

**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

1,2-Dichloroéthane

Cl-CH₂-CH₂-Cl

n° CAS : 107-06-2

Document préparé par :

Violaine Jabbour
Interne en pharmacie

Version du 19/08/2008

TABLE DES MATIERES

1. RESUME.....	4
2. INTRODUCTION	7
3. VALEURS OFFICIELLES EXISTANTES	9
4. DONNEES DE TOXICITE CHEZ L'HOMME	10
4.1 Données épidémiocliniques	10
4.2 Données expérimentales chez les Volontaires Sains.....	10
5. DONNEES DE TOXICITE CHEZ L'ANIMAL	11
5.1 Etude des effets létaux.....	11
5.1.1 Chez les Rongeurs : Rat, Souris et Cobayes	11
5.1.2 Chez le Lapin.....	13
5.1.3 Chez le chien.....	13
5.1.4 Chez les primates non humains	14
5.1.5 Autres animaux.....	14
5.2 Etude des effets non létaux.....	14
5.2.1 Chez les Rongeurs : Rat, Souris et Cobayes	14
5.2.2 Chez le Lapin.....	16
5.2.3 Chez le Chien	17
5.2.4 Chez les Primates non humains	17
6. ANALYSE DES DONNEES DE MORTALITE	18
6.1.1 Etudes qualitatives.....	18
6.1.2 Analyse quantitative.....	18
6.2 Analyse des effets non létaux	19
6.2.1 Synthèse des effets non létaux chez l'homme.....	19
6.2.2 Synthèse des effets non létaux chez l'animal	19
7. REVUE DES RESULTATS.....	20
7.1 Extrapolation des données expérimentales de l'animal à l'homme	20
7.2 Seuils d'effets létaux chez l'homme.....	21
7.3 Seuils des effets irréversibles.....	23
7.4 Seuils des effets réversibles.....	23
7.5 Seuil de perception.....	24
8. CONCLUSION.....	25

9. REFERENCES	27
10. LISTE DES ANNEXES	29

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 groupe d'experts du MEDAD propose des "**seuils des premiers effets létaux**" (SPEL), des "**seuils des effets létaux significatifs**" (SELS), des "**seuils des effets irréversibles**" (SEI) et des "**seuils des effets réversibles**" (SER) pour le 1,2-dichloroéthane :

♦ **Seuils d'effets létaux**

TEMPS (min)	SPEL	
	mg/m ³	ppm
1	194363	47290
10	23768	5783
20	12626	3072
30	8721	2122
60	4633	1127
120	2461	599
240	1307	318
480	693	169

TEMPS (min)	SELS	
	mg/m ³	ppm
1	237481	57781
10	29040	7066
20	15426	3753
30	10656	2593
60	5661	1377
120	3006	731
240	1597	389
480	849	207

◆ **Seuils d'effets irréversibles**

TEMPS (min)	SEI	
	mg/m ³	ppm
1	83197	13617
10	9712	1366
20	5545	684
30	4154	456
60	2307	228
120	1269	114
240	692	57
480	374	29

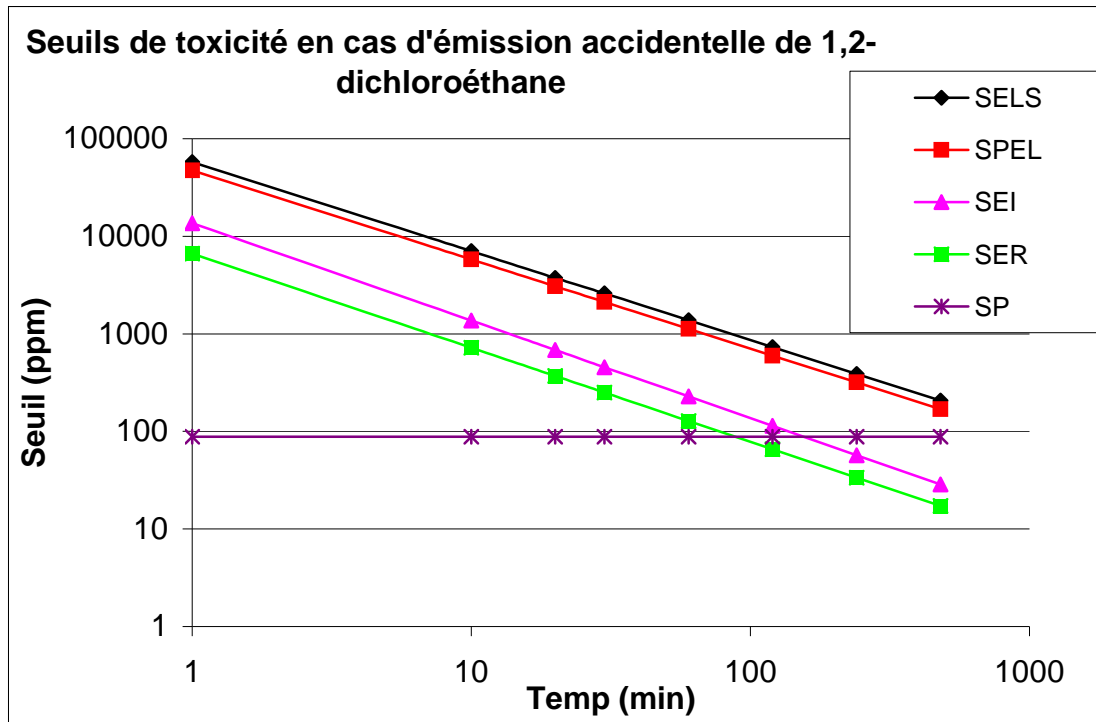
◆ **Seuils d'effets réversibles**

TEMPS (min)	SER	
	mg/m ³	ppm
1	27379	6661
10	2968	722
20	1521	370
30	1028	250
60	527	128
120	270	66
240	138	34
480	71	17

◆ **Seuil de perception**

Le seuil de perception pour le 1,2-dichloroéthane est compris entre 6 ppm et 100 ppm (INERIS, 2005), avec une valeur communément retenue de 88 ppm (Amoore et col., 1983).

Graphe récapitulatif des seuils de toxicité aiguë



2. INTRODUCTION

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

Les définitions des seuils de toxicité ont été actées le 20 août 2003, au sein du groupe d'experts toxicologues composé de représentants et d'experts toxicologues du Ministère de l'Ecologie, de l'Energie, du Développement Durable et de l'Aménagement du Territoire et du Ministère de la Santé, de la Jeunesse, des Sports et de la Vie associative, 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) et 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, pour une durée d'exposition donnée, au-dessus de laquelle des effets irréversibles peuvent apparaître au sein de la population exposée.

Le "**seuil des effets réversibles**" (SER) correspond à la concentration, pour une durée d'exposition donnée, au-dessus de laquelle la population exposée peut présenter des effets réversibles.

Le "**seuil de perception**" (SP) correspond à la concentration entraînant la détection sensorielle de la substance chimique par la population exposée.

NB : *Au sein de la population exposée, les sujets "hypersensibles" ne sont pas considérés (par exemple, les insuffisants respiratoires).*

Les seuils sont élaborés par un groupe d'experts toxicologues 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 du 1,2-dichloroéthane sont rassemblées dans le tableau ci-dessous :

Paramètre	Valeur/description	Référence
Nom chimique	1,2-dichloroéthane	INRS (1997)
Numéro CAS	107-06-2	INRS (1997)
Numéro EINECS	203-458-1	INRS (1997)
Formule chimique	C ₂ H ₄ Cl ₂	INRS (1997)
Etat physique	Liquide incolore	INRS (1997)
Poids moléculaire	98,9 g/mol	INRS (1997)
Tension de vapeur	8,5 kPa à 20°C	INRS (1997)
Concentration de vapeur saturante	345,3 g/m ³ , soit 82 860 ppm (à 20°C et 1033 hPa)	Calculée
Solubilité	0,8% en poids (20°C)	INRS (1997)
Températures d'ébullition/fusion	84°C/-35,5°C	INRS (1997)
Point d'éclair	13,3°C (coupelle fermée) 18,3°C (coupelle ouverte)	INRS (1997)
Limites d'explosibilité	Limite inférieure : 6,2% Limite supérieure : 16%	INRS (1997)
Facteurs de conversion à 20°C et 1013 hPa	1 ppm = 4,11 mg/m ³ 1 mg/m ³ = 0,24 ppm	INERIS (2005)

Le 1,2-dichloroéthane est principalement utilisé pour synthétiser des composés organiques chlorés, parmi lesquels le chlorure de vinyle. Il est également employé dans la production de solvants chlorés tels que le 1,1,1-trichloroéthane, le trichloroéthylène et le tétrachloroéthylène (INERIS, 2005).

