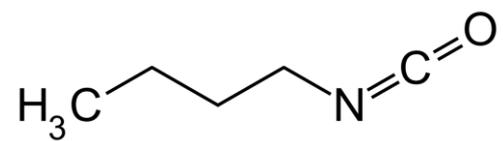


Groupe d'Experts Toxicologues du Ministère de
l'Écologie, du Développement Durable et des
Transports et du Logement.

**Seuils de Toxicité aiguë
n-butyl-isocyanate**



Seuils de Toxicité aiguë

n-butyl-isocyanate (n° CAS : 111-36-4)

PREAMBULE

Le présent rapport a été établi à partir du rapport projet INERIS référencé DRC-12-126188-01995A. « Seuils de Toxicité aiguë pour le n-butyl-isocyanate (N° CAS : 111-36-4) » et amendé suite à son examen par le groupe d'experts toxicologues du Ministère de l'Ecologie, du Développement Durable, des Transports et du Logement.

Il a été examiné en séance du groupe de travail *les 08/03/2012 et 06/11/2012*. Ce dossier a été validé au cours de la séance du *06/11/2012* par les experts toxicologues présents et par consultation électronique de l'ensemble des experts le *15/12/2012*. Le présent rapport a été mis en ligne sur le portail des substances chimiques de l'Ineris en janvier 2021.

TABLE DES MATIÈRES

1. RESUME.....	4
2. INTRODUCTION	7
3. PROPRIETES PHYSICO-CHIMIQUES ET USAGES.....	8
4. VALEURS OFFICIELLES EXISTANTES	9
5. DONNEES DE TOXICITE CHEZ L'HOMME	11
5.1 Données épidémiocliniques	11
5.2 Données expérimentales chez les Volontaires Sains	11
6. DONNEES DE TOXICITE CHEZ L'ANIMAL	11
6.1 Etude des effets létaux.....	11
6.2 Etude des effets non létaux	19
7. ANALYSE DES DONNEES DE TOXICITE.....	21
7.1 Analyse des données de mortalité	21
7.2 Analyse des effets non létaux	22
8. REVUE DES RESULTATS.....	23
8.1 Extrapolation des données expérimentales de l'animal à l'homme	23
8.2 Seuils d'effets létaux chez l'homme	23
8.3 Seuils des effets irréversibles	25
8.4 Seuils des effets réversibles	26
8.5 Seuil de perception	26
9. CONCLUSION	27
10. REFERENCES.....	29
11. LISTE DES ANNEXES	30

1. RESUME

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

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

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

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

- **Seuils d'effets létaux significatifs**

TEMPS (min)	SELS	
	mg.m ⁻³	ppm
1	65	16
10	30	7,4
20	24	5,9
30	21	5,1
60	17	4,1
120	13	3,2
240	10	2,6
480	5	1,3

- **Seuils des premiers effets létaux**

TEMPS (min)	SPEL	
	mg.m ⁻³	ppm
1	46	11
10	21	5,3
20	17	4,2
30	15	3,7
60	12	2,9
120	9	2,3
240	7	1,8
480	4	0,9

