accord avec les principes scientifiques, acceptable pour l'évaluation. Cependant, l'extrapolation aux autres temps que le POD est très incertaine (le temps d'exposition étant de 6 heures).

6.1.2 ANALYSE QUANTITATIVE

Cette analyse quantitative a été effectuée à partir des études retenues en § 5.1.1.

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
- τ_i : le temps d'exposition du groupe i .

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.

Le calcul des CL₅₀, CL₀₅ et CL₀₁ 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 4 donne les résultats obtenus par le logiciel standard-probit.

Nous pouvons alors écrire :

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

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

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

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

Enfin, la valeur n de la relation de Haber ($C^n \cdot t = k$) a également été calculée à partir des données analysées et retenues.

L'équation probit établie pour l'étude Dietz, et al (1985), est la suivante :

$$Y = 2,833(C) - 22,943$$

Y est une fonction de l'équation probit.

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

6.2 ANALYSE DES EFFETS NON LETAUX

6.2.1 SYNTHESE DES EFFETS NON LETAUX CHEZ L'HOMME

Concentration (ppm)	Temps (min)	Effets	Références
20	60	Brûlures aux yeux et muqueuse nasale	Wexler, 1971
40	60	Irritation de la gorge avec persistance 48h après exposition	Wexler, 1971
40	< 120	Irritation de la gorge	Deichmann, 1969

68	2	Irritation du pharynx (chez 1 sujet /3)	UCC, 1983
136	2	Sensation de froid au niveau des yeux et de la bouche et irritation des yeux et du pharynx	UCC, 1983

6.2.2 SYNTHESE DES EFFETS NON LETAUX CHEZ L'ANIMAL

Concentration (ppm)	Temps (min)	Effets	Espèces	Références
1970	60	Opacification cornéenne pour 1 rat sur 6	Rat	Dietz <i>et al</i> , 1985
1342	15	RD ₅₀	Rat	Gardner <i>et al</i> , 1985
100	240	Augmentation significative du poids des reins et du foie	Rat	Robinson <i>et al</i> , 1995

6.2.3 SYNTHESE D'AUTRES EFFETS CHEZ L'ANIMAL

Effets cancérogènes (Lasnin, *et al*, 1983)

Concentration	Nombre d'expositions	Dose totale reçue (ppm-jour)	Incidence de l'apparition de cancers*
100	30	3 000	15/140
30	290	8 700	1/100
10	250	2 500	0/100

* Cette valeur représente le nombre de rats avec cancer / le nombre total de rat exposés à de l'épichlorhydrine.

Effets reprotoxiques

Concentration (ppm)	Temps ou dose	Effets reprotoxiques
100	4h	Diminution transitoire de la motilité des spermatozoïdes (-14 à -20%) (Slott <i>et al</i> , 1990).

7. REVUE DES RESULTATS

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

Toxicocinétique de l'épichlorhydrine

Fakhouri, *et al* (1979) ont étudié le métabolisme de l'épichlorhydrine chez le rat. Deux composés dérivés de la cystéine (métabolites V et XI) sont produits par la capacité d'alkylation du cycle époxyde. D'autre part, l'hydrolyse de ce cycle conduit à la formation d'α-chlorhydrine (métabolite II), composé qui une acitvité reprotoxique chez le mâle. Ce composé est lui-même métabolisé via l'acide β-chlorolactique (métabolite VI) et l'acide oxalique (métabolite VII). La toxicité rénale de l'épichlorhydrine peut d'ailleurs s'expliquer par ce dernier métabolite (sous la forme d'oxalate de calcium se déposant au sein des tubules rénaux).

Ito, *et al* (1995) rapportent dans une étude menée sur des rats exposés pendant 1 heure à 150 ppm d'épichlorhydrine, la concentration en GSH (glutathion) dans le foie et les reins est significativement plus faible que chez les contrôles et l'activité GSH-Px (glutathion peroxydase) est diminuée dans le rein.

D'autres auteurs (Smith *et al*, 1979) ont étudié l'excrétion de l'épichlorhydrine radiomarquée chez le rat Fisher 344 exposé nose-only à 1 ou 100 ppm pendant 6 heures. 72% de la dose est excrétée au terme des premières 24h et environ 83% au bout de 72h. 46% à 54% de la radioactivité sont retrouvés dans les urines, 34% à 27% dans l'air expiré et 3% dans les fèces après les expositions de 1 ou 100 ppm respectivement.