3. VALEURS OFFICIELLES EXISTANTES

Il n'existe pas en France de valeurs officielles publiées de seuils d'effets létaux et irréversibles.

Aux **Etats-Unis**, l'**A.I.H.A.** (American Industrial Hygienist Association) publie des valeurs **E.R.P.G.** (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 : E.R.P.G.-1, E.R.P.G.-2, E.R.P.G.-3. Les définitions sont les suivantes :

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

Ces valeurs seuils sont, pour le 1,2-dichloroéthane:

ERPG 1	50 ppm
ERPG 2	200 ppm
ERPG 3	300 ppm

Il n'existe pas de valeurs **A.E.G.L.s** (Acute Exposure Guideline Levels) pour le 1,2-dichloroéthane.

Rappel : Il existe également une concentration seuil I.D.L.H. (NIOSH, 1994). Cette valeur représente la concentration maximale de matière dangereuse à laquelle un travailleur peut être exposé pendant 30 minutes, lors d'une défaillance de son équipement respiratoire, sans subir d'effets qui l'empêcheraient de quitter les lieux ou d'effets irréversibles pour la santé. Pour le 1,2-dichloroéthane, la valeur révisée est de 50 ppm.

Classement de la substance :

La substance est classée selon la directive D. 67/548/CEE modifiée par D. 93/72/CEE (19è APT) :

T _ TOXIQUE

R45 _ Peut causer le cancer

R11 _ Facilement inflammable

R22 _ Nocif en cas d'ingestion

R36/37/38 _ Irritant pour les yeux, les voies respiratoires et la peau

4. DONNEES DE TOXICITE CHEZ L'HOMME

4.1 DONNEES EPIDEMIOCLINIQUES

Les vapeurs de 1,2-dichloroéthane ne sont pas décrites comme étant irritantes pour le système respiratoire. Leur odeur ressemble à celle du chloroforme. Les limites olfactives pour le 1,2-dichloroéthane sont comprises entre 6 ppm et 100 ppm (INERIS, 2005).

Un cas d'intoxication accidentelle a été rapporté chez un travailleur de 51 ans exposé pendant 30 minutes aux vapeurs de 1,2-dichloroéthane (Nouchi et col, 1984). L'homme a présenté des troubles du système nerveux central (céphalées, vertiges, sensation d'ébriété, léthargie, inconscience), des troubles gastro-intestinaux (nausées, vomissements, diarrhées), et une cyanose. Les perturbations biochimiques suivantes ont été observées : concentrations élevées en lactate et en ammonium dans le sang, puis élévation importante des enzymes hépatiques (transaminases, LDH, CPK). Le décès de l'individu est survenu suite à une arythmie cardiaque, 4 jours après l'exposition au 1,2-dichloroéthane. L'autopsie, y compris un examen histopathologique, a montré une congestion pulmonaire, une nécrose hépatique et une nécrose rénale, ainsi que des atteintes des cellules cérébrales.

Plusieurs cas d'intoxication aiguë par ingestion accidentelle ou volontaire de 1,2-dichloroéthane ont été rapportés ; les individus sont le plus souvent décédés suite à une arythmie cardiaque ou à cause d'un œdème pulmonaire (INERIS, 2005).

La toxicité chronique du 1,2-dichloroéthane pour l'homme est mal connue. Les troubles décrits chez les ouvriers exposés sont dans l'ensemble comparables aux troubles observés lors d'une exposition aiguë à ce composé, avec une toxicité hépatique davantage prononcée. Plusieurs rapports, cités par l'ACGIH (2006) font état de troubles sanguins et de troubles du système nerveux survenus chez des travailleurs ayant été exposés à du 1,2-dichloroéthane. Ces études sont très insuffisamment documentées. A titre d'exemple, l'ACGIH cite l'étude de Brzozowski et col. (1954) qui a rapporté des modifications dans le sang de 50 % des travailleurs (8/16) exposés au 1,2-dichloroéthane à des concentrations de 10 à 37 ppm. Aucun détail complémentaire n'est disponible.

Enfin, les études épidémiologiques sont difficilement interprétables du fait de l'exposition concomitante des travailleurs à d'autres composés, notamment des dérivés chlorés.

4.2 DONNEES EXPERIMENTALES CHEZ LES VOLONTAIRES SAINS

Il n'existe pas d'informations disponibles chez des volontaires sains sur l'exposition aiguë par inhalation au 1,2-dichloroéthane.

5. DONNEES DE TOXICITE CHEZ L'ANIMAL

5.1 ETUDE DES EFFETS LETAUX

La cotation de la validité des études selon les critères de classification de Klimisch (Annexe 4) est reportée à la suite de la référence bibliographique (cotation "x") associée à une brève justification de la valeur de l'indice retenue.

5.1.1 CHEZ LES RONGEURS : RAT, SOURIS ET COBAYES

La plupart des études de détermination de la toxicité aiguë (CL₅₀) par inhalation sont effectuées sur des rongeurs. L'espèce la plus souvent étudiée pour le 1,2-dichloroéthane est le rat. La souris paraît toutefois plus sensible que le rat (Heppel et col., 1945 ; Bonnet et col., 1980), mais il est difficile de préciser dans quelle mesure, en raison du peu de données toxicologiques.

Alors que les résultats des études effectuées sur le rat sont cohérents, les incidences de mortalité chez la souris montrent une variabilité importante.

Les principaux résultats disponibles sont reportés ci-après :

◆ **Bonnet et col. (1980) - cotation 4** (Etude publiée)

Cette étude, non BPL, a été réalisée selon une méthode proche de la ligne directrice n°403 de l'OCDE, mais les résultats sont présentés sous forme de graphe de mauvaise qualité. Les concentrations exactes en 1,2-dichloroéthane et les incidences de mortalité ne sont donc pas connues. Ceci justifie la cotation 4 selon les critères de Klimish.

Cinq lots de 12 rats ont été exposés pendant 6h corps entier à des concentrations en 1,2-dichloroéthane allant d'environ 1200 ppm à 2000 ppm. Les animaux ont développé une symptomatologie neurotoxique avec une phase d'excitation précédant une phase de somnolence. La mortalité des animaux a été suivie pendant 14 jours. La mort des rats est survenue pendant l'exposition ou de manière retardée, quelques jours plus tard. L'autopsie des animaux survivants au 14^{ème} jour n'a pas montré de lésions macroscopiques des poumons, du foie et des reins.

La CL₅₀/6h a été estimée à 1646 ppm (IC 95 : 1577-1768).

◆ **Gradiski et col. (1978) - cotation 4** (Etude publiée)

Cette étude, non BPL, a été réalisée selon une méthode similaire à la ligne directrice n°403 de l'OCDE, mais les résultats sont présentés sous forme de graphe de mauvaise qualité. Les concentrations exactes en 1,2-dichloroéthane et les incidences de mortalité ne sont donc pas connues. Ceci justifie la cotation 4 selon les critères de Klimish.

Quelques lots (probablement 7) de 20 souris femelles ont été exposés corps entier à du 1,2-dichloroéthane pendant 6h. La mortalité des animaux a été suivie pendant 14 jours. Les concentrations auxquelles les souris ont été exposées ne peuvent être estimées du fait de la mauvaise qualité graphique de la courbe [Concentration-mortalité].

Aucune information n'est disponible sur la symptomatologie de cette intoxication. La mort des souris est survenue pendant l'exposition ou de manière retardée, quelques jours plus tard.

La CL₅₀/6h a été estimée à 262 ppm (IC 95 : 251-273).

◆ **Storer et col. (1984)- cotation 2** (Etude publiée)

Cette étude, non BPL, n'a pas été réalisée suivant la ligne 403 de l'OCDE, étant une étude de génotoxicité in vivo. Elle a toutefois été réalisée selon une méthode acceptable d'un point de vue scientifique.

