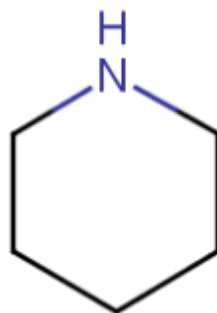


Seuils de Toxicité aiguë

PIPERIDINE

N° CAS : 110-89-4



PRÉAMBULE

L'historique des versions est présenté dans le tableau ci-après.

Libellé	Date
Date de la revue bibliographique	12 juillet 2018
Soumission de la version projet aux experts par voie électronique	12 juillet 2018
Examen(s) par les experts	30 juin 2020 – 18 janvier 2020
Soumission de la version finale aux experts par voie électronique	16 juillet 2020
Rapport amendé et finalisé	8 septembre 2020

TABLE DES MATIERES

RESUME.....	4
1. INTRODUCTION	7
2. VALEURS OFFICIELLES EXISTANTES	9
3. DONNEES DE TOXICITE CHEZ L’HOMME	11
3.1 Données épidémiocliniques	11
3.2 Données expérimentales chez les Volontaires Sains	11
4. DONNEES DE TOXICITE CHEZ L’ANIMAL	12
4.1 Étude des effets létaux	12
4.2 Étude des effets non létaux	15
5. ANALYSE DES DONNEES DE TOXICITE	16
5.1 Analyse des données de mortalité	16
5.2 Analyse des effets non létaux.....	18
6. REVUE DES RESULTATS	18
6.1 Extrapolation des données expérimentales de l'animal à l'homme	18
6.2 Seuils d'effets létaux chez l'homme	18
6.3 Seuils des effets irréversibles	19
6.4 Seuils des effets réversibles	20
6.5 Seuil de perception	20
7. CONCLUSION	20
8. REFERENCES	22
ANNEXES	24

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 propose 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 (SP)** pour la pipéridine.

Ceci est l'objet du présent rapport proposé par Arkema France et validé par le groupe d'experts toxicologues du Ministère en charge de l'environnement qui, compte tenu des connaissances, a défini les seuils suivants :

◆ Seuils des effets létaux

TEMPS (min)	SELS	
	ppm	mg/m ³
1	4748	16618
10	2204	7714
20	1749	6122
30	1528	5348
60	1213	4246
120	963	3371
240	764	2674
480	382	1337

TEMPS (min)	SPEL	
	ppm	mg/m ³
1	3710	12985
10	1722	6027
20	1367	4785
30	1194	4179
60	848	3318
120	752	2632
240	597	2090
480	299	1047

◆ **Seuils des effets irréversibles**

TEMPS (min)	SEI _c	
	ppm	mg/m ³
1	412	1443
10	191	670
20	152	532
30	133	464
60	105	369
120	84	292
240	66	232
480	33	116

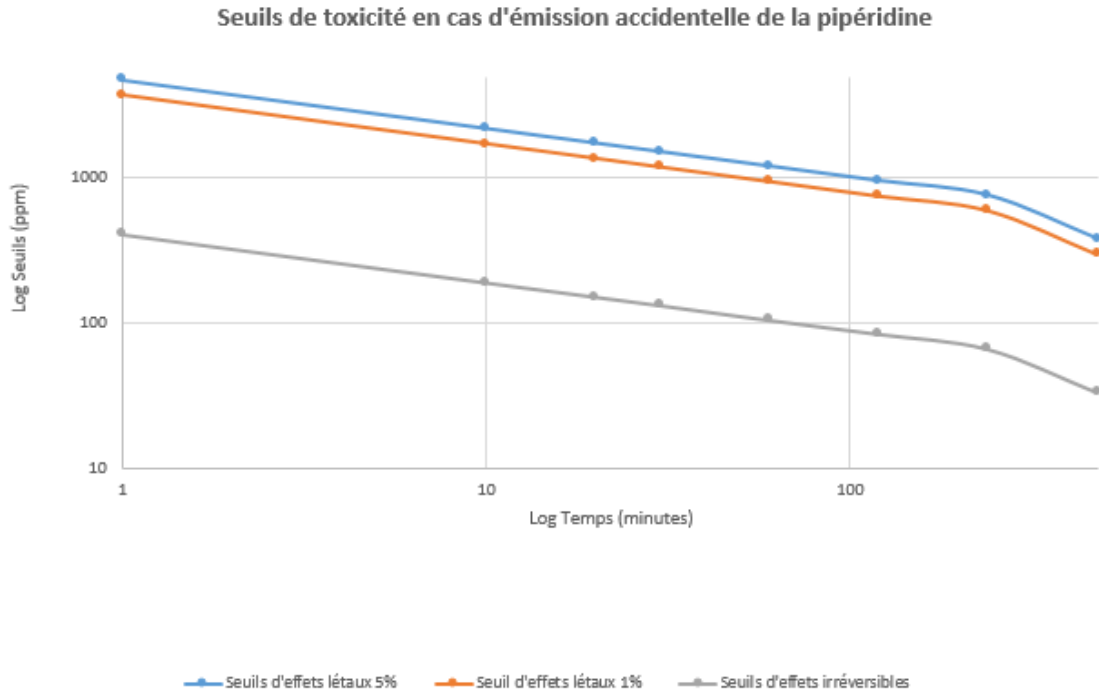
◆ **Seuils des effets réversibles**

Les seuils d'effet réversibles n'ont pas pu être calculés.