Extrapolation des données animales à l'homme

Les valeurs calculées chez le rat, le cobaye et le lapin sont du même ordre de grandeur (respectivement : pour 4 heures d'inhalation : 411 ppm, 651 ppm et 516 ppm). Les études sur les rats seront ainsi privilégiées. Les effets observés chez les animaux après exposition à de l'épichlorhydrine sont identiques à ceux observés chez l'homme. Wexler *et al* (1971) rapporte qu'une exposition de 20 ppm pendant 1 heure chez des hommes induit des brûlures (sans plus de précisions) au niveau des yeux et de la muqueuse nasale. Cette concentration est plus basse que celle qui permet d'observer des signes cliniques chez les rats, les souris et les lapins. D'une manière générale, l'homme est une espèce plus sensible que l'animal et de ce fait, il convient d'utiliser un facteur inter-espèce de 3.

7.2 SEUILS D'EFFETS LETAUX CHEZ L'HOMME

L'annexe 2 donne les CL₀₁, CL₀₅ et CL₅₀ pour l'épichlorhydrine ainsi que leurs intervalles de confiance et pour des durées d'exposition de 1, 10, 20, 30, 60, 120, 240 et 480 minutes. Les valeurs obtenues pour les CL₀₁ et CL₀₅ sont les suivantes (après application de la méthodologie française pour le calcul aux autres temps que le POD) :

CL ₀₁ (ppm)		CL ₀₅ (ppm)	
Temps (min)		Temps (min)	
1	5661	1	7207
10	2628	10	3345

20	2085	20	2655
30	1822	30	2320
60	1446	60	1841
120	723	120	921
240	362	240	460
480	181	480	230

Compte tenu des variabilités entre espèces et notamment la plus grande sensibilité de l'homme vis-à-vis de l'épichlorhydrine, les experts toxicologues ont convenu d'appliquer un facteur d'incertitude de 3 (inter-espèce) et de retenir ces valeurs pour la fixation des seuils des effets létaux en cas d'émission accidentelle d'épichlorhydrine :

TEMPS (min)	S.E.L.S.	
	mg/m ³	ppm
1	9249	2402
10	4293	1115
20	3407	885
30	2977	773
60	2363	614
120	1181	307
240	591	153
480	295	77

TEMPS (min)	S.P.E.L.	
	mg/m ³	ppm
1	7265	1887
10	3372	876
20	2676	695
30	2338	607
60	1856	482
120	928	241
240	464	121
480	232	60

$$Y = 2,833(C) - 22,943$$

7.3 SEUILS DES EFFETS IRREVERSIBLES

Une étude aurait pu être utilisée pour la détermination de seuils d'effets irréversibles. Il s'agit de l'étude de Dietz, *et al* 1985 chez des rats. L'effet qui aurait pu être retenu est l'opacification de la cornée survenant chez 1 rat sur 6 à la concentration de 1970 ppm pour un temps d'exposition de 60 minutes. Cependant, il apparaît que le POD se situe dans la zone des concentrations létales déterminées par le modèle statistique. Ainsi, ce POD n'a pas été retenu, car il aurait impliqué l'emploi d'un grand facteur d'incertitude.

Le groupe d'experts toxicologues propose d'utiliser la méthodologie française pour extrapoler des seuils d'effets irréversibles à partir du tiers de la CL_{1%}. L'épichlorhydrine ayant une action毒ique locale, un facteur additionnel de 3 (variation intra espèce) est appliqué (soit 1/9^{ème} de la CL_{1%}).

TEMPS (min)	S.E.I.	
	mg/m ³	ppm
1	2422	629
10	1124	292
20	892	232
30	779	202
60	619	161
120	309	80
240	155	40
480	77	20

NB : les effets cancérigènes sont évoqués dans l'annexe 2.

7.4 SEUILS DES EFFETS REVERSIBLES

Une étude basée sur des données expérimentales chez les volontaires sains (Wexler, *et al*, 1971) a permis de déterminer des seuils d'effets réversibles. Au cours de cette étude, des hommes exposés à 20 ppm d'épichlorhydrine pendant 1 heure ont présenté des brûlures aux yeux et au niveau de la muqueuse nasale. A partir de cette donnée et en utilisant la méthodologie française, les seuils d'effets réversibles ont pu être déterminés et sont présentés dans le tableau ci-dessous :

TEMPS (min)	S.E.R.	
	mg/m ³	ppm
1	301	78
10	140	36
20	111	29
30	97	25
60	77	20
120	39	10
240	19	5
480	10	3

Ces SER sont en adéquation avec d'autres résultats chez des volontaires sains, notamment les résultats de l'étude UCC (1983) qui précise l'apparition d'une irritation de la gorge survenue chez un sujet exposé pendant 2 minutes à 68 ppm. Enfin des hommes exposés à 40 ppm pendant moins de 2 heures ont présenté une irritation de la gorge (Deichmann et Gerarde, 1969).