- **Seuils d'effets irréversibles**

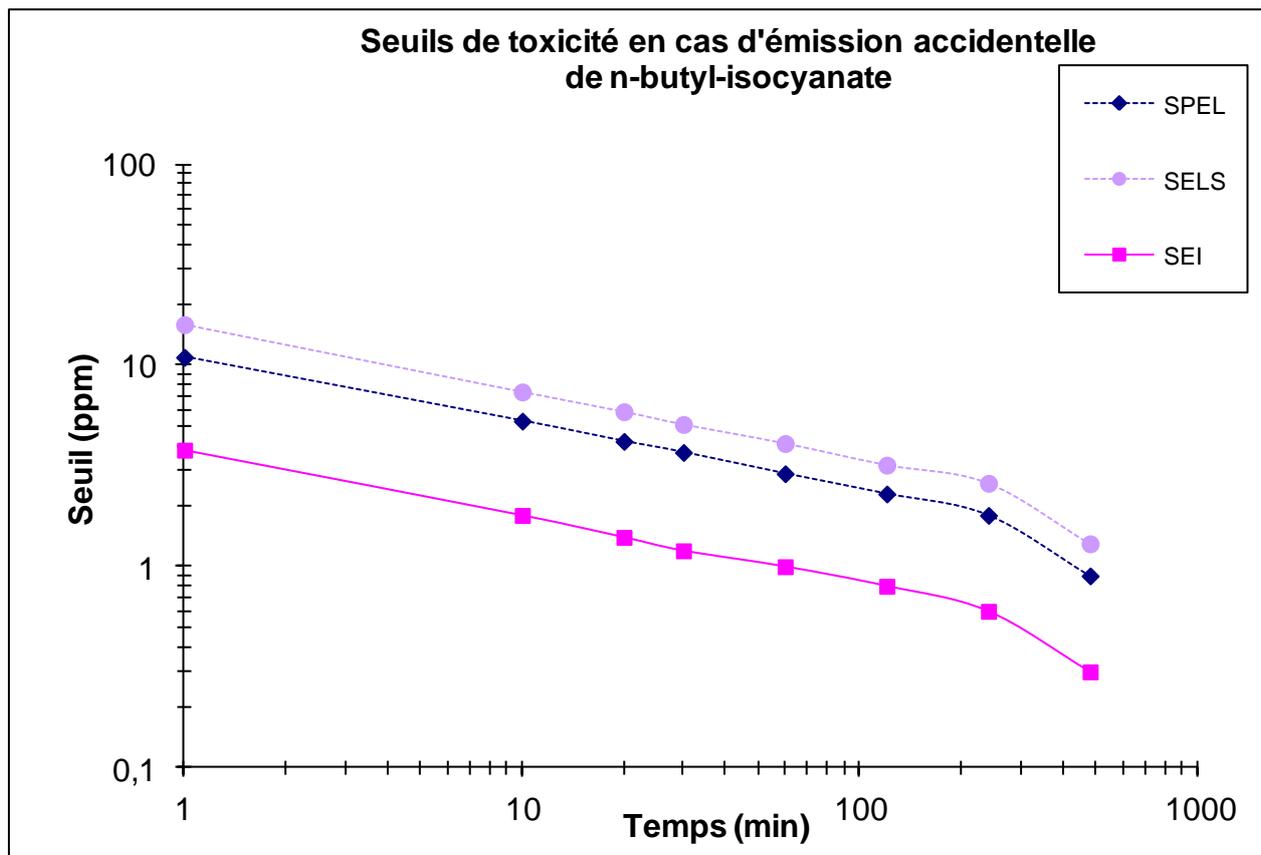
TEMPS (min)	SEI	
	mg.m ⁻³	ppm
1	15	3,8
10	7,2	1,8
20	5,7	1,4
30	5,0	1,2
60	3,9	1,0
120	3,1	0,8
240	2,5	0,6
480	1,2	0,3

- **Seuils d'effets réversibles**

Les données de la littérature ne sont pas suffisantes pour déterminer des seuils des effets réversibles pour le n-butyl-isocyanate.

- **Seuil de perception**

Il n'existe pas de seuil olfactif dans la littérature.



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, du Développement et de l'Aménagement Durables et du Ministère de la Santé, de la Famille et des Personnes Handicapées, de l'INERIS, de l'INRS, de l'IRSN, de Centres Hospitalo-Universitaires et de l'Industrie et sont reprises dans la méthodologie révisée de décembre 2007.