◆ **Seuil de perception**

La pipéridine est un liquide incolore. Elle possède une odeur âcre caractéristique d'amine, détectable à de très faibles concentrations (< 2 ppm, AEGl 2012).

Graphique récapitulatif des seuils de toxicité aiguë



1. INTRODUCTION

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

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

Trois types d'effets toxiques ont été définis :

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

Les couples concentration - durée d'exposition associés à ces effets permettent de déterminer les seuils de toxicité aiguë que sont les "**seuils des effets létaux significatifs**" (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 donnée, au-dessus de laquelle la population exposée pourrait présenter des effets réversibles.
- ✓ le « **seuil de perception** » (SP) correspond à la concentration dans l'air entraînant la détection sensorielle de la substance chimique par la population exposée.

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

Les seuils ont été proposés par les experts toxicologues d'Arkema France et validés par le groupe d'experts toxicologues du Ministère en charge de l'environnement en suivant la « Méthodologie de détermination des seuils des effets létaux, des effets irréversibles, des effets réversibles et de perception lors d'émission accidentelle d'une substance chimique dans l'atmosphère » qui a été adoptée le 20 novembre 2003, révisée en décembre 2007 et consultable sur le site Internet de l'INERIS (www.ineris.fr).

Les principales caractéristiques physico-chimiques de la pipéridine sont rassemblées dans le tableau ci-dessous :

Paramètre	Valeur/description	Référence
Nom chimique	Piperidine	
Synonymes	Azacyclohexane, cyclopentimine, hexahydropyridine	AEGL (2012)
Numéro CAS	110-89-4	
Numéro EINECS	203-813-0	
Formule chimique	C ₅ H ₁₁ N	
État physique (température ambiante)	Liquide incolore	ECHA
Concentration de vapeur saturante à 20 °C ¹	68,4 g/m ³	Calculée
Poids moléculaire	85,15	Calculé
Température d'ébullition (à 1013 hPa)	107,15°C	ECHA
Température de fusion	-10,8 °C	ECHA
Pression de vapeur (à 20°C)	1958 Pa	ECHA
Densité vapeur (air=1)	3,0	AEGL (2012)
Solubilité (eau) à 20 °C	1,6 x 10 ⁶ mg/L	AEGL (2012)
Limites d'explosivité	Non applicable (non explosif)	ECHA
Conversion	1 mg/m ³ = 0,29 ppm 1 ppm = 3,5 mg/m ³	Calculée

La pipéridine est utilisée fréquemment comme solvant, agent de durcissement pour le caoutchouc et les résines epoxy, intermédiaire de synthèse organique ou additif (AEGL 2012).

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

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

avec P (pression de vapeur) en Pa

MM (masse molaire) en g/mol

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

T (température) en °K (20°C = 293,15 °K)

2. VALEURS OFFICIELLES EXISTANTES

Il n'existe pas en France de valeur officielle publiée de seuils d'effets létaux et irréversibles pour la pipéridine.

Le comité **A.E.G.L.s** (Acute Exposure Guideline Levels) a établi en 2012 des valeurs A.E.G.L.s pour la pipéridine.

Les définitions de ces valeurs A.E.G.L.s sont:

- ✓ **A.E.G.L 1:** concentration d'une substance chimique dans l'air (exprimée en ppm ou mg/m³) au-dessus de laquelle la population générale, individus sensibles inclus, pourrait présenter des signes d'inconfort notable, d'irritation ou tout autre signe non-sensoriel et asymptomatique. Ces effets sont transitoires, non-invalidants et réversibles après cessation de l'exposition.
- ✓ **A.E.G.L 2:** concentration d'une substance chimique dans l'air (exprimée en ppm ou mg/m³) au-dessus de laquelle des effets irréversibles, des effets nocifs sévères ou des effets délétères pourraient être observés au sein de la population générale, individus sensibles inclus.
- ✓ **A.E.G.L 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 A.E.G.L.s finalisées (2012) pour la pipéridine sont les suivantes :

Durée (min)	10	30	60	240	480
A.E.G.L.-1 (ppm)	10	10	6,6	2,6	1,7
A.E.G.L.-2 (ppm)	50	50	33	13	8,3
A.E.G.L.-3 (ppm)	370	180	110	45	28

Liste des classifications de la pipéridine d'après le RÈGLEMENT (CE) No 1272/2008 :

- Classements harmonisés (index n° 613-027-00-3)

Flam. Liq. 2 ; H225: Liquide et vapeurs très inflammables

Acute tox 3* – dermal ; H311: Toxique par contact cutané

Acute tox 3* – inhalation ; H331: Toxique par inhalation

Skin Corr. 1B ; H314: Provoque des brûlures de la peau et des lésions oculaires graves

* classement minimal

- Classements volontaires du dossier d'enregistrement REACH²:

Flam. Liq. 2 ; H225: Liquide et vapeurs très inflammables)

Acute tox. 4 – orale ; H302: Nocif par ingestion

Acute tox 3 – dermal ; H311: Toxique par contact cutané

Acute tox 3 – inhalation ; H331: Toxique par inhalation

Skin Corr. 1B ; H314: Provoque des brûlures de la peau et des lésions oculaires graves

Eye Dam. 1 ; H318: Provoque des lésions oculaires graves

² au 14 février 2020

3. DONNÉES DE TOXICITÉ CHEZ L'HOMME

Il n'existe pas de données de toxicité aiguë létale par inhalation chez l'homme.