Dans le cadre de cette étude de génotoxicité, 5 groupes de 5 souris mâles ont été exposés corps entier pendant 4 heures à des concentrations en 1,2-dichloroéthane allant de 150 à 2000 ppm. Les signes cliniques d'intoxication ne sont pas détaillés. La mortalité des animaux a été suivie pendant 24h. Jusqu'à 500 ppm, aucune souris n'est morte; à 1000 ppm, 4 souris sur 5 sont mortes, et à 2000 ppm, toutes les souris sont mortes.

◆ **Heppel et col. (1945) - cotation 3** (Etude publiée)

Cette étude, non BPL, n'a pas été réalisée selon une méthode acceptable d'un point de vue scientifique.

Cinq groupes de 13 à 20 rats ont été exposés à 1 500 et 3 000 ppm de 1,2-dichloroéthane pendant 1h30 à 7h ; et quatre groupes de 19 à 23 souris ont été exposés à 3 000 ppm de 1,2-dichloroéthane pendant 2h à 7h. La mortalité des animaux a été suivie pendant au moins 5 jours.

Une exposition de 7h à 3 000 ppm a été fatale pour tous les animaux.

Une exposition de 7h à 1 500 ppm a été fatale pour toutes les souris mais seulement pour 25% des rats.

Une exposition de 4h à 3 000 ppm a été fatale pour tous les rats mais une exposition de 4h à 1 500 ppm n'a pas entraîné pas de mortalité.

Enfin, quelle que soit la concentration considérée, la mortalité des animaux a été très faible pour des durées d'exposition inférieures à 2h.

Les souris et les rats morts après l'exposition ont présenté une congestion pulmonaire ainsi que des principaux viscères, et des lésions hépatiques (une légère dégénérescence graisseuse chez la souris et le rat, ainsi qu'une nécrose chez le rat).

Enfin, quatorze cobayes exposés pendant 7 heures à 3000 ppm de 1,2-dichloroéthane ont présenté une irritation oculaire marquée, des difficultés à

respirer et une hypoactivité. Tous les animaux sont morts dans les trois jours ayant suivi l'exposition.

◆ **Spencer et col. (1951) cotation 2** (Etude publiée)

Cette étude, non BPL, n'a pas été réalisée selon une méthode proche de la ligne directive 403 de l'OCDE mais a été réalisée selon une méthode acceptable d'un point de vue scientifique.

Des rats Wistar ont été exposés corps entier par groupes de 10 à 52 à des concentrations en 1,2-dichloroéthane comprises entre 300 et 20000 ppm pendant des périodes allant de 6 à 420 minutes. La mortalité des animaux a été suivie pendant 14 à 21 jours. Les données individuelles de mortalité sont présentées en Annexe 1.

Les rats ont présenté des signes cliniques caractéristiques d'une dépression du système nerveux central. Avant de mourir, et notamment pour les concentrations élevées, les signes suivants sont survenus : cyanose, diminution de la température corporelle, coma, difficultés à respirer. La survenue brutale de l'ensemble de ces signes plaide en faveur d'un collapsus cardio-vasculaire consécutif à une atteinte du système nerveux central.

Une diminution du poids corporel a été observée chez les animaux morts ainsi qu'une augmentation des poids du foie et du rein, des modifications histologiques du foie (d'une légère congestion et dégénérescence parenchymateuse à une nécrose hémorragique) et du rein (d'une légère dégénérescence parenchymateuse de l'épithélium tubulaire à une nécrose complète, accompagné d'un œdème interstitiel, de congestion et d'hémorragie), ainsi que des modifications biochimiques comme une augmentation du taux de Prothrombine, et une diminution des phosphatases.

5.1.2 CHEZ LE LAPIN

◆ **Heppel et col. (1945) cotation 3** (Etude publiée)

Cette étude, non BPL, n'a pas été réalisée selon une méthode acceptable d'un point de vue scientifique.

Seize lapins ont été exposés à 3 000 ppm de 1,2-dichloroéthane pendant 7 heures ; 12 sont morts dans les 3 jours suivant l'exposition.

5.1.3 CHEZ LE CHIEN

◆ **Heppel et col. (1945) cotation 3** (Etude publiée)

Cette étude, non BPL, n'a pas été réalisée selon une méthode acceptable d'un point de vue scientifique.

Trois chiens ont été exposés à 1500 ppm de 1,2-dichloroéthane, 7h par jour pendant 5 jours ; deux de ces chiens sont morts au bout de quelques jours.

5.1.4 CHEZ LES PRIMATES NON HUMAINS

Chez le singe, une CL₅₀/7h de 3000 ppm a été rapportée, sans que l'étude d'origine puisse être retrouvée (RTECs, 1986).

5.1.5 AUTRES ANIMAUX

◆ **Heppel et col. (1945) cotation 3** (Etude publiée)

Cette étude, non BPL, n'a pas été réalisée selon une méthode acceptable d'un point de vue scientifique.

Trois chats et 2 rats-laveurs ont été exposés à 3000 ppm de 1,2-dichloroéthane pendant 7h ; aucun de ces animaux n'est mort.

5.2 ETUDE DES EFFETS NON LÉTAUX

5.2.1 CHEZ LES RONGEURS : RAT, SOURIS ET COBAYES

Le 1,2-dichloroéthane traverse rapidement et facilement la barrière pulmonaire chez le rat et chez l'homme. Chez le rat, le 1,2-dichloroéthane ne semble pas irritant pour le système respiratoire : aucune réduction du débit respiratoire n'a été observée lors d'expositions à 12000 ppm ou moins sur une période de 10 minutes, (Haskell laboratory report, 1982). Les effets observés pour des concentrations non létales sont essentiellement des effets de type neurologique (excitation, puis somnolence). Des troubles digestifs, une atteinte hépatique et une atteinte rénale sont également observés. Il peut y avoir une détresse respiratoire.

Les principales données non létales disponibles chez le rongeur sont reportées ci-après :

◆ **Storer et col. (1984)- cotation 2** (Etude publiée)

Cette étude, non BPL, n'a pas été réalisée suivant la ligne 403 de l'OCDE, étant une étude de génotoxicité in vivo. Elle a toutefois été réalisée selon une méthode acceptable d'un point de vue scientifique.

Des groupes de 5 souris mâles ont été exposés à 150, 500, 1000 ou 2000 ppm de 1,2-dichloroéthane pendant 4h puis sacrifiés 24h après la fin de l'exposition. Aux concentrations supérieures ou égales à 500 ppm, les souris présentaient des signes de toxicité hépatique et rénale caractérisés par une augmentation

significative de la L-idoitol déshydrogénase, de l'alanine aminotransférase, du BUN^a et du poids des reins.

Par ailleurs, aux concentrations de 150 et 500 ppm aucune fragmentation de l'ADN hépatocytaire n'a été observée, alors qu'à 1000 et 2000 ppm, il y a eu une augmentation significative de la fragmentation de l'ADN (ce qui est probablement une conséquence de la toxicité hépatique observée à ces doses).

◆ **Spencer et col. (1951) cotation 2** (Etude publiée)

Cette étude, non BPL, n'a pas été réalisée selon une méthode proche de la ligne directive 403 de l'OCDE mais a été réalisée selon une méthode acceptable d'un point de vue scientifique.

Les seules concentrations connues sans effets cliniques, biologiques et histopathologiques observés chez le rat lors d'une exposition aiguë au 1,2-dichloroéthane, proviennent de l'étude de Spencer et col. (1951). Cette même étude mentionne, pour ces concentrations, les durées d'exposition avec effets adverses observés. L'étude de ces effets adverses est fondée sur l'apparence extérieure, la croissance, le poids des organes, des examens histologiques du foie, et des perturbations biologiques tels qu'une augmentation du taux d'azote uréique sanguin, une élévation du taux de Prothrombine, une diminution des phosphatases sériques, etc.