Trois types d'effets toxiques ont été définis :

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

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

- ✓ le « **seuil des effets létaux significatifs** » (SELS) correspond à la concentration dans l'air, pour une durée d'exposition donnée, au dessus de laquelle on pourrait observer 5% de mortalité au sein de la population exposée.
- ✓ le « **seuil des premiers effets létaux** » (SPEL) correspond à la concentration dans l'air, pour une durée d'exposition donnée, au dessus de laquelle on pourrait observer 1% de mortalité au sein de la population exposée.
- ✓ le « **seuil des effets irréversibles** » (SEI) correspond à la concentration dans l'air, pour une durée d'exposition donnée, au dessus de laquelle des effets irréversibles pourraient apparaître au sein de la population exposée.
- ✓ le « **seuil des effets réversibles** » (SER) correspond à la concentration dans l'air, pour une durée d'exposition donnée, au dessus de laquelle la population exposée pourrait présenter des effets réversibles.
- ✓ le « **seuil de perception** » (SP) correspond à la concentration dans l'air entraînant la détection sensorielle de la substance chimique par la population exposée.

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

Les seuils 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).

3. PROPRIETES PHYSICO-CHIMIQUES ET USAGES

Les principales caractéristiques physico-chimiques du n-butyl-isocyanate sont rassemblées dans le tableau ci-dessous :

Paramètre	Valeur/description	Référence
Nom chimique	n-butyl-isocyanate Isocyanate de n-butyle	
Numéro CAS	111-36-4	ECHA-Chem ¹ consulté en février 2012
Numéro EINECS	203-862-8	
Formule chimique	CH ₃ (CH ₂) ₃ N=C=O	
Etat physique (température ambiante)	Liquide incolore	
Poids moléculaire	99,1 g.mol ⁻¹	AEGL, 2009
Pression de vapeur	24,8 hPa (21 °C)	ECHA-Chem consulté en février 2012
Concentration de vapeur saturante à 21 °C	100 495 mg.m ⁻³ 25 124 ppm	Voir formule*
Densité vapeur (air=1)	3,42	CSST, 1989 ²
Solubilité (eau)	Hydrolyse au contact de l'eau	AEGL, 2009
Température d'ébullition	116 °C (1013 hPa)	ECHA-Chem consulté en février 2012
Température de fusion	-75 °C	
Point éclair	11 °C (1013 hPa)	
Autoinflammation	425 °C	
Limite d'explosivité	Supérieure : 9,1% Inférieure : 1,6%	
Conversion	1 ppm = 4,05 mg.m ⁻³ 1 mg.m ⁻³ = 0,25 ppm	AEGL, 2009

*Calcul de la concentration de vapeur saturante à 21 °C:

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

avec P (pression de vapeur) = 2480 Pa

MM (masse molaire) = 99,1 g.mol⁻¹

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

T (température) = 294,15 K

¹http://apps.echa.europa.eu/registered/data/dossiers/DISS-9d8bc43d-e718-4e7f-e044-00144f67d249/AGGR-c7c991a3-5779-430e-9e2b-78e0d1699e88_DISS-9d8bc43d-e718-4e7f-e044-00144f67d249.html#AGGR-c7c991a3-5779-430e-9e2b-78e0d1699e88

² <http://www.reptox.csst.qc.ca/RechercheProduits.asp>

Le n-butyl-isocyanate est un liquide incolore à jaunâtre. Il est utilisé en système clos pour la fabrication de produits chimiques, de colorants et de pesticides. L'hydrolyse du n-butyl-isocyanate entraîne la formation d'une amine primaire.

4. VALEURS OFFICIELLES EXISTANTES

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 le n-butyl-isocyanate, les valeurs des ERPG (2011) sont :

- ✓ **ERPG-1** : 0,01 ppm
- ✓ **ERPG-2** : 0,05 ppm
- ✓ **ERPG-3** : 1 ppm

Le comité **AEGL** (Acute Exposure Guideline Levels) a publié au Federal Register de septembre 2009 les valeurs AEGL du n-butyl-isocyanate. Ces valeurs ont le statut de "interim" AEGL. Les définitions de ces valeurs AEGL (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 AEGL pour le n-butyl-isocyanate sont les suivantes :

Durée (min)	10	30	60	240	480
AEGL-1 (ppm)	0,013	0,013	0,013	0,013	0,013
AEGL-2 (ppm)	0,023	0,023	0,023	0,023	0,023
AEGL-3 (ppm)	0,31	0,31	0,25	0,15	0,08

Classement du n-butyl isocyanate (tableau 3.1 de l'annexe VI du règlement CLP, 1^{ère} ATP du CLP)

Le n-butyl isocyanate n'a pas été étudié par l'UE en vue d'un classement.