7.5 SEUIL DE PERCEPTION

Le seuil olfactif proposé se base sur l'étude Amoore *et al* (1983) et est de 0,93 ppm (3,58 mg/m³).

8. CONCLUSION

♦ Seuils d'effets létaux

TEMPS (min)	S.E.L.S.	
	mg/m ³	ppm
1	9249	2402
10	4293	1115
20	3407	885
30	2977	773
60	2363	614
120	1181	307
240	591	153
480	295	77

TEMPS (min)	S.P.E.L.	
	mg/m ³	ppm
1	7265	1887
10	3372	876
20	2676	695
30	2338	607
60	1856	482
120	928	241
240	464	121
480	232	60

♦ Seuils d'effets irréversibles

TEMPS (min)	S.E.I.	
	mg/m ³	ppm
1	2422	629
10	1124	292
20	892	232
30	779	202
60	619	161
120	309	80
240	155	40
480	77	20

♦ Seuils d'effets réversibles

TEMPS (min)	S.E.R.	
	mg/m ³	ppm
1	301	78
10	140	36
20	111	29
30	97	25
60	77	20
120	39	10
240	19	5
480	10	3

♦ Seuil de perception

Le seuil olfactif proposé est de 0,93 ppm (3,58 mg/m³).

9. REFERENCES

- Amoore, J.E. and Hautala, E. (1983). Odor as an aid to chemical safety: odor thresholds compared with threshold limit values and volatilities for 214 industrial chemicals in air and water dilution. *Journal of applied toxicology*, vol 3, 6: 272-290.
- Au, W.W.; Ward, J.B., Jr.; Ramanujam, V.M.S. (1988). Genotoxic effects of a sub-acute low-level inhalation exposure to a mixture of carcinogenic chemicals. *Mutat. Res.* 203:103-115.
- Barbone, F.; Delzell, E.; Austin, H.; Cole, P. (1992). A case-control study of lung cancer at a dye and resin manufacturing plant. *Am. J. Ind. Med.* 22:835-849.
- Barbone, F.; Delzell, E.; Austin, H.; Cole, P. (1994). Exposure to epichlorohydrin and central nervous system neoplasms at a resin and dye manufacturing plant. *Arch. Environ. Health.* 49:355-358.
- Cheng, T.-J.; Hwang, S.-J.; Kuo, H.-W.; Luo, J.-C. and Chang, M.-J.W. (1999). Exposure to epichlorohydrin and dimethylformamide, glutathione S-transferases and sister chromatid exchange frequencies in peripheral lymphocytes. *Arch. Toxicol.* 73:282-287.
- Deichmann, W.B.; Gerarde, H.W. (Eds.) (1969). Epichlorohydrin. In: *Toxicology of Drugs and Chemicals*. Academic Press, New York. p. 241.
- Dietz, F.K.; Grandjean, M.; Young, J.T. (1985). Epichlorohydrin: 1-Hour LC50 Determination in Fischer-344 Rats. Lake Jackson Research Center, Health & Environmental Sciences - Texas, Dow Chemical U.S.A., Freeport, TX.
- Enterline, P.E.; Henderson, V. and Marsh, G. (1990). Mortality of workers potentially exposed to epichlorohydrin. *British Journal of Industrial Medicine*. 47 : 269-276.
- Fakhouri, G. and Jones, A.R. (1979). Epichlorohydrin : metabolism and toxicity in the rat *Australian Journal of pharmaceutical sciences*. 8:11-14.
- Freuder, E.; Leake, C.D. (1941). The toxicity of epichlorohydrin. *U. Calif. Publ. Pharmacol.* 2:69-78.
- Gardner, R.J.; Burgess, B.A.; Kennedy, G.L., Jr.; (1985). Sensory irritation potential of selected nasal tumorigens in the rat. *Fd. Chem. Toxicol.* 23:87-92.
- Giri, A.K. (1997). Genetic toxicology of epichlorohydrin : A review. *Mutation Research* 386, 25-38.
- Ito, A. ; Ito, K.; Hoshida, M.; Watabe, M., Qiu, F.Y. (1995). Experimental studies and renal lesions induced by epichlorohydrin inhalation exposure: glutathione metabolism and apoptosis. *J. Med. Soc. Toho Univ.* 42:321-330.
- Itoh, A.; Oguchi, T.; Watabe, M.; Shimada, M. (1994). Toxicity profile of epichlorohydrin (3). *J. Forensic Toxicol.* 12:148-149.