La pipéridine est facilement absorbée par les poumons. Les vapeurs de pipéridine sont irritantes pour les voies respiratoires (AIHA 1996).

3.1 DONNEES EPIDEMIOCLINIQUES

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

3.2 DONNEES EXPERIMENTALES CHEZ LES VOLONTAIRES SAINS

Très peu de données sont disponibles chez l'homme:

- Bazarova et al. (1975):

D'après les auteurs, un seuil d'irritation de 90 mg/m³ (26 ppm) a été identifié chez les volontaires sains exposés à la pipéridine.

4. DONNEES DE TOXICITE CHEZ L'ANIMAL

La cotation des études selon les critères de classification de Klimisch est reportée à la suite de la présentation de l'étude (cotation "x") associée à une brève justification de la valeur de l'indice retenue (Klimisch 1997, Annexe 3).

4.1 ÉTUDE DES EFFETS LETAUX

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

4.1.1 CHEZ LES RONGEURS : RAT, SOURIS ET COBAYES

- **BASF (1980). Cotation 2** (Étude suivant la ligne directrice OCDE 403, non-BPL, mais suffisamment renseignée. Résumé détaillé issu du dossier d'enregistrement REACH. Etude citée dans AEGL 2012) :

- ✓ **Espèce étudiée** : Sprague-Dawley rats
- ✓ **Conditions expérimentales** : Les animaux ont été exposés corps entier à la pipéridine sous des conditions dynamiques. La vapeur était générée avec une unité d'évaporation à 69°C mélangée à l'air frais pour obtenir la concentration voulue.
- ✓ **Concentrations d'exposition**: 2190, 1540, 1190, 810, 290 ppm (analysées par chromatographie gazeuse)
- ✓ **Temps d'exposition** : 4h
- ✓ **Durée d'observation**: 14 jours
- ✓ **Nombre d'animaux par concentration** : 10 mâles et 10 femelles
- ✓ **Nombre d'animaux par cage** : 5
- ✓ **Résultats**: Une relation dose/réponse (mortalité) est clairement observée. Les

résultats sont présentés dans le tableau ci-dessous :

Concentration (ppm)	Mortalité			Signes cliniques	Examination à l'autopsie
	mâles	femelles	combiné		
290	0/10	0/10	0/20	Écoulements rouges des yeux et du nez, paupières fermées, respiration saccadée, fourrure ébouriffée.	Aucune anomalie
810	0/10	1/10	1/20	Sévères écoulements des yeux et du nez, paupières fermées, dyspnée, fourrure ébouriffée, brûlure du nez.	Aucune anomalie
1190	3/10	7/10	10/20	Sévères écoulements du nez, Sévères écoulements rouges des yeux, paupières fermées, opacité cornéenne, dyspnée, tremblements et convulsions, brûlure du nez, fourrure ébouriffée, balancement (posture).	Cœur : dilatation aiguë de l'atrium, hyperémie aiguë. Poumons : léger emphysème aigu, pneumonie lobulaire aiguë
1540	6/10	1/10	7/20	Sévères écoulements du nez, Sévères écoulements rouges des yeux, paupières fermées, opacité cornéenne, dyspnée, tremblements et convulsions, brûlure du nez, fourrure ébouriffée, balancement (posture), position latérale et abdominale.	Cœur : dilatation aiguë de l'atrium, hyperémie aiguë. Estomac/intestins: saignements, flatulence. Poumons: œdème.
2190	10/10	10/10	20/20		Cœur : dilatation aiguë de l'atrium, hyperémie aiguë. Poumons : léger emphysème aigu, léger œdème.

- **Smith et al. (1962). Cotation 4** (peu de détails disponibles) :
 - ✓ **Espèce étudiée** : Rats
 - ✓ **Conditions expérimentales** : Les animaux ont été exposés aux vapeurs de pipéridine sous des conditions statiques.
 - ✓ **Concentrations d'exposition**: 2000 et 4000 ppm (concentrations non vérifiées analytiquement)
 - ✓ **Temps d'exposition** : 4h
 - ✓ **Durée d'observation**: 14 jours
 - ✓ **Nombre d'animaux par concentration** : 6 (sexe non précisé)
 - ✓ **Nombre d'animaux par cage** : non précisé
 - ✓ **Résultats**: Aucune mortalité n'est observée à la concentration de 2000 ppm (7,07 mg/l). Cependant, la concentration de 4000 ppm (14,14 mg/l) induit 100% de mortalité.