Une proposition de classement par l'Industrie figure dans le dossier d'enregistrement pour REACh (février 2012), qui est la suivante :

CLP

Flam liquid. 2	H225 Liquide et vapeurs très inflammables.
Acute tox. 4	H302 Nocif en cas d'ingestion.
Acute tox. 1	H330 Mortel par inhalation
Skin corr. 1B	H314 Provoque des brûlures de la peau et des lésions oculaires graves
Eye damage 1	H318 Provoque des lésions oculaires graves
Skin sens. 1	H317 Peut provoquer une allergie cutanée
STOT SE 3	H335 Peut irriter les voies respiratoires
Aquatic chronic 3 à long terme	H412 Nocif pour les organismes aquatiques, entraîne des effets néfastes

5. DONNEES DE TOXICITE CHEZ L'HOMME

5.1 DONNEES EPIDEMIOCLINIQUES

Aucune donnée épidémiologique n'est disponible dans la littérature.

5.2 DONNEES EXPERIMENTALES CHEZ LES VOLONTAIRES SAINS

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

6. DONNEES DE TOXICITE CHEZ L'ANIMAL

6.1 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.

6.1.1 CHEZ LES RONGEURS : RAT, SOURIS ET COBAYES

- **Miles, 1992** - cotation 2 (*Etude standardisée avec restrictions acceptables, le choix des concentrations d'exposition ne permet pas de déterminer une CL_{50%}*). Les auteurs rapportent les résultats d'une étude d'avril 1990 (étude effectuée par Bayer AG). L'étude est rapportée dans le dossier d'enregistrement REACh, dans lequel elle constitue une étude clé (cotation 1).
 - ✓ **Espèce étudiée** : Rat
 - ✓ **Conditions expérimentales**: les expérimentations ont été réalisées suivant la ligne directrice OCDE 403 avec des paramètres de mesures supplémentaires tels que la fonction respiratoire, mesure des gaz du sang, analyse du liquide broncho-alvéolaire (BALF). Les animaux sont exposés en « nose only ». Les concentrations sont analysées par HPLC.
 - ✓ **Concentrations d'exposition** : 8 - 25 - 50 mg.m⁻³ (concentration cibles). Les concentrations analytiques sont respectivement de 7,6 - 23,5 - 55,2 mg.m⁻³ (soit 1,9 - 5,9 et 14 ppm). La sélection des concentrations d'exposition est basée sur les données de la littérature.
 - ✓ **Temps d'exposition** : 4 heures
 - ✓ **Temps d'observation**: 28 jours
 - ✓ **Sexe et nombre d'animaux par lot** : 20 mâles
 - ✓ **Lot témoin** : oui

✓ **Résultats** : la mortalité est précisée dans le tableau suivant.

Concentration (ppm)	Mortalité (date)	Signes cliniques (durée)	Description des effets cliniques observés
1,9	0/20	20/20 (4h-6h)	Signes cliniques limités tels que irritation de la muqueuse, bradypnée
5,9	0/20	20/20 (4h-4jours)	Mêmes signes cliniques, mais plus prononcés avec mobilité réduite, piloérection
14	7/20	20/20 (4h-28 jours)	Sévères signes cliniques tels que mobilité réduite, exsudats nasaux, cyanose, respiration bruyante et difficile, dyspnée, bradypnée

Certains paramètres respiratoires (compliance dynamique, capacité inspiratoire, capacité vitale) sont plus élevés chez les rats exposés à 14 ppm comparés aux contrôles. A l'inverse, la résistance pulmonaire est diminuée. La lactate-déshydrogénase, la gamma-glutamyltranspeptidase, les protéines du liquide broncho-alvéolaire ont un taux plus élevé que chez les contrôles.