- John, J.A.; Gushow, T.S. Ayres, J.A.; et al. (1983). Teratologic evaluation of inhaled epichlorohydrin and allyl chloride in rats and rabbits. *Fund. Appl. Toxicol.* 3:437-442.
- John, J.A.; Quast, J.F.; Murray, F.J.; Calhoun, L.G.; Staples, R.E. (1983). Inhalation toxicity of epichlorohydrin: Effects on fertility in rats and rabbits. *Toxicol. Appl. Pharmacol.* 68:415-423.
- Kane, L.E.; Barrow, C.S.; Alarie, Y. (1979). A short-term test to predict acceptable levels of exposure to airborne sensory irritants. *Am. Ind. Hyg. Assoc. J.* 40:207-229.
- Landin, H.-H.; Grummt, T.; Laurent, C. and Tates, A. (1997). Monitoring of occupational to epichlorohydrin by genetic effects and hemoglobin adducts. *Mutation Research* 381 : 217-226.
- Laskin, S.; Sellakumar, A.R.; Kuschner, M. (1980). Inhalation carcinogenicity of epichlorohydrin in noninbred Sprague-Dawley rats. *J. Nat. Cancer Inst.* 65: 751-757.
- Lawrence, W.H.; Malik, M.; Turner, J.E.; Autian, J. (1972). Toxicity profile of epichlorohydrin. *J. Pharm. Sci.* 61:1712-1717
- Luo, J.-C.; Kuo, H.-W.; Cheng, T.J.; Chang, M.J.-W. (2003). Pulmonary function abnormality and respiratory tract irritation symptoms in epichlorohydrin-exposed workers in Taiwan. *Am. J. of Ind. Med.* 43 : 440-446
- Milby, T.H.; Whorton, M.D.; Stubbs, H.A.; et al. 1981. Testicular function among epichlorohydrin workers. *Br. J. Ind. Med.* 38:372-377.
- Mobay Chemical Corporation. (1983). Toxicological Studies with Epichlorohydrin. 8DS Submission. Doc. I.D. 878211473.
- NIOSH (National Institute for Occupational Safety and Health). (1976). Criteria for a Recommended Standard....Occupational Exposure to Epichlorohydrin. Public Health Service, Center for Disease Control. NIOSH 76-206.
- Olsen, G.W.; Lacy, S.E.; Chamberlin, D.L. (1994). Retrospective cohort mortality study of workers with potential exposure to epichlorohydrin and allyl chloride. *Am. J. Ind. Med.* 25:205-218.
- Radon, K.; Rosenberger, A.; Ehrenstein, V.; Hoopmann, M.; Basting, I.; Tödt, H.; Reichert, J.; Dressel, H.; Schmid, M.; Suchenwirth, R. and Nowak, D. (2006) *Environmental Research*. 46-51.
- Robinson, B.L.; Guinnup, D.E.; Andrews, J.E. (1995). Hepatic and renal assessment of acute exposure to inhaled epichlorohydrin: toxicological evaluation and exposure modeling. *Inhal. Toxicol.* 7:289-301.
- Schultz, V.C. (1964). [Fatty liver and chronic asthma-like bronchitis after inhalation of a paint solvent (epichlorohydrin)]. *Dtsch. Med. Wochenschr.* 89:1342-1344.
- Slott, V.L.; Suarez, J.D.; Simmons, J.E.; Perreault, S.D. (1990). Acute inhalation exposure to epichlorohydrin transiently decreases rat sperm velocity. *Fund. Appl. Toxicol.* 15:597-606.

Smith, F.A. ; Langvardt, P.W. and Young J.D. (1979). Pharmacokinetics of epichlorohydrin (EPI) administered to rats by gavage or inhalation. *Toxicology and applied pharmacology*. 48, A166.

Šrám, R.J.; Zudova, Z.; Kuleshov, N.P. 1980. Cytogenetic analysis of peripheral lymphocytes in workers occupationally exposed to epichlorohydrin. *Mutat. Res.* 70:115-120.

Tsai, S.P.; Gilstrap, E.L.; Ross, C.E. (1996). Mortality study of employees with potential exposure to epichlorohydrin: A 10 year update. *Occupational and Environmental Medicine*. 53:299-304.