Concentrations (ppm)	Durées d'exposition sans effets observés (min)	Durées d'exposition avec effets adverses* observés (min)
12000	6	12
3000	18	30
1000	90	180
300	180	330
200	420	> 420

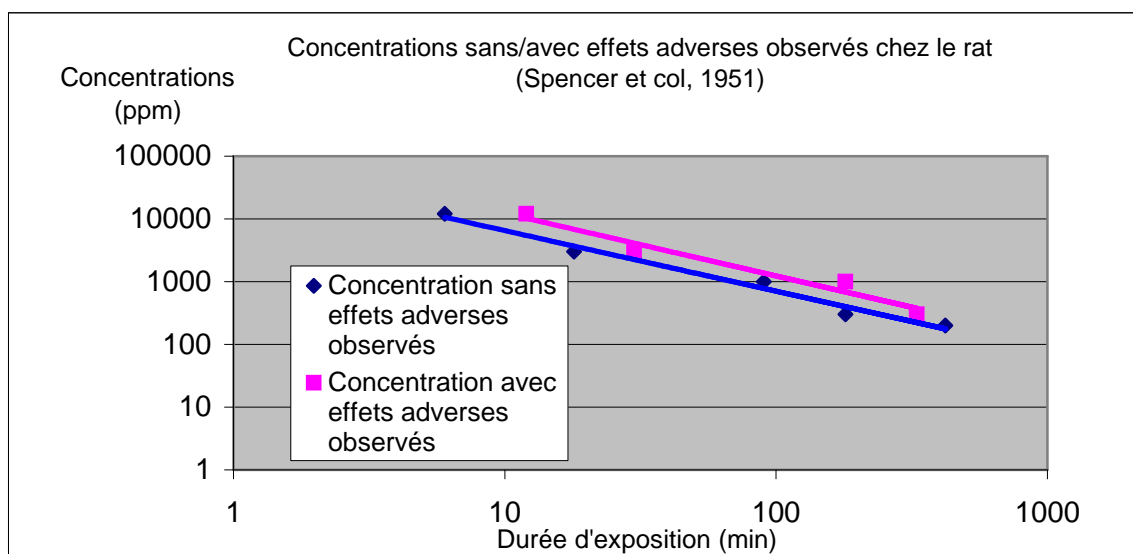
* L'étude de ces effets adverses est fondée sur l'apparence extérieure, la croissance, le poids des organes, des examens histologiques du foie, et des perturbations biologiques tels qu'une élévation du taux d'azote uréique sanguin, une élévation du taux de Prothrombine, une diminution des phosphatases sériques etc.

Ces données ont permis de relier les concentrations sans/avec effets observés aux durées d'exposition :

^a BUN : blood Urea Nitrogen

L'équation reliant les concentrations sans effets adverses observés aux durées d'exposition est : $\text{Concentration} = 59953 \text{ temps}^{-0.9649}$ ($R^2 = 0,9808$)

L'équation reliant les concentrations avec effets adverses observés aux durées d'exposition est : $\text{Concentration} = 122549 \text{ temps}^{-0.9986}$ ($R^2 = 0,9576$)



Chez le rat, les concentrations avec et sans effets observés sont donc, d'après les équations pré-citées :

TEMPS (min)	Concentrations sans effets observés* (ppm)	Concentrations avec effets adverses* observés (ppm)
1	59953	122549
10	6499	12294
20	3330	6153
30	2252	4104
60	1153	2054
120	591	1028
240	302	514
480	155	257

* L'étude de ces effets adverses est fondée sur l'apparence extérieure, la croissance, le poids des organes, des examens histologiques du foie, et des perturbations biologiques tels qu'une élévation du taux d'azote uréique sanguin, une élévation du taux de Prothrombine, une diminution des phosphatases sériques etc.

5.2.2 CHEZ LE LAPIN

Il n'existe pas de données de toxicité aiguë non létales publiées dans les bases de données bibliographiques et/ou toxicologiques.

5.2.3 CHEZ LE CHIEN

Il n'existe pas de données de toxicité aiguë non létales publiées dans les bases de données bibliographiques et/ou toxicologiques.

5.2.4 CHEZ LES PRIMATES NON HUMAINS

Il n'existe pas de données de toxicité aiguë non létales publiées dans les bases de données bibliographiques et/ou toxicologiques.

En exposition sub-aiguë, dans l'étude de Spencer et col. (1951), deux singes n'ont présenté aucun signe clinique après 212 jours d'exposition à 100 ppm (7 heures par jour, 5 jours par semaine) ; et dans l'étude de Heppel et col. (1945), après 126 expositions de 7 heures, les singes n'ont présenté aucun signe de toxicité après une exposition chronique à 200 ppm de 1,2-dichloroéthane.

6. ANALYSE DES DONNEES DE MORTALITE

6.1.1 ETUDES QUALITATIVES

Une seule étude répondant à des critères de qualité pertinents correspondant aux conditions d'exposition accidentelle (espèces, conditions expérimentales) et de résultats a été retenue : l'étude de Spencer et col. (1951) : cotation 2. Cette étude a pour avantage de s'intéresser à un très large éventail de concentrations et de durées d'exposition.

Un résumé détaillé des résultats de cette étude est présenté en annexe (Annexe 1)

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

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

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

p est donc la probabilité qu'un individu choisi au hasard et exposé à une concentration C de substance pendant un temps τ présente une réponse (mortalité), en supposant une distribution lognormale des tolérances, c'est-à-dire que le logarithme des tolérances est distribué selon une loi Normale centrée réduite.

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

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

Nous pouvons alors écrire :

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

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

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

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

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

L'équation probit établie et la valeur n correspondante sont les suivantes :

- **Probit standard :**

$$Y = 3,413 \ln(\text{concentration}) + 3,115 \ln(\text{temps}) - 42,812$$
$$n = 1,096 \quad \text{IC95 [1,067 ; 1,129]}$$

Y est une fonction de l'équation probit.

La concentration est exprimée en ppm et le temps en minutes.

6.2 ANALYSE DES EFFETS NON LETAUX

6.2.1 SYNTHÈSE DES EFFETS NON LETAUX CHEZ L'HOMME

Les effets non létaux, en cas d'intoxication aiguë, sont mal connus chez l'homme. Les signes cliniques observés avant le décès de patients intoxiqués sont comparables aux signes cliniques observés chez les animaux : atteinte du système nerveux central et troubles cardiaques.

6.2.2 SYNTHÈSE DES EFFETS NON LETAUX CHEZ L'ANIMAL

Le 1,2-dichloroéthane ne semble pas être irritant pour le système respiratoire. A des concentrations non létales, et ce, dans une seule étude (Heppel et col., 1945), des chiens et des cobayes ont présenté une irritation oculaire. Les effets observés sont essentiellement des signes neurologiques (excitation, puis somnolence), mais des troubles digestifs sont aussi rapportés. Ces effets cardio-pulmonaires pourraient être consécutifs à des effets sur le système nerveux.

Le tableau suivant regroupe les données de toxicité aiguë disponibles (effets non létaux) :

Etudes			
Spencer et col. (1951), après modélisation			Storer et col. (1987)
TEMPS (min)	Concentrations sans effets observés* (ppm)	Concentrations avec effets adverses* observés (ppm)	
1	59953	122549	Pour 2 groupes de 5 rats mâles : à 150 et 500 ppm, aucune modification des enzymes hépatiques sériques. Pas d'effets observés sur l'ADN.
10	6499	12294	
20	3330	6153	
30	2252	4104	
60	1153	2054	
120	591	1028	
240	302	514	
480	155	257	

* L'étude de ces effets adverses est fondée sur l'apparence extérieure, la croissance, le poids des organes, des examens histologiques du foie, et des perturbations biologiques tels qu'une élévation du taux d'azote uréique sanguin, une élévation du taux de Prothrombine, une diminution des phosphatases sériques etc.

7. REVUE DES RESULTATS

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

Le 1,2-dichloroéthane est bien absorbé par toutes les voies d'exposition et rapidement distribué dans tout l'organisme avec une affinité préférentielle pour les tissus adipeux, mais il est aisément éliminé de tous les compartiments sans signe d'accumulation. La plus grande partie subit un métabolisme important, suivi de l'excrétion rapide des métabolites dans l'urine, une autre fraction est principalement éliminée sans changement par l'exhalation (environ 90% en 48 heures) (Mitoma et col. 1985; Reitz et col., 1982; Tsuruta ,1975; Yllner, 1971 ; Jakobson et col. 1982).

L'étude de toxicocinétique de Saghir et al. (2006) a montré que le 1,2-dichloroéthane est rapidement absorbé par voie pulmonaire chez le rat et que les concentrations sanguines atteignent un plateau en près d'une heure. De plus, lorsque des rats inhalent du 1,2-dichloroéthane à une concentration de 200 ppm pendant 6 heures, le taux de glutathion hépatique diminue, alors que les taux de glutathion rénal et pulmonaire sont inchangés. Il est d'ailleurs reconnu que la voie majeure de métabolisation du 1,2-dichloroéthane est la conjugaison avec le glutathion (ATSDR, 2001).