- **BASF (1981). Cotation 4** (non-BPL, comparable à la ligne directrice OECD 403 mais très peu de détails disponibles) :
 - ✓ **Espèce étudiée** : Wistar rats
 - ✓ **Conditions expérimentales** : Les animaux ont été exposés aux vapeurs saturées de pipéridine à 20 degrés.
 - ✓ **Concentrations d'exposition**: saturation de vapeur (environ 45 000 ppm en concentration nominale)
 - ✓ **Temps d'exposition** : 3 et 10 minutes
 - ✓ **Durée d'observation**: 7 jours
 - ✓ **Nombre d'animaux par concentration** : 12 (exposition de 3 minutes) et 6 (exposition de 10 minutes)
 - ✓ **Résultats**: 2/12 et 3/6 animaux sont retrouvés morts respectivement après l'exposition de 3 et 10 minutes.

- **Bazarova et al. (1967). Cotation 4** (peu de détails disponibles) :
 - ✓ **Espèce étudiée** : Souris
 - ✓ **Conditions expérimentales** : non précisées
 - ✓ **Concentrations d'exposition**: non précisées
 - ✓ **Temps d'exposition** : 2 heures
 - ✓ **Durée d'observation**: non précisé
 - ✓ **Nombre d'animaux par concentration** : non précisé
 - ✓ **Résultats**: CL50 = 1723 ppm (6 mg/l)

- **Reed (1990). Cotation 4** (peu de détails disponibles) :
 - ✓ **Espèce étudiée** : Cobaye
 - ✓ **Conditions expérimentales** : non précisées
 - ✓ **Concentrations d'exposition**: non précisées
 - ✓ **Temps d'exposition** : 1 heure
 - ✓ **Durée d'observation**: non précisé
 - ✓ **Nombre d'animaux par concentration** : non précisé
 - ✓ **Résultats**: CL50 = 3444 ppm (12 mg/l)

4.1.2 CHEZ LE LAPIN

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

4.1.3 CHEZ LE CHIEN

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

4.1.4 CHEZ LES PRIMATES NON HUMAINS

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

4.2 ÉTUDE DES EFFETS NON LÉTAUX

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

La toxicité aiguë des animaux à la pipéridine est similaire à celle des aminopyridines. Les signes cliniques incluent l'augmentation de la pression artérielle et du rythme cardiaque, vomissements, salivation, détresse respiratoire, ataxie, faiblesse musculaire, paralysie et convulsions (AIHA 1996).

5. ANALYSE DES DONNEES DE TOXICITE

5.1 ANALYSE DES DONNEES DE MORTALITE

5.1.1 ÉTUDES QUALITATIVES

Une seule étude répondant à des critères de qualité pertinents correspondant aux conditions d'exposition accidentelle a été retenue. Cette étude est celle de BASF (1980) réalisée chez le rat par inhalation. Dans cette étude, cinq concentrations de pipéridine ont été utilisées pour un temps d'exposition unique de 4 heures. La mortalité observée dans cette étude est liée à une défaillance respiratoire secondaire à l'irritation pulmonaire. Une dose-réponse relative à la mortalité est observée chez les mâles mais pas chez les femelles. Les effets mis en évidence sur le cœur (dilatation de l'oreillette) sont probablement des effets post-mortem.

5.1.2 ANALYSE QUANTITATIVE

Cette analyse quantitative a été effectuée à partir de l'étude retenue en § 5.1.1. Etant donné que la relation dose-réponse n'est pas observée chez les femelles, le groupe d'expert a décidé de faire l'analyse quantitative à la fois sur les données combinées mâles/femelles et sur les données mâles uniquement.

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). L'hypothèse de ce modèle est que la tolérance d'un individu à une substance chimique est distribuée selon une loi Normale au sein de la population générale.

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

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

Pour faire fonctionner ce modèle mathématique, il convient de disposer des données suivantes :

- B : le nombre de lot d'animaux (ou d'individus)
- C_i : la concentration d'exposition des animaux du lot i
- b_i : le nombre d'animaux (ou d'individus) dans le lot i et exposés à la concentration C_i
- y_i : le nombre d'animaux (ou d'individus) affectés par le traitement parmi les n_i exposés à la concentration C_i
- τ_i : le temps d'exposition du lot i .

Sachant qu'un seul temps d'exposition est disponible, le logiciel probit permet d'obtenir une estimation de la valeur des CL50, CL05 et CL01 pour ce temps d'exposition. Les valeurs sont données en annexe 2 et 3.

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

Le calcul des CL50, CL05 et CL01 en fonction du temps d'exposition, 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 2 donne les résultats obtenus par le logiciel standard-probit.

Nous pouvons alors écrire :

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

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

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

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

L'équation probit établie, pour l'étude BASF (1980) utilisant des données combinées mâles/femelles est la suivante : $Y = 2,77 \ln(\text{concentration}) - 20,036$

L'équation probit établie, pour l'étude BASF (1980) utilisant des données mâles uniquement est la suivante : $Y = 3,937 \ln(\text{concentration}) - 28,5$

Y est une fonction de l'équation probit.

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

5.2 ANALYSE DES EFFETS NON LETAUX

5.2.1 SYNTHÈSE DES EFFETS NON LETAUX CHEZ L'HOMME

Peu d'informations fiables sont disponibles chez l'homme.

5.2.2 SYNTHÈSE DES EFFETS NON LETAUX CHEZ L'ANIMAL

Dans l'étude de toxicité létale de BASF (1980), la concentration non-létale de 290 ppm pendant 4 heures induit les effets suivants : écoulements rouges des yeux et du nez, paupières fermées, respiration saccadée, fourrure ébouriffée.