UCC (Union Carbide Corporation). (1983). Epichlorohydrin Repeated Inhalation, Preliminary Metabolic Studies, Revision of Acute Toxicity Data, and Human Sensory Response. RI-UP-HEASD 8S SU HS FN Submission. U.S. Environmental Protection Agency, Doc. I.D. 878212138.

Wexler, B. (1971). [Determination of epichlorohydrin contamination in an industrial facility for the manufacturing of epoxy resins.] *Mater. Plast.* (Bucharest) 8:322-323. (Rum)

10. LISTE DES ANNEXES

Repère	Désignation	Nombre de pages
Annexe 1	Etudes épidémiocliniques sur la carcinogénèse de l'épichlorhydrine	1
Annexe 2	Etudes sur les effets cancérogènes et génotoxiques de l'épichlorhydrine chez l'animal	3
Annexe 3	Données étude source pour la létalité	3
Annexe 4	Sortie du logiciel probit-standard	3
Annexe 5	Critères pour la cotation de Klimisch (1997)	1

Annexe 1

Etudes épidémiocliniques sur la carcinogénèse de l'épichlorhydrine

✓ Enterline, et al (1990)

Il s'agit d'une étude épidémiologique sur l'évaluation du potentiel carcinogène de l'épichlorhydrine. Une cohorte de 863 ouvriers travaillant dans une industrie de produits chimiques et potentiellement exposés à de l'épichlorhydrine (Shell Oil Company) a été créée. Les expositions ont eu lieu de 1948 à 1965 et l'apparition de mortalité a été comptabilisée jusqu'en 1983. Chaque travailleur a été classé suivant le niveau d'exposition à l'épichlorhydrine (exposition forte, modérée, faible, nulle ou inconnue). Les auteurs ont constaté une augmentation du ratio du nombre de morts observées dues à des maladies cardiaques sur le nombre de morts dans la population générale, entre les travailleurs exposés à de fortes concentrations d'épichlorhydrine comparés à ceux exposés à de faibles concentrations. Cependant, il n'y a pas eu d'augmentation significative de la mortalité par rapport à la population générale.

✓ Tsai, et al (1996)

La même cohorte que l'étude précédente a été analysée avec 10 années d'observation supplémentaires (exposition de 1948 à 1965 et observations jusqu'en 1993). Les résultats ne montrent pas d'augmentation du nombre de morts dues à des maladies cardiaques, ni à des cancers du poumon, ni à des maladies respiratoires non-malignes chez les ouvriers exposés, 20 ans et plus après la première exposition. Il a cependant été montré une relation possible entre l'intensité de l'exposition et la mortalité, mais il semble qu'une exposition conjointe à du chlorure d'allyl pourrait jouer un rôle important dans cette relation dose-réponse.

✓ Barbone, et al (1992)

L'étude porte sur l'évaluation de la relation entre l'apparition de cancers du poumon et les travailleurs d'une industrie de colorants et de résines. Le personnel de l'usine a été longuement interrogé sur les potentielles expositions à des substances chimiques ainsi que l'exposition à d'autres substances cancérogènes comme le tabac qui peuvent induire des biais dans l'analyse des résultats. La cohorte a été composée de 51 hommes qui ont développé un cancer du poumon avant octobre 1988. Pour chaque cas de cancer, deux cas contrôles y ont été associés.

Les auteurs ont pu constater une augmentation significative de l'odds-ratio (risque rapport de cote) pour les employés situés dans les zones de production de colorants à base d'anthraquinone et d'épichlorhydrine, indiquant une relation possible entre l'exposition à ces substances et la prévalence du cancer du poumon.

✓ Barbone, et al (1994)

Cette étude évalue la relation entre l'apparition de néoplasmes au sein du système nerveux central (CNSN) et l'exposition à de l'épichlorhydrine. La cohorte qui est composée de 11 cas avérés de CNSN et de 44 contrôles, provenant d'une usine de colorants et de résines. L'apparition de CNSN a pu être corrélée à une exposition potentielle. De même, une relation dose réponse a pu être établie avec la durée d'exposition et avec l'exposition cumulative à l'épichlorhydrine.