Chez l'homme aussi, il est reconnu que le 1,2-dichloroéthane traverse rapidement la barrière pulmonaire (ATSDR, 2001).

Chez le rongeurs, environ 50-86 % du DCE absorbé subissent une métabolisation et une excrétion urinaire. Seulement une partie mineure de la substance, c.-à-d. 4-18 %, est métaboliquement converti en CO₂ tandis que 8-42 % sont exhalés inchangés (Mitoma et col., 1985 ; Reitz et col., 1982 ; Tsuruta, 1975 ; Yllner, 1971). Les métabolites urinaires sont consistés principalement d'acide thiodiacétique, du sulfoxyde correspondant et de S-carboxyméthylcystéine. Un peu d'acide chloracétique et très peu de S,S'-éthylène-bis-cystéine et de chloroéthanol ont été également trouvés en urine (Guengerich et col., 1980).

Les deux voies métaboliques impliquées dans la métabolisation du 1,2-dichloroéthane sont l'oxydation par les enzymes de la famille du cytochrome P-450, et la conjugaison au glutathion (GSH) par la glutathion-S-transférase. Ces deux voies métaboliques mènent à la formation d'intermédiaires réactifs, le chloroacétaldéhyde et le chloroéthanol par la voie des P450 et un ion episulfonium par la voie du GSH. Les espèces réactives formées sont capables de se lier à l'ADN et sont suspectes d'être responsables de l'activité génotoxique et cancérogène *in vivo* du DCE (Guengerich et col., 1980 ; Storer et col., 1984).

Les animaux et l'homme meurent des effets systémiques du 1,2-dichloroéthane et/ou de ses métabolites. Les principaux effets semblent tout d'abord liés à la neurotoxicité du composé et il est possible que la cardiotoxicité soit secondaire à cette neurotoxicité. L'hépatotoxicité du composé explique certainement en partie le décès par troubles de la coagulation de certains individus (modification du TP).

Les données épidémiocliniques ou expérimentales disponibles chez l'homme et le rat permettent de penser que le mécanisme d'action toxique de cette substance est semblable dans les 2 espèces.

La souris est l'espèce étudiée la plus sensible, mais les études les plus robustes concernent le rat. Le rat reste toutefois une espèce plus sensible que le lapin, le chien ou le singe. Ces données nous ont conduit à ne pas utiliser de facteur de sécurité supplémentaire par rapport à ceux classiquement utilisés.

7.2 SEUILS D'EFFETS LETAUX CHEZ L'HOMME

Le tableau en annexe (Annexe 2) donne les CL₀₁, CL₀₅ et CL₅₀ pour le rat ainsi que leurs intervalles de confiance, calculées avec le logiciel Probit, pour des durées d'exposition de 1, 10, 20, 30, 60, 120, 240 et 480 minutes.

Les valeurs obtenues pour les CL₀₁ et CL₀₅ selon le logiciel Probit standard sont les suivantes :

RAT		
Temps (min)	CL₀₁ (ppm)	CL₀₅ (ppm)
1	141871	173344
10	17349	21197
20	9216	11260
30	6366	7778
60	3382	4132
120	1796	2194
240	954	1166
480	506	620

Les effets toxiques du 1,2-dichloroéthane étant essentiellement systémiques, il est proposé d'utiliser, comme dans la méthode ACUTEX, un facteur de sécurité de 3 pour la variabilité inter-espèces pour les seuils d'effets létaux.

Il est donc proposé de retenir les valeurs suivantes pour la fixation des seuils des effets létaux en cas d'émission accidentelle du 1,2-dichloroéthane :

TEMPS (min)	SPEL	
	mg/m³	ppm
1	194363	47290
10	23768	5783
20	12626	3072
30	8721	2122
60	4633	1127
120	2461	599
240	1307	318
480	693	169

TEMPS (min)	SELS	
	mg/m ³	ppm
1	237481	57781
10	29040	7066
20	15426	3753
30	10656	2593
60	5661	1377
120	3006	731
240	1597	389
480	849	207

7.3 SEUILS DES EFFETS IRREVERSIBLES

La seule étude disponible, avec présence d'effets (présumés) irréversibles, est l'étude de Spencer et col. (1951).

Il a donc été proposé d'utiliser, comme point de départ, les concentrations avec « effets adverses observés », de l'étude de Spencer et col. (1951). En appliquant un facteur d'incertitude inter-espèces de 3 et un facteur d'incertitude intra-espèce de 3, les SEI obtenus sont les suivants :

TEMPS (min)	SEI	
	mg/m ³	ppm
1	83197	13617
10	9712	1366
20	5545	684
30	4154	456
60	2307	228
120	1269	114
240	692	57
480	374	29

Il faut toutefois noter que peu de données étaient disponibles dans l'étude de Spencer et col. (1951) sur ce que les auteurs appellent « effets adverses observés » et que ces effets « adverses » peuvent aussi être des effets réversibles. Il est donc probable que les SEI présentés ci-dessus sont protecteurs, ce qui est également suggéré par les résultats des études de toxicité sub-aiguë et sub-chronique.

7.4 SEUILS DES EFFETS REVERSIBLES

L'étude de Spencer et col. (1951) peut être utilisée pour dériver les seuils d'effets réversibles, avec, comme point de départ, les concentrations sans effets

« adverses » observés. L'application de facteurs d'incertitude intra-espèces (3) et inter-espèce (3) aboutissent aux SER suivants :

TEMPS (min)	SER	
	mg/m ³	ppm
1	27379	6661
10	2968	722
20	1521	370
30	1028	250
60	527	128
120	270	66
240	138	34
480	71	17

7.5 SEUIL DE PERCEPTION

Le seuil de perception (SP) pour le 1,2-dichloroéthane est compris entre 6 ppm et 100 ppm (INERIS, 2005), avec une valeur communément retenue de 88 ppm (Amoore et col., 1983).

8. CONCLUSION

◆ **Seuils d'effets létaux**

TEMPS (min)	SPEL	
	mg/m ³	ppm
1	194363	47290
10	23768	5783
20	12626	3072
30	8721	2122
60	4633	1127
120	2461	599
240	1307	318
480	693	169

TEMPS (min)	SELS	
	mg/m ³	ppm
1	237481	57781
10	29040	7066
20	15426	3753
30	10656	2593
60	5661	1377
120	3006	731
240	1597	389
480	849	207

◆ **Seuils d'effets irréversibles**

TEMPS (min)	SEI	
	mg/m ³	ppm
1	83197	13617
10	9712	1366
20	5545	684
30	4154	456
60	2307	228
120	1269	114
240	692	57
480	374	29

◆ **Seuils d'effets réversibles**

TEMPS (min)	SER	
	mg/m ³	ppm
1	27379	6661
10	2968	722
20	1521	370
30	1028	250
60	527	128
120	270	66
240	138	34
480	71	17

◆ **Seuil de perception**

Le seuil de perception (SP) pour le 1,2-dichloroéthane est compris entre 6 ppm et 100 ppm (INERIS, 2005), avec une valeur communément retenue de 88 ppm (Amoore et col., 1983).

9. REFERENCES

American Conference of Governmental Industrial Hygienists (ACGIH) (2006) TLVs and BEIs. Based on the Documentation of the Threshold Limit Values for Chemical Substances and Physical Agents.

Amoore E., 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 at water dilution, *Journal of applied toxicology*, Vol 3, No6, 272-289

ATSDR (2001) Agency for Toxic Substances and Disease Registry (ATSDR). [Toxicological Profile for 1,2-Dichloroethane](#). U.S. Public Health Service, U.S. Department of Health and Human Services, Atlanta, GA.

Bonnet P., Francin J.M., Gradiski D., Raoult G., Zissu D. (1980) Détermination de la concentration léthale 50 des principaux hydrocarbures aliphatiques chlorés chez le rat ; *Archives des maladies professionnelles*, 41, 317-321.

CEDRE (2005) Guide pratique information décision intervention pour le 1,2-dichloroéthane.

Guengerich, F.P., Crawford, W.M., Jr., Domoradzki, J.Y., MacDonald, T.L. and Watanabe, P.G. (1980) In vitro activation of 1,2-dichloroethane by microsomal and cytosolic enzymes. *Toxicol. Appl. Pharmacol.* 55, 303-317.