6. REVUE DES RESULTATS

6.1 EXTRAPOLATION DES DONNÉES EXPÉRIMENTALES DE L'ANIMAL À L'HOMME

Il n'existe pas de données épidémiocliniques et/ou expérimentales disponibles pertinentes chez l'homme. Cependant, des données de mortalité chez le rongeur sont disponibles. Les effets cliniques observés montrent des réactions locales chez les animaux exposés au niveau des yeux et des voies respiratoires (nez, poumon). Le même type d'effet local est attendu chez l'homme. Aucun facteur de sécurité inter-espèce n'est retenu pour tenir compte de cette toxicité locale.

6.2 SEUILS D'EFFETS LETAUX CHEZ L'HOMME

L'étude retenue est celle de BASF (1980) réalisée chez le rat pour les effets combinés mâles/femelles, puisque les valeurs des concentrations létales et les intervalles de confiance sont plus faibles qu'en utilisant les données des mâles uniquement (voir annexes 2 et 3).

Au vu de la conclusion établie en § 6.1, il n'est pas nécessaire d'utiliser un facteur de sécurité inter-espèce lors de l'extrapolation des données du rat à l'homme puisque la toxicité est secondaire à un effet d'irritation pulmonaire. Aucun facteur intra-espèce n'a été ajouté comme indiqué dans la méthodologie ACUTEX.

Au total, aucun facteur d'incertitude n'a été appliqué pour dériver les seuils des effets létaux.

Il est donc proposé de retenir les seuils des effets létaux suivants en cas d'émission accidentelle de la pipéridine :

TEMPS (min)	SELS	
	ppm	mg/m ³
1	4748	16618
10	2204	7714
20	1749	6122
30	1528	5348
60	1213	4246
120	963	3371
240	764	2674
480	382	1337

TEMPS (min)	SPEL	
	ppm	mg/m ³
1	3710	12985
10	1722	6027
20	1367	4785
30	1194	4179
60	848	3318
120	752	2632
240	597	2090
480	299	1047

6.3 SEUILS DES EFFETS IRREVERSIBLES

En l'absence d'effets irréversibles mis en évidence à des concentrations non-létales, il est proposé d'appliquer la méthodologie Française pour dériver les seuils des effets irréversibles (INERIS, 2007) : $SEI_c^3 = CL_{01} / (3 \times \text{facteur d'incertitude global})$.

Au vu de la conclusion établie en § 6.1, il n'est pas nécessaire d'utiliser un facteur de sécurité inter-espèce lors de l'extrapolation des données du rat à l'homme pour les effets locaux. Un facteur d'incertitude de 3 est appliqué pour prendre en compte la sensibilité de tous les individus au sein d'une population (facteur intra-espèce). Au total, un facteur d'incertitude global de 3 est appliqué pour dériver les seuils des effets irréversibles.

$$SEI_c (\text{pipéridine}) = CL_{01} / (3 \times 3) = CL_{01} / 9$$

³ SEI_c : valeur seuil déterminée à partir d'une méthode calculatoire

TEMPS (min)	SEI _c	
	ppm	mg/m ³
1	412	1443
10	191	670
20	152	532
30	133	464
60	105	369
120	84	292
240	66	232
480	33	116

6.4 SEUILS DES EFFETS REVERSIBLES

Des seuils ont été calculés sur la base de l'étude de BASF (1980) en utilisant le couple 290 ppm / 240 minutes. Un facteur de sécurité intra-espèce de 3 est appliqué. Les valeurs obtenues étant supérieures aux valeurs seuils des effets irréversibles⁴, le groupe d'experts a considéré qu'il n'était pas possible de dériver des seuils des effets réversibles sur la base des données disponibles.

6.5 SEUIL DE PERCEPTION

La pipéridine est un liquide incolore. Elle possède une odeur âcre caractéristique d'amine, détectable à de très faibles concentrations (< 2 ppm, AEGE 2012).

7. CONCLUSION

- Seuils des effets létaux

TEMPS (min)	SELS	
	ppm	mg/m ³
1	4748	16618
10	2204	7714
20	1749	6122
30	1528	5348
60	1213	4246
120	963	3371
240	764	2674
480	382	1337

⁴ Calculées à partir de la méthodologie française (CL_{01/3}) mais aussi à partir de la CL_{01inf}

TEMPS (min)	SPEL	
	ppm	mg/m ³
1	3710	12985
10	1722	6027
20	1367	4785
30	1194	4179
60	848	3318
120	752	2632
240	597	2090
480	299	1047

- **Seuils des effets irréversibles**

TEMPS (min)	SEI _c	
	ppm	mg/m ³
1	412	1443
10	191	670
20	152	532
30	133	464
60	105	369
120	84	292
240	66	232
480	33	116

- **Seuils des effets réversibles**

Les seuils d'effet réversibles n'ont pas pu être calculés.

- **Seuil de perception**

La pipéridine est un liquide incolore. Elle possède une odeur âcre caractéristique d'amine, détectable à de très faibles concentrations (< 2 ppm, AEGL 2012).