Annexe 2

Etudes sur les effets cancérogènes et génotoxiques de l'épichlorhydrine chez l'animal

- **Laskin, et al (1980) - Cotation 2** (Etude bien documentée et en accord avec les principes scientifiques, acceptable pour l'évaluation)
 - ✓ **Espèce étudiée :** Rats Sprague-Dawley.
 - ✓ **Conditions expérimentales :** Les animaux sont exposés corps entier à différentes concentrations d'épichlorhydrine (analytiques) dans des chambres d'exposition de 128 litres ou 1,3 m³. Les concentrations d'épichlorhydrine ont été mesurées toutes les 30 minutes pendant les expositions (mesures par spectrophotométrie).
 - ✓ **Concentrations d'exposition :** 100 ppm
 - ✓ **Temps d'exposition :** 6h/jour, 5jours/semaines, 30 expositions au total
 - ✓ **Temps d'observation:** vie entière de l'animal
 - ✓ **Sexe et nombre d'animaux par lot :** 40 et 100 mâles.
 - ✓ **Groupe témoin :** non
 - ✓ **Résultats :**

Le tableau ci-dessous donne les fréquences d'apparition de tumeurs dans la cavité nasale après 30 expositions à 100 ppm d'épichlorhydrine :

Nombre d'animaux	Nombre d'animaux présentant des tumeurs	Temps d'apparition de tumeurs (jours)	
		Moyenne	IC
40	4	540	462-610
100	11	623	330-933

- **Laskin, et al (1980) - Cotation 2** (Etude bien documentée et en accord avec les principes scientifiques, acceptable pour l'évaluation)
 - ✓ **Espèce étudiée :** Rats Sprague-Dawley (âgés de 8 semaines).
 - ✓ **Conditions expérimentales:** Les animaux sont exposés corps entier à différentes concentrations d'épichlorhydrine (analytiques) dans des chambres d'exposition de 128 litres ou 1,3 m³. Les concentrations d'épichlorhydrine ont été mesurées toutes les 30 minutes pendant les expositions (mesures par spectrophotométrie)
 - ✓ **Concentrations d'exposition :** 10 et 30 ppm
 - ✓ **Temps d'exposition :** 6h/jour, 5jours/semaines, jusqu'à la mort
 - ✓ **Temps d'observation:** vie entière de l'animal
 - ✓ **Sexe et nombre d'animaux par lot :** 100 mâles
 - ✓ **Groupe témoin :** oui
 - ✓ **Résultats :**
 - A 30 ppm pendant toute la vie : 4 rats sur 100 ont présenté des tumeurs (1 lymphome malin, 2 adénomes pituitaires et 1 lipome sous-cutané)
 - A 10 ppm pendant toute la vie : 5 rats sur 100 ont présenté des tumeurs (1 lymphome malin, 2 fibrosarcomes souscutanés, 1 hémangiome de la rate, et 1 adénome pituitaire).

- Chez les rats contrôles « traités » à l'air (sham) : apparition de tumeurs chez deux rats sur 100 (1 fibrome sous-cutané et 1 papillome de l'estomac)
- Chez les contrôles non traités : 3 rats ont présenté des tumeurs sur 50 au total (1 lymphome malin et 1 fibrosarcome sous-cutané).

Au niveau de la mortalité, au terme de 48 semaines, 45% des animaux exposés à 10 ppm d'épichlorhydrine sont morts. Aucune lésion néoplasique n'a pu être notée dans ce lot. Pour les deux lots exposés à 10 et 30 ppm, il a pu être noté des congestions pulmonaires, ainsi que des pneumonies.

Aucun rat contrôle n'a présenté de métaplasies squameuses de la muqueuse nasale, et seulement 2% et 4% pour respectivement les lots exposés à 10 et 30 ppm ont présenté ce type de lésions (30 expositions à 10 ppm induit une incidence de 10% pour ces lésions de la muqueuse nasale).

Les animaux exposés de manière chroniques à l'épichlorhydrine ont développé des altérations rénales de type dégénérations tubulaires (avec dilatations tubulaires) ainsi que des atrophies rénales, dont l'incidence est de 65%, 37%, 24% et 14% pour respectivement les rats exposés à 30 ppm, 10 ppm, contrôles « traités » à l'air et les contrôles non traités.

- **Šrám, et al (1980) - Cotation 3** (document insuffisant pour l'évaluation, seul le résumé est disponible)