Gradiski D., Bonnet P., Raoult G, Magadur J.L. (1978) Toxicité aiguë comparée par inhalation des principaux solvants aliphatiques chlorés *Archives des maladies professionnelles*, 39, 249-257.

Haskell laboratory report No 699-81 (1982), unpublished study, OTS 514944.

Heppel LA, Neal PA, Perrin TL, Endicott KM, Porterfield VT (1945) The toxicity of 1,2-dichloroethane (ethylene dichloride). III. Its acute toxicity and the effect of protective agents. *J Pharmacol Exp Ther*, 84(1), 53-63.

INERIS (2003) Seuils de toxicité aiguë. Méthodologie de détermination des seuils des effets létaux, des effets irréversibles, des effets réversibles et de perception.

INERIS (2005) Fiche de données toxicologiques du 1,2-dichloroéthane.

INRS (1997) Fiche toxicologique n°57 (1,2-Dichloroéthane).

IUCLID (2000) (<http://ecb.jrc.it/esis/>)

Jakobson I, Wahlberg JE, Holmberg B, & Johansson G (1982) Uptake via the blood and elimination of 10 organic solvents following epicutaneous exposure of anesthetized guinea pigs. *Toxicol Appl Pharmacol*, 63: 181-187.

Klimisch, H.-J., Andreae, M., and Tillmann, U. (1997) A systematic approach for evaluating the quality of experimental toxicological and ecotoxicological data. *Regulatory Toxicology and Pharmacology*, 25, 1-5.

Mitoma C, Steeger T, Jackson SE, Wheeler KP, Rogers JH, & Milman HA (1985) Metabolic disposition study of chlorinated hydrocarbons in rats and mice. *Drug Chem Toxicol*, 8: 183-194.

Nouchi T., Miura H., Kanayama M., Mizuguchi O. and Takano T. (1984) - Fatal intoxication by 1,2-dichloroethane-a case report. *Int Arch Occup Environ Health*, 54, 2, 111-113.

Reitz, R.H. et al. (1982): Pharmacokinetics and macromolecular interactions of ethylene dichloride in rats after inhalation or gavage. *Toxicol. Appl. Pharmacol.* 62, 190 – 204.

Rosner, G. (1994) Validierung von SDS : Standardbegründungen (ersetzt info VAL2010.doc). Fraunhofer-Institut für Toxikologie und Aerosolforschung, 08-11-1994.

RTECs: "Prehled Prumyslove Toxikologie; Organické Latky," Marhold, J., Prague, Czechoslovakia Avicenum, 1986 p.93

Saghir et al. (2006); 1,2-Dichloroethane (EDC): Limited pharmacokinetics and metabolism study in Fisher 344 rats; Study done by The Dow Chemical Company, Sponsored by HAP Task Force

Spencer HC, Rowe VK, Adams EM, McCollister DD, Irish DD (1951) Vapor toxicity of ethylene dichloride determined by experiments on laboratory animals. *AMA Arch Ind Hyg Occup Med*, 4, 482-493.

Storer R.D., Jackson N.M., Conolly R.B. (1984) In vivo genotoxicity and acute hepatotoxicity of 1,2-dichloroethane in mice: comparison of oral, intraperitoneal, and inhalation routes of exposure, *Cancer research*, 44, 4267-4271.

Tsuruta, H. (1975) Percutaneous absorption of organic solvents. 1) Comparative study of the in vivo percutaneous absorption of chlorinated solvents in mice. *Ind. Health* 13, 227 - 236.

Yllner, S. (1971) Metabolism of 1,2-dichloroethane-14C in the mouse. *Acta Pharmacol. Toxicol.* 30, 257 - 265.

10. LISTE DES ANNEXES

Annexe 1 : Principales données expérimentales sur la mortalité induite par le 1,2-dichloroéthane, utilisées pour la modélisation.....	30
Annexe 2 : Seuils des effets létaux déterminés pour le 1,2-dichloroéthane chez le rat.....	31
Annexe 3 : Résultats obtenus en sortie du logiciel probit standard	34
Annexe 4 : Critère pour la détermination de la cotation d'une étude.....	40

Annexe 1 : Principales données expérimentales sur la mortalité induite par le 1,2-dichloroéthane, utilisées pour la modélisation

Etudes	Espèces	Durée d'exposition (min)	Concentration (ppm)	Nombre d'animaux morts	Nombre d'animaux par lot	Cotation
Spencer et col. (1951)	Rats Wistar	6	20000	0	10	2
		12	20000	0	20	
		18	20000	16	20	
		24	20000	20	20	
		36	20000	10	10	
		6	12000	0	10	
		12	12000	0	41	
		18	12000	0	52	
		24	12000	4	41	
		30	12000	22	54	
		36	12000	30	42	
		42	12000	38	43	
		48	12000	30	31	
		60	12000	22	22	
		30	3000	0	22	
		42	3000	1	44	
		60	3000	1	32	
		90	3000	1	44	
		120	3000	6	51	
		180	3000	24	40	
		240	3000	38	40	
		300	3000	22	22	
		360	3000	20	20	
		1500	120	0	10	
		1500	180	1	24	
		1500	240	2	41	
		1500	360	7	10	
		1000	360	5	82	
		600	350	0	20	
		1000	420	17	31	
		1000	480	20	32	
		1500	420	24	30	
1500	480	7	10			
800	420	10	30			
600	420	3	33			
600	480	4	20			
300	420	0	20			

Annexe 2 : Seuils des effets létaux déterminés pour le 1,2-dichloroéthane chez le rat

Le tableau suivant présente pour chaque durée d'exposition, la valeur du mode des concentrations létales 1%, 5% et 50%.

Temps	CL1% (ppm)	CL5% (ppm)	CL50% (ppm)
	Probit Std (IC95)	Probit Std (IC95)	Probit Std (IC95)
1	141871 [121000 ; 161000]	173344 [150000 ; 196000]	280464 [247000 ; 316000]
10	17348,7 [15400 ; 18900]	21197,5 [19200 ; 22900]	34296,7 [32000 ; 36700]
20	9215,94 [8290 ; 9920]	11260,5 [10300 ; 12000]	18219 [17300 ; 19200]
30	6365,53 [5760 ; 6810]	7777,7 [7200 ; 8230]	12584 [12000 ; 13200]
60	3381,48 [3080 ; 3590]	4131,65 [3860 ; 4330]	6684,85 [6460 ; 6920]
120	1796,3 [1640 ; 1900]	2194,81 [2060 ; 2290]	3551,11 [3450 ; 3670]
240	954,228 [873 ; 1010]	1165,92 [1090 ; 1220]	1886,41 [1820 ; 1960]
480	506,903 [462 ; 542]	619,358 [576 ; 654]	1002,1 [956 ; 1050]

L'équation probit établie et la valeur n correspondante sont les suivantes :