Les rats morts pendant la période d'observation présentaient à l'examen anatomo-pathologique des poumons ayant pris l'aspect du foie (hépatisation), et distendus. Ils présentaient également un bassinot rénal hémorragique ; la rate, le foie et les reins présentent des modifications macroscopiques, le tractus gastro-intestinal contient un liquide muqueux jaune ou sanguinolent.

Les animaux témoins ainsi que ceux exposés aux doses faible et moyenne, sacrifiés à la fin de la période d'observation ne présentaient aucune lésion. Ceux exposés à la plus forte dose présentaient des poumons distendus, œdémateux, et hépatisés. Un mucus visqueux est présent dans les bronches et la trachée. Le tractus gastro-intestinal présente des points hémorragiques. Le bassinot rénal est hémorragique. Le poids relatif des poumons des rats exposés à 14 ppm est augmenté de manière significative.

L'histopathologie pulmonaire a révélé, chez les rats exposés à 14 ppm, des agrégations, consolidations, distensions pulmonaires, des zones hémorragiques, un œdème et des effusions pleurales. L'examen microscopique, chez les rats exposés à 14 ppm et plus marginalement chez certains rats exposés à 5,9 ppm, révèle une augmentation du nombre de macrophages périvasculaires infiltrés, des réactions focales fibro-prolifératives, de l'emphysème, un épaississement des septa, une pneumonie.

Les auteurs concluent à une CL_{50%} supérieure à 50 mg.m⁻³ (>12,5 ppm).

- **Du-Pont, 1968 - Cotation 3** (Etude sans documentation détaillée, seuls les résultats bruts sont précisés)

- ✓ **Espèce étudiée** : Rat ChR-CD
- ✓ **Conditions expérimentales** : Les vapeurs sont générées dans un tube en acier inoxydable chauffé à 125 - 150°C et sont distribuées, avec un flux déterminé, dans une chambre d'exposition (16 litres). Les atmosphères sont analysées par chromatographie gazeuse. Les examens histopathologiques ont été réalisés comme suit :

Nombre de rats examinés (histopathologie)	Concentrations d'exposition (ppm)	Nombre de jours post-exposition
2	53,5	0
5	31,5	1, 2 et 7
3	17,5	30
2	12,5	14

- ✓ **Concentrations d'exposition** : 12,5 ; 17,5 ; 22 ; 31,5 et 53,5 ppm
- ✓ **Temps d'exposition** : 4 heures
- ✓ **Temps d'observation** : 30 jours
- ✓ **Sexe et nombre d'animaux par lot** : 6 mâles
- ✓ **Lot témoin** : non
- ✓ **Résultats** : le tableau suivant précise les données de mortalité, en fonction des jours d'observations :

Concentrations analytiques (ppm)	Mortalité		
	Au cours de l'exposition	14 jours	30 jours
12,5	0/6	0/6	2/6
17,5	0/6	2/6	3/6
22	0/6	2/6	5/6
31,5	2/6	6/6	6/6
53,5	2/6	6/6	6/6

Au cours de l'exposition, les animaux ont présenté une respiration irrégulière et apnéique, une hyperémie, un halètement, des oreilles pâles ; des larmolements ont été observés au cours des 10-15 premières minutes d'exposition. Après l'exposition, une perte de 10 à 20% du poids corporel a pu être mise en évidence au cours du premier jour. Dans la plupart des cas, la prise de poids les jours suivants est très faible, voire la perte de poids s'accroît. D'autres signes cliniques sont observés au cours de la phase post-exposition, jusqu'à 30 jours, comme des congestions, des râles respiratoires, des sécrétions oculaires rougeâtres, priapisme, et des difficultés respiratoires.

Les rats morts pendant l'exposition ont présenté des zones colorées rouge sombre au niveau des poumons, ainsi que des œdèmes pulmonaires. Chez les autres rats, le poids des poumons est considérablement augmenté.