8. REFERENCES

- AEGL (2012) National Research Council. Acute Exposure Guideline Levels for Selected Airborne Chemicals: Volume 13. Washington, DC: The National Academies Press. <https://www.nap.edu/catalog/15852/acute-exposure-guideline-levels-for-selected-airborne-chemicals-volume-13> .
- AIHA (American Industrial Hygiene Association). 1996. Workplace Environmental Exposure Level Guide: Piperidine. American Industrial Hygiene Association, Fairfax.
- BASF (1980). Determination of the acute inhalation LC50 of piperidine as vapors in Sprague-Dawley Rats after 4-hour exposure [in German]. BASF Gewerbehygiene und Toxikologie. November 17, 1980. (ECHA, dossier disséminé : <https://echa.europa.eu/fr/registration-dossier/-/registered-dossier/13488/7/3/3>, étude citée dans AEGL 2012).
- BASF (1981). Piperidin-akutes inhalationrisiko. BASF Gewerbehygiene und Toxikologie. (ECHA, dossier disséminé : <https://echa.europa.eu/fr/registration-dossier/-/registered-dossier/13488/7/3/3/?documentUUID=fd094fe0-65f1-43c2-97ba-661b64a056e6>, étude citée dans BG Chemie 2000 et AEGL 2012).
- Bazarova LA et al. (1967). Vergleichende Bewertung der Toxizität von Piperidin und Hexamethylenimin im akuten and subakuten Experiment. Toksikol. Nov. Prom. Khim. Veshchestv, 9, 91-101. (étude citée dans BG Chemie 2000 et AEGL 2012).
- Bazarova LA et al. (1975) Comparative evaluation of the toxicity, hazards and mode of action of piperidine and morpholine [in Russian] Toksikol. Nov. Khim. Veshchestv. 14:90–95. (cité dans AEGL 2012).
- BG Chemie (2000). Toxikologische bewertung, No.72, Piperidin, 11/2000.
- ECHA. REACH registration dossier n° 01-2119962908-20-0000 (consulté le 14/02/2020) <https://echa.europa.eu/fr/registration-dossier/-/registered-dossier/13488/>
- INERIS (2007) Méthodologie de détermination des valeurs seuils de toxicité aiguë françaises en cas d'émission accidentelle de substances chimiques dans l'atmosphère. Rapport d'étude 19/12/2007 N°DRC-07-82347-07520A.
- Klimisch HJ, Andreae M, Tillmann U. 1997. A systematic approach for evaluating the quality of experimental toxicological and ecotoxicological data. Regulat Toxicol Pharmacol 25:1-5.

- Reed, R.L. (1990) Piperidine. In Ethel Browning's Toxicity and Metabolism of Industrial Solvents, 2nd Edition (Vol. 2: Nitrogen and Phosphorus Solvents [edited by D.R. Buhler and D.J. Reed]). Elsevier Science Publishers B.V. pp. 251-258 (cité dans AIHA (1996)).
- Smyth HF Jr, Carpenter CP, Weil CS, Pozzani UC, Striegel JA. (1962) Range-Finding Toxicity Data: List VI. Am. Ind. Hyg. Assoc. J. 23, 95-107.

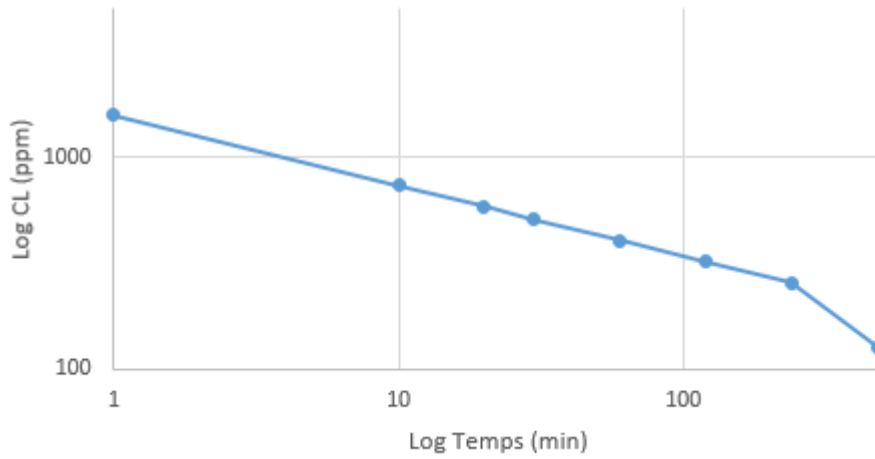
ANNEXES

Repère	Désignation	Nombre de pages
Annexe 1	Seuils des effets létaux chez le rat déterminés par le modèle Probit standard pour la pipéridine avec les données combinées mâle/femelle (étude de BASF 1980)	1
Annexe 2	Résultats obtenus en sortie du logiciel Probit standard avec les données combinées mâle/femelle (étude de BASF 1980)	2
Annexe 3	Résultats obtenus en sortie du logiciel Probit standard avec les données des mâles uniquement (étude de BASF 1980)	2
Annexe 4	Critères pour la cotation de Klimisch (1997)	1