- **Probit standard**

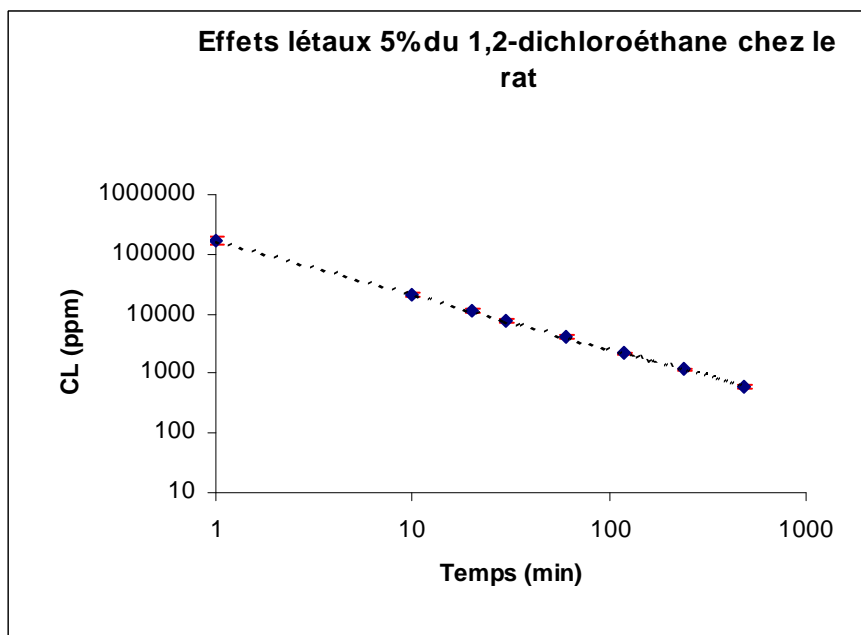
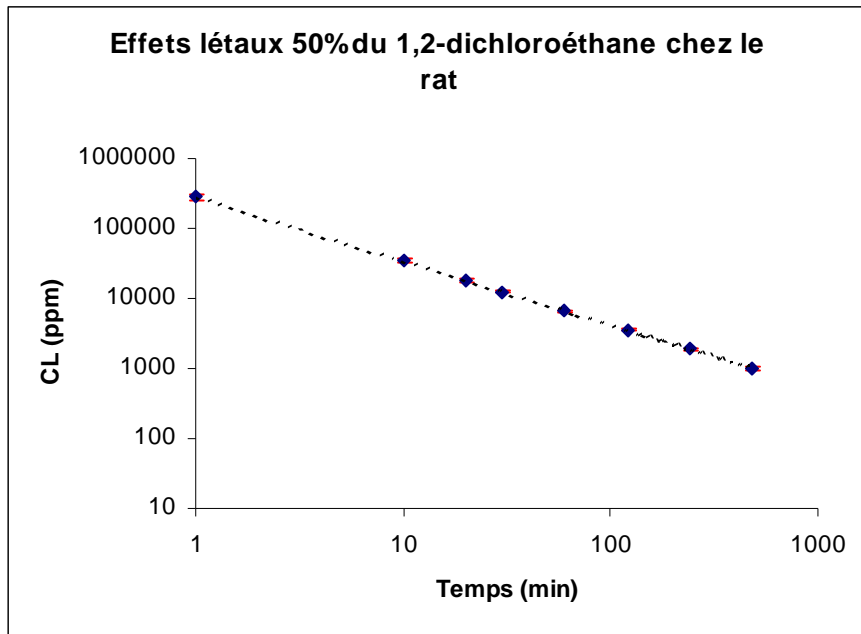
$$Y = 3,413 \ln(\text{concentration}) + 3,115 \ln(\text{temps}) - 42,812$$

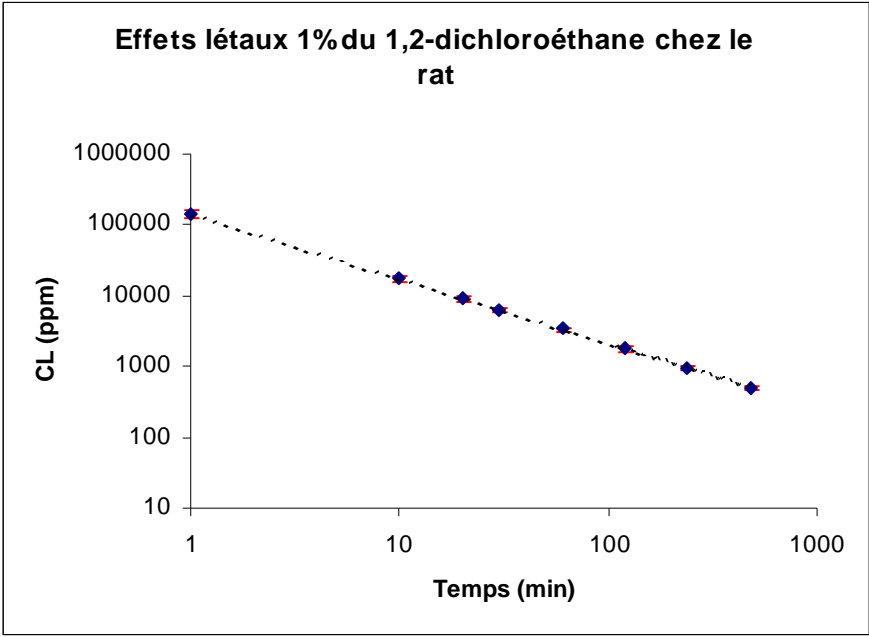
$$n = 1,096 \quad \text{IC95 [1,067 ; 1,129]}$$

Y est une fonction de l'équation probit.

La concentration est exprimée en ppm et le temps en minutes.

Graphique 1: seuils des effets létaux déterminés par le modèle probit Standard pour le 1,2 dichloroéthane chez le rat (étude de Spencer et col., 1951)





Annexe 3 : Résultats obtenus en sortie du logiciel probit standard

The data

Substance : 1,2 dichloroéthane

Species : rats

Study reference : Spencer et col. (1951)

Number of groups : 37

Array of data :

C	T	n_obs	n_incid
20000	6	10	0
20000	12	20	0
20000	18	20	16
20000	24	20	20
20000	36	10	10
12000	6	10	0
12000	12	41	0
12000	18	52	0
12000	24	41	4
12000	30	54	22
12000	36	42	30
12000	42	43	38
12000	48	31	30
12000	60	22	22
C	T	n_obs	n_incid
3000	30	22	0
3000	42	44	1
3000	60	32	1
3000	90	44	1
3000	120	51	6
3000	180	40	24
3000	240	40	38
3000	300	22	22

3000	360	20	20
1500	120	10	0
1500	180	24	1
1500	240	41	2
1500	360	10	7
1000	360	82	5
600	350	20	0
1000	420	31	17
1000	480	32	20
1500	420	30	24
1500	480	10	7
800	420	30	10
600	420	33	3
600	480	20	4
300	420	20	0

Model parameter estimates

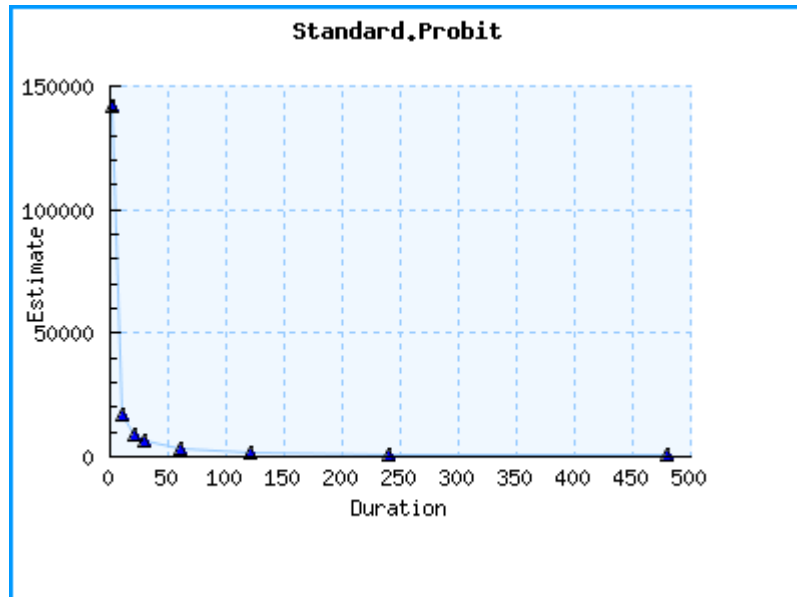
	Estimate*	95% Confidence Interval
n	1.096	[1.067 , 1.129]
μ	12.544	[12.4 , 12.7]
σ	0.293	[0.267 , 0.333]

* The estimate is obtained from maximum posterior vector.