Des nécroses sont également observées ainsi qu'une desquamation de l'épithélium respiratoire et une augmentation de la perméabilité capillaire. L'œdème et dans la plupart des cas les hémorragies sont dus aux dommages vasculaires. Chez les rats sacrifiés 1 et 2 jours post-exposition, il est noté une infiltration marquée de cellules inflammatoires au niveau des sous-muqueuses de l'arbre respiratoire.

La régénération de l'épithélium est évidente au 7^{ème} jour post-exposition et les réparations sont complètes au 14^{ème} jour. Cependant, dans la plupart des cas, l'épithélium reconstitué est formé de plis et de papilles, réduisant le lumen des bronchioles. Ces tissus connectifs environnants induisent l'apparition de fibrose, de bronchiolites oblitérantes et d'atélectasies. Ces modifications histologiques progressent sévèrement jusqu'au 30^{ème} jour post-exposition.

Les auteurs ont calculé une CL_{50%} de 15,6 ppm [13,3-18,2] pour une exposition de 4 heures (après 30 jours d'observation) à du n-butyl-isocyanate.

- **IRDC, 1965 - Cotation 3** (Déficiences méthodologiques significatives, notamment en ce qui concerne les concentrations d'exposition peu espacées pour le calcul de CL_{50%}. De plus, la présence d'impuretés n'est pas à exclure, au vu des résultats de CL_{50%}, ou encore un problème lors de la calibration des appareils de mesure. Enfin la dose réponse n'est pas très satisfaisante d'un point de vue toxicologique).
 - ✓ **Espèce étudiée** : Rats Spartan Sprague-Dawley
 - ✓ **Conditions expérimentales**: les animaux sont exposés dans des chambres d'exposition de 6 L. Les vapeurs de n-butyl-isocyanate sont générées dans un tube en U plongé dans un bain-marie chauffé à 80 ± 2°C. Un air sec passe à travers le tube en U contenant l'élément d'essai. Le flux de cet air est modifiable afin de générer une concentration précise dans la chambre d'exposition. Les concentrations sont analysées par spectrophotométrie, en comparaison avec des courbes étalon pré-établies.
 - ✓ **Concentrations d'exposition** : 5,5 µg.L⁻¹ [1,4 ppm] à 34,6 µg.L⁻¹ [8,7 ppm]
 - ✓ **Temps d'exposition** : 1 heure
 - ✓ **Temps d'observation** : 14 jours
 - ✓ **Sexe et nombre d'animaux par lot** : 6 mâles
 - ✓ **Lot témoin** : non

- ✓ **Résultats** : Les signes cliniques observés sont dose-dépendants, et comprennent de l'hypoactivité, un toilettage des animaux augmenté, des comportements de fuite pendant l'exposition, une salivation, une hypersécrétion lacrymale, de la dyspnée, et enfin la mort. Le gain de poids est normal chez les animaux exposés à 5,5 $\mu\text{g.L}^{-1}$. Une forte perte de poids est observée chez les rats survivants des 8 autres lots. En général, les rats continuent à perdre du poids au cours de la deuxième semaine post-exposition. Les tableaux suivants rapportent la mortalité observée ainsi que les observations histopathologiques.

Concentrations d'exposition mg.m^{-3} [ppm]	Mortalité						
	Nombre de jours post-exposition						
	0	1	2	9	11	13	Total
5,5 [1,4]							0/6
7,9 [1,9]		1/6					1/6
10,9 [2,7]				1/6		1/5	2/6
12 [3,0]							0/6
18,9 [4,7]			5/6			1/1	6/6
21,7 [5,4]			2/6	1/4	1/3		4/6
27,9 [7,0]	2/6	4/4					6/6
28,2 [7,1]	1/6	5/5					6/6
34,6 [8,7]	6/6						6/6