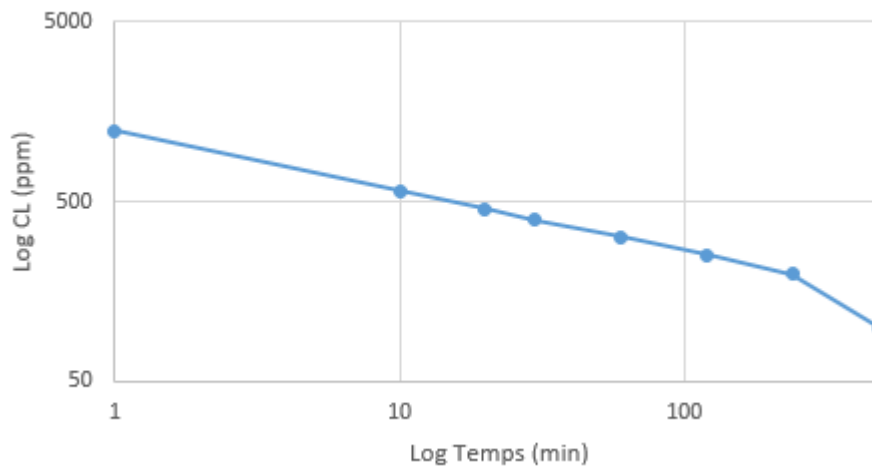
Annexe 1

Seuils des effets létaux chez le rat déterminés par le modèle Probit standard pour la pipéridine (étude de BASF 1980)

Effets létaux 5% de la pipéridine chez le rat



Effets létaux 1% de la pipéridine chez le rat



Annexe 2

Résultats obtenus en sortie du logiciel Probit standard avec les données combinées
mâle/femelles (BASF 1980)

Simulations output

Binary regression with the single tau standard probit model

1/ The data

Substance : substance 2

Species : 1

Study reference : 1

Number of groups : 5

Concentration	Time	N_obs	N_incid
290	240	20	0
810	240	20	1
1190	240	20	10
1540	240	20	7
2190	240	20	20

2/ Model parameter estimates and their confidence intervals

Model parameter estimates

	Estimate*	95% Confidence Interval
mu	7.233	[7.1,7.39]
sigma	0.361	[0.28,0.71]

* The estimate is obtained from maximum posterior vector.

Effective toxic dose is approximately :

$$2.77 \ln(C) - 20.036$$

3/ Reference concentrations and their 95% confidence intervals

Reference concentrations LC1% and their 95% confidence intervals

Time	estimate	95% Confidence Interval
240	596.835	[272,740]

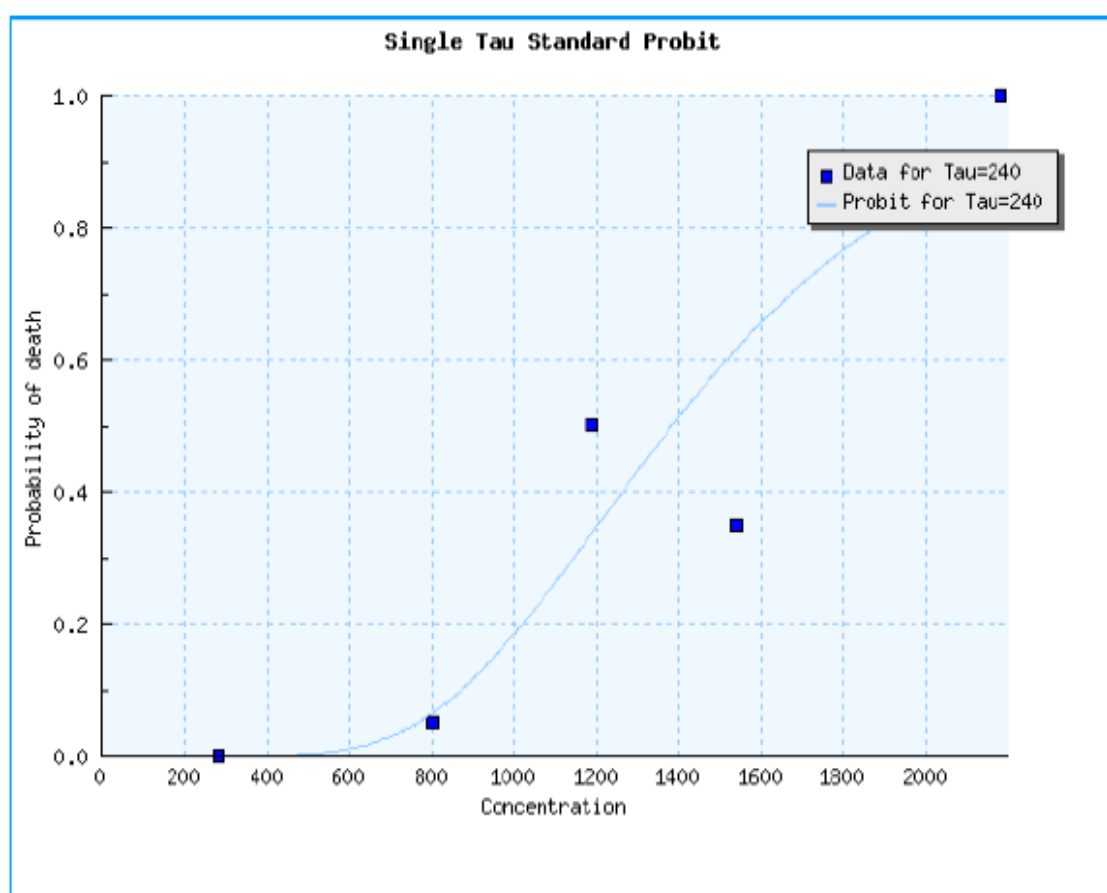
Reference concentrations LC5% and their 95% confidence intervals