L'étude a consisté à étudier les effets mutagéniques de l'exposition à de l'épichlorhydrine (5, 25 et 125 mg.m⁻³ (1,3 ; 6,5 et 32,5 pm) pendant 120 h par inhalation) chez des rats et des souris (en particulier la prévalence des aberrations chromosomiques observée au niveau des cellules de la moelle osseuse, des spermatogonies, des lymphocytes périphériques). L'essai principal de létalité a été effectué chez la souris mâle au cours de la huitième semaine pendant la période d'accouplement, et les anomalies de sperme ont été observées chez la souris après 6 semaines. Les fréquences d'apparition de cellules anormales induites par l'épichlorhydrine ont été les suivantes : 5,8% à 7,5% de cellules aberrantes au niveau de la moelle osseuse de souris (1,6% chez les contrôles) ; 0,4% à 1,0% de cellules anormales dans la moelle osseuse de rats ; 2,7% à 4,0% de spermatogonies anormales chez la souris (0,8% chez les contrôles) ; 3,2% à 6,8% de lymphocytes anormaux chez les rats (2,5% chez les contrôles) ; 3,3 SCE (Sister Chromatid Exchange) (3,0 chez les contrôles) et 6,5% à 27,3% d'anomalies observées dans le sperme de souris (2,9% chez les contrôles). La fréquence d'apparition d'aberrations chromosomiques détectées dans les cellules de moelle osseuse de souris et dans les spermatogonies de même que le nombre d'anomalies du sperme permet, d'après les auteurs, de définir un seuil de mutagénicité à 5 mg.m⁻³ chez la souris.

- **Šrám, et al (1976) - Cotation 3** (document insuffisant pour l'évaluation, voies d'expositions autre que l'inhalation).

Différents aspects du risque génétique lié à l'exposition à de l'épichlorhydrine ont été évalués au cours de cette étude. Plusieurs tests ont été utilisés et notamment des tests de mutagénicité sur des microorganismes, des relations dose-effet. Il a été montré que l'exposition à de l'épichlorhydrine induit l'augmentation de l'apparition de mutation chez *Salmonella typhimurium*. De même l'épichlorhydrine induit des aberrations chromosomiques au niveau des cellules de la moelle osseuse lorsque qu'elle est injectée, ou bien administrée par voie orale. Enfin, elle contribue à l'apparition d'anomalies chromosomiques au niveau de lymphocytes

périphériques humains exposés à des concentrations de 10^{-5} à $10^{-7}M$ *in vitro* pendant 24h. Ces tests prouvent l'activité mutagénique de l'épichlorhydrine au niveau des cellules somatiques.

- **Au, et al (1988) - Cotation 3** (document insuffisant pour l'évaluation, mélange de substances).

Cette étude a consisté à étudier les effets génotoxiques d'un mélange de substances carcinogènes (benzène, chloroprène, xylène, et épichlorhydrine) par inhalation subaiguë. Cette étude a montré une augmentation significative des aberrations chromosomiques au niveau de lymphocytes spléniques provenant de souris CD-1 Swiss.

Une revue des effets génotoxiques de l'épichlorhydrine (Giri, 1997) conclue sur l'action mutagène de l'épichlorhydrine chez divers organismes bactériens (*Salmonella typhimurium*, *Escherichia Coli*, *Saccharomyces cerevisiae*, *Schizosaccharomyces pombe* et *Klebsiella pneumoniae*). Un effet clastogénique *in vitro* a également été démontré sur des cellules animales (aberrations chromosomiques).

Annexe 3 : Données études pour la létalité

Etudes	Espèces	Durée (min)	Concentrations (ppm)	Mortalité	Nombre animaux	
Laskin et al (1980)	Rat	360	445	17	20	
			421	16	20	
			369	15	20	
			339	1	20	
			303	1	20	
			283	0	20	
Dietz et al (1985)	Rat	60	552	0	12	
			1 008	0	12	
			1 970	2	12	
			2 865	0	6	
			3 275	0	6	
			3 995	12	12	
Freuder et al (1941)	Souris	60	2 370	0	30	
		30	8 300	20	20	
		30	16 600	30	30	
Mobay (1983)	Rat	60	825	0	20	
			1375	0	20	
		240	296	0	20	
			638	1	20	
			1 038	9	20	
			1 440	20	20	
		60	70	0	20	
			204	0	20	
Mobay (1983)	Rat		324	0	10	
			500	0	10	
			3 350	11	20	
	240	171	0	20		
		498	0	10		
		70	0	20		
	Souris	60	204	0	20	

			324	1	20	
			500	0	20	
			3 350	1	20	
		240	171	0	20	
			498	0	20	
	Cobayes	60	70	0	5	
			204	0	5	
			324	0	5	
			500	0	5	
			3 350	2	5	
		240	171	0	5	
			498	3	5	
Mobay (1983)	Rats	240	500	0	10	
			1 250	0	10	
			2 500	5	10	
			10 000	10	10	
	Souris	240	500	0	20	
			1 250	0	20	
			2 500	1	20	
			10 000	20	20	
	Cobayes	240	500	0	5	
			1 250	4	5	
			2 500	4	5	
			10 000	5	5	
UCC (1983)	Rats	5		0	6	
		10		5	6	
		15		6	6	
UCC (1983)	Rats	240	290	0	4	
			580	4	4	
UCC (1983)	Rats	240	1 160	6	6	
			580	15	30	
	Souris		1 160	6	6	
			580	0	6	
			290	0	11	