Concentrations d'exposition <i>mg.m⁻³ [ppm]</i>	Observations histopathologiques et commentaires
5,5 [1,4]	Quatre rats ne présentaient pas de lésions. Un rat présentait une aire pulmonaire congestive de 8 mm et un autre deux aires congestives de 8 mm.
7,9 [1,9]	Le rat mort le premier jour post-exposition présente des poumons hypertrophiés hémorragiques. Chez les rats survivants, les poumons sont hypertrophiés et le thymus involué. Quatre rats sur cinq présentent une petite quantité de mucus au niveau de la trachée et des bronches. Un des rats présente un œdème et une hémorragie gastriques. Des aires sombres de 2 à 6 mm sont observées au niveau des poumons chez deux animaux.
10,9 [2,7]	Chez les quatre rats survivants, les poumons sont hypertrophiés. Chez trois rats, l'intestin grêle présente du mucus. Un paraphimosis est observé chez deux rats. Chez les rats morts, les poumons sont hypertrophiés et présentent des zones agglomérées.
12 [3,0]	6/6 : poumons hypertrophiés 2/6 : poumons avec zones agrégées 2/6 : poumons avec zones de congestion (10-15 mm) ou avec zones sombres (2-3 mm) 1/6 : poumons avec zones hyperémiques (10 mm) 1/6 : trachée avec faible quantité de mucus
18,9 [4,7]	Les rats morts présentent des poumons œdémateux et hémorragiques.
21,7 [5,4]	Les poumons des rats morts sont sévèrement hémorragiques (4/4). Présence de zones agglomérées, fluide présent dans le tractus gastro-intestinal (1/2) chez les rats survivants
27,9 [7,0]	Hydrothorax et poumons hémorragiques chez tous les rats.
28,2 [7,1]	Poumons hémorragiques chez tous les rats. Chez cinq rats, hydrothorax et poumons œdémateux.
34,6 [8,7]	Poumons hémorragiques et œdémateux chez tous les rats. 4/6 : hydrothorax.

Les auteurs ont calculé une CL_{50%} de 15,2 µg.L⁻¹ [12,1-19], soit 3,8 ppm pour une exposition de 1 heure.

- **Monsanto, 1956 - Cotation 3** (Document insuffisant pour l'évaluation : les concentrations d'exposition ne sont pas mentionnées, très peu de détails expérimentaux)
 - ✓ **Espèce étudiée** : Rat
 - ✓ **Conditions expérimentales** : Aucun détail
 - ✓ **Concentrations d'exposition** : Non précisées. Considérablement plus faibles que la concentration à saturation
 - ✓ **Temps d'exposition** : 10 - 75 minutes
 - ✓ **Temps d'observation** : -
 - ✓ **Sexe et nombre d'animaux par lot** : 3 mâles
 - ✓ **Lot témoin** : non

- ✓ **Résultats** : Lors du premier test, 2 rats sont morts après 10 minutes d'exposition et le troisième après 15 minutes. Au cours du second test (concentrations relativement faibles), les rats sont morts à 45, 60 et 75 minutes. Au cours de l'exposition, les animaux présentaient des signes d'irritation et de détresse respiratoire. L'examen macroscopique a révélé un œdème au niveau des voies nasales et une congestion pulmonaire.
- **Mobay, 1961 - Cotation 3** (Déficiences méthodologiques significatives, la concentration trop élevée ne permet aucune conclusion adéquate, notamment en raison de l'absence de dose-réponse)

L'étude a été conduite sur un lot de 6 rats. Les animaux ont été exposés à une concentration saturée en n-butyl-isocyanate (soit supérieure à 23 000 ppm). Le protocole prévoyait une exposition de 6 heures mais l'ensemble des animaux sont morts en 10 à 15 minutes.
- **Bayer, 1978 - Cotation 4** (La référence originale n'est pas disponible)