Time	estimate	95% Confidence Interval
240	764.282	[431,906]

Reference concentrations LC50% and their 95% confidence intervals

Time	estimate	95% Confidence Interval
240	1384.11	[1210,1630]

4. Probability of an adverse response of all the simulation



Annexe 3

Résultats obtenus en sortie du logiciel Probit standard avec les données des mâles uniquement
(BASF 1980)

Simulations output

Binary regression with the single tau standard probit model

1/ The data

Substance : Piperidine

Species : Rat mâle

Study reference : BASF, 1980

Number of groups : 5

Concentration	Time	N_obs	N_incid
290	240	10	0
810	240	10	0
1190	240	10	3
1540	240	10	6
2190	240	10	10

2/ Model parameter estimates and their confidence intervals

Model parameter estimates

	Estimate*	95% Confidence Interval
mu	7.239	[7.05,7.45]
sigma	0.254	[0.181,0.785]

* The estimate is obtained from maximum posterior vector.

Effective toxic dose is approximately :

$$3.937 \ln(C) - 28.5$$

3/ Reference concentrations and their 95% confidence intervals

Reference concentrations LC1% and their 95% confidence intervals

Time	estimate	95% Confidence Interval
240	770.835	[229,939]

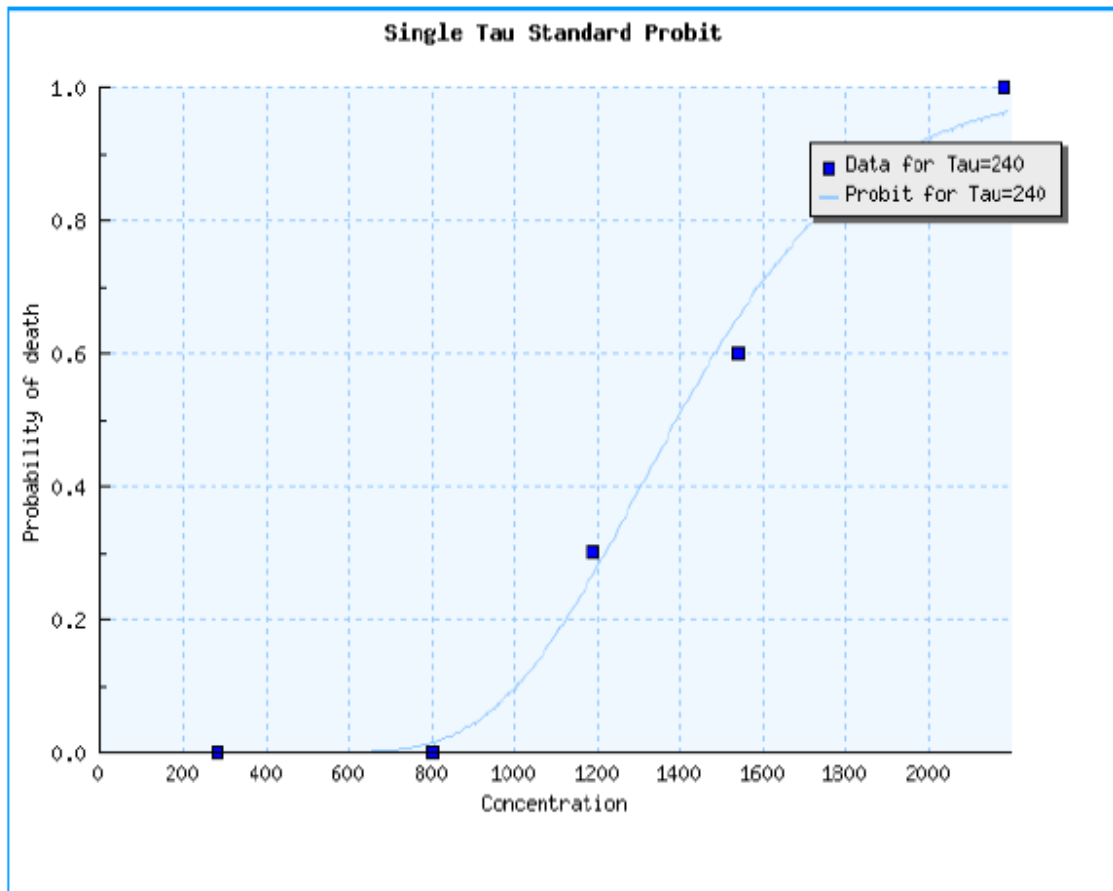
Reference concentrations LC5% and their 95% confidence intervals

Time	estimate	95% Confidence Interval
240	917.159	[379,1070]

Reference concentrations LC50% and their 95% confidence intervals

Time	estimate	95% Confidence Interval
240	1392.24	[1160,1720]

4. Probability of an adverse response of all the simulation



Annexe 4

Critères pour la cotation de Klimisch (1997)

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