	Cobayes		1 160	4	4
			580	2	6
			290	0	4
	Lapins		1 160	3	3
			580	2	3
			290	0	3
			72	0	1
			145	0	2
			290	0	1
			580	1	1
			1160	1	1
UCC (1983)	Chiens	240			

Annexe 4 : Sortie du logiciel Probit-Standard

Simulations output

Binary regression with the single tau standard probit model

1/ The data

Substance : Epichlorohydrin

Species : Rats

Study reference : Dietz 1985

Number of groups : 6

Concentration	Time	N_obs	N_incid
552	60	12	0
1008	60	12	0
1970	60	12	2
2865	60	6	0
3275	60	5	0
3695	60	12	12

2/ Model parameter estimates and their confidence intervals

Model parameter estimates

	Estimate*	95% Confidence Interval
mu	8.099	[7.94,8.86]
sigma	0.353	[0.257,1.5]

* The estimate is obtained from maximum posterior vector.

Effective toxic dose is approximately :

$$2.833 \ln(C) - 22.943$$

3/ Reference concentrations and their 95% confidence intervals

Reference concentrations LC1% and their 95% confidence intervals

Time	estimate	95% Confidence Interval
80	1445.51	[181,1820]

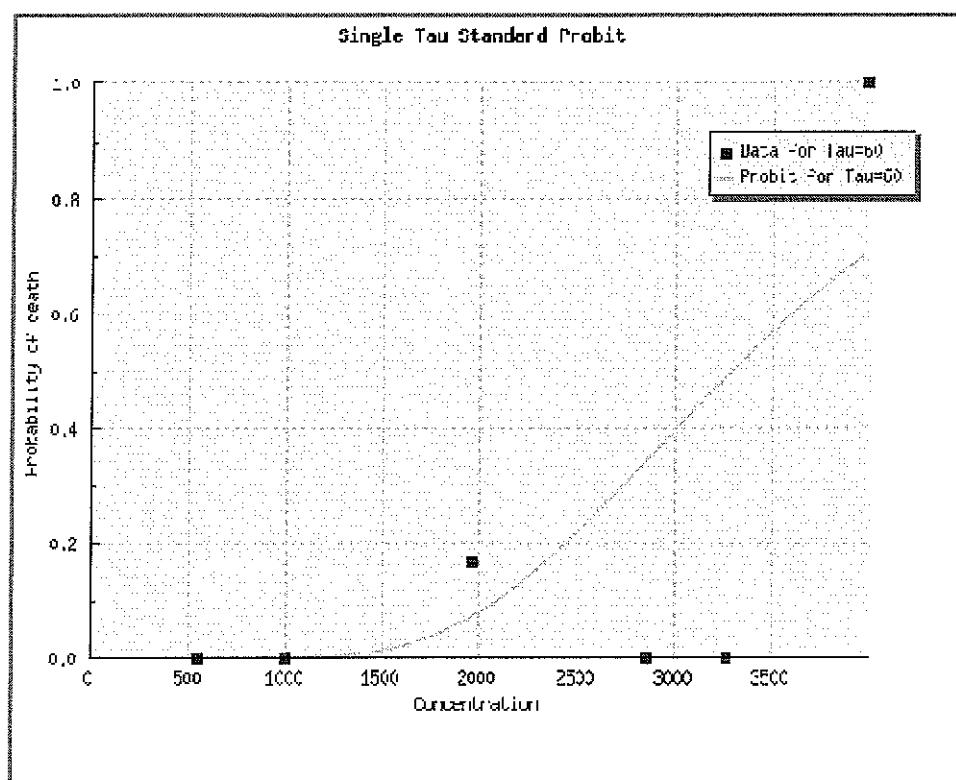
Reference concentrations LC5% and their 95% confidence intervals

Time	estimate	95% Confidence Interval
80	1840.93	[492,2200]

Reference concentrations LC50% and their 95% confidence intervals

Time	estimate	95% Confidence Interval
80	3280.29	[2800,6950]

4. Probability of an adverse response of all the simulation



3 of 3

Annexe 5
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 le langage international
- 4e	- Documentation insuffisante pour l'évaluation