Effective toxic dose equation : $3.413 \ln(C) + 3.115 \ln(T) - 42.812$

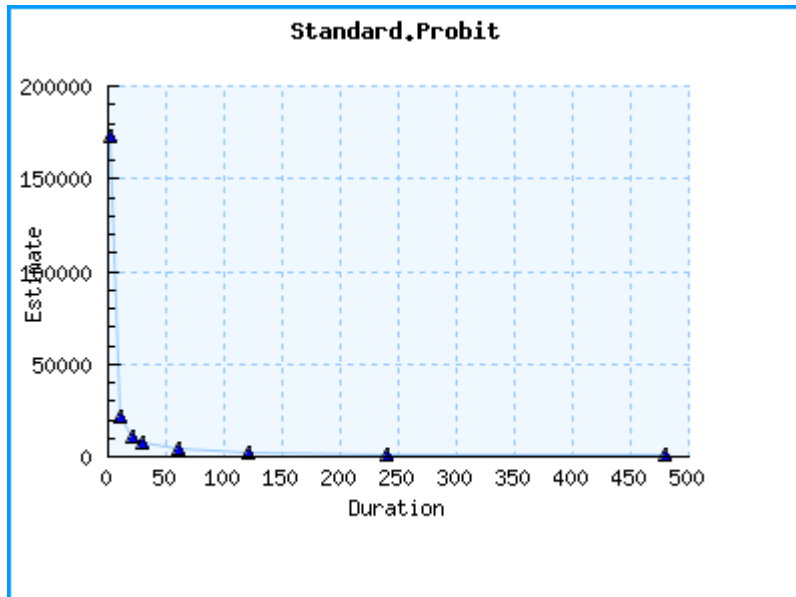
Reference concentrations LC1% and their 95% confidence intervals

Exposure duration (min)	Estimate*	95% Confidence Interval
1	141871	[121000 , 161000]
10	17348.7	[15400 , 18900]
20	9215.94	[8290 , 9920]
30	6365.53	[5760 , 6810]
60	3381.48	[3080 , 3590]
120	1796.3	[1640 , 1900]
240	954.228	[873 , 1010]
480	506.903	[462 , 542]



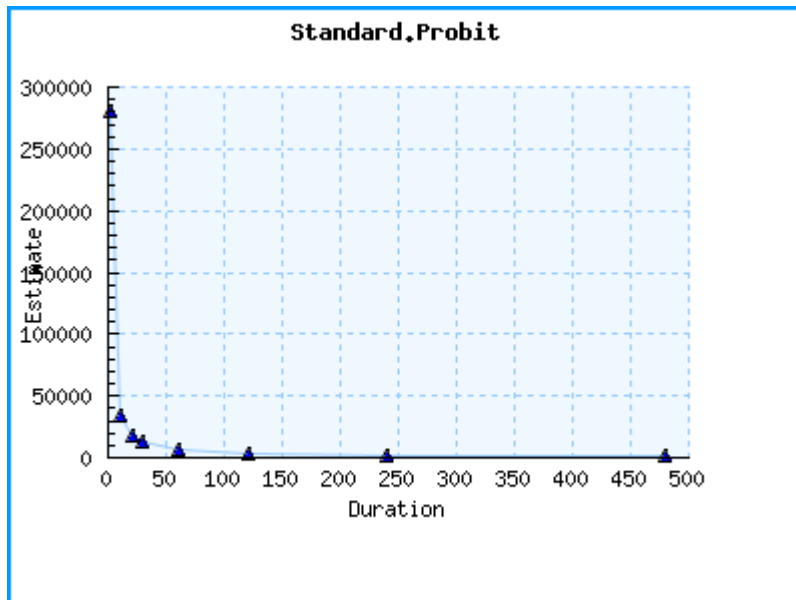
Reference concentrations LC5% and their 95% confidence intervals

Exposure duration (min)	Estimate*	95% Confidence Interval
1	173344	[150000 , 196000]
10	21197.5	[19200 , 22900]
20	11260.5	[10300 , 12000]
30	7777.7	[7200 , 8230]
60	4131.65	[3860 , 4330]
120	2194.81	[2060 , 2290]
240	1165.92	[1090 , 1220]
480	619.358	[576 , 654]

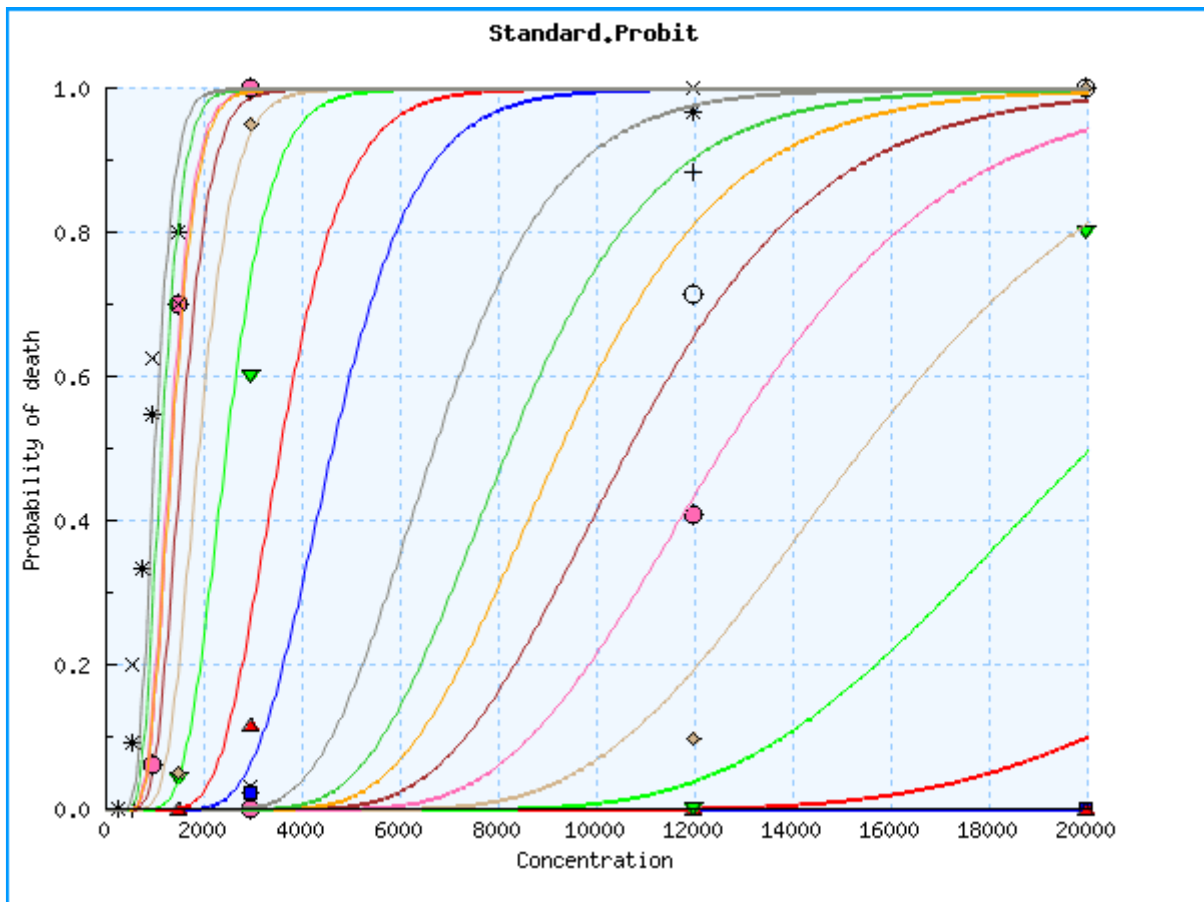


Reference concentrations LC50% and their 95% confidence intervals

Exposure duration (min)	Estimate*	95% Confidence Interval
1	280464	[247000 , 316000]
10	34296.7	[32000 , 36700]
20	18219	[17300 , 19200]
30	12584	[12000 , 13200]
60	6684.85	[6460 , 6920]
120	3551.11	[3450 , 3670]
240	1886.41	[1820 , 1960]
480	1002.1	[956 , 1050]



Probability of an adverse response



Annexe 4 : Critère pour la détermination de la cotation d'une étude

Adapté de Klimisch et col (1997) et Rosner (1994)

Code	Category of reliability
1	Reliable without restriction
1a	GLP guideline study (OECD, EC, EPA, FDA, etc...)
1b	Comparable to guideline study
1c	Test procedure in accordance with national standard methods (AFNOR, DIN, etc...)
1d	Test procedure in accordance with generally accepted scientific standards and described in sufficient detail
2	Reliable with restrictions
2a	Guideline study without detailed documentations
2b	Guideline study with acceptable restrictions
2c	Comparable to guideline study with acceptable restrictions
2d	Test procedure in accordance with national standard methods with acceptable restrictions
2e	Study well documented, meets generally accepted scientific principles, acceptable for assessment
2f	Accepted calculation method
2g	Data from handbook or collection of data
3	Not reliable
3a	Documentation insufficient for assessment
3b	Significant methodological deficiencies
3c	Unsuitable test system
4	Not assignable
4a	Abstract
4b	Secondary literature
4c	Original reference not yet available
4d	Original reference in language (e.g. Russian)
4e	Documentation insufficient for assessment