Les auteurs ont exposé 5 rats mâles et 5 rats femelles, pendant 1 heure, à 156, 520 ou 978 mg.m⁻³. La mortalité observée est respectivement de 1/10, 7/10 et 10/10. Les auteurs ont calculé une CL_{50%} pour une heure d'exposition de 425 mg.m⁻³ [280-646 mg.m⁻³ - 95%] soit 106 ppm [70-162 ppm]. Aucune information n'est disponible quant aux signes cliniques et aux détails expérimentaux. Les CL_{50%} pour 4 heures d'exposition sont inférieures à 90 mg.m⁻³ pour les mâles et approximativement égales à 80 mg.m⁻³ pour les femelles.
- **Miles, 1992 - Cotation 3** (Document insuffisant pour l'évaluation, aucun détail expérimental n'est mentionné, seules les CL_{50%} sont précisées)

Il s'agit d'une publication des résultats de l'étude précédente (Bayer, 1978). Les auteurs ont déterminé les CL_{50%} suivantes :

 - Rats (mâles et femelles) : 1 h d'exposition : 425 [280-646] mg.m⁻³ soit 106 ppm [70-162]
 - Rats (mâles) : 4 h d'exposition : < 90 mg.m⁻³ soit < 22,5 ppm
 - Rats (femelles) : 4 h d'exposition : ~ 80 mg.m⁻³ soit 20 ppm

Etude issue du dossier d'enregistrement REACH³

- Etude clé N° 3⁴ - cotation 4 (seul le résumé est disponible)

Rapport d'étude daté du 05/06/1989, cotation dossier REACH : 1 (Acceptable pour l'évaluation, malgré des déviations à la ligne directrice, BPL)

 - ✓ **Espèce étudiée** : Rat Wistar
 - ✓ **Conditions expérimentales** : Protocole proche de la ligne directrice OCDE 403. Les animaux sont soumis à des vapeurs, en exposition « head/nose only », en condition dynamique. Il est précisé que l'élément d'essai est pur à 99,5%.

³ Disponibles : <http://echa.europa.eu/web/guest/information-on-chemicals>

⁴ Bayer AG (1989). Pauluhn J. n-Butylisocyanat, Untersuchungen zur akuten Inhalationstoxizität an der Ratte nach OECD-Richtlinie Nr. 403. Report No. 18062; June 6, 1989

✓ **Concentrations d'exposition** : nominales : 13 - 21 - 54 - 83 - 108 - 187 - 399 et 1077 mg.m⁻³

Concentrations analytiques : 3,1 - 7,2 - 31,7 - 55,6 - 63,6 - 109,8 - 270,3 et 861,9 mg.m⁻³ (soit 0,76 - 1,8 - 7,9 - 13,9 - 15,9 - 27,5 - 68 et 215 ppm)

✓ **Temps d'exposition** : 4 heures

✓ **Temps d'observation** : 4 semaines

✓ **Sexe et nombre d'animaux par lot** : 5 mâles et 5 femelles

✓ **Lot témoin** : oui

✓ **Résultats** : La mortalité et les signes cliniques sont rapportés dans le tableau suivant.

Concentrations mg.m ⁻³ (ppm)	Mortalité mâle (date)	Mortalité femelle (date)	Mortalité cumulée
3,1 (0,76)	0/5	0/5	0/10
7,2 (1,8)	0/5	0/5	0/10
31,7 (7,9)	0/5	0/5	0/10
55,6 (13,9)	0/5	3/5 (9j-19j)	3/10
63,6 (15,9)	4/5 (10j-14j)	3/5 (11j-15j)	7/10
109,8 (27,5)	5/5 (2j-9j)	5/5 (8j-16j)	10/10
270,3 (68)	5/5 (1j-2j)	5/5 (1j-8j)	10/10
861,9 (215)	5/5 (<4h)	5/5 (4h-1j)	10/10

Chez les mâles, les signes cliniques sont observés à partir de la concentration de 7,2 mg.m⁻³. Ils sont persistants de l'exposition à la fin de la période d'observation (28 jours). Les signes décrits sont une diminution de la mobilité, piloérection, exsudats nasaux, cyanose, rhinite, respiration laborieuse, bradypnée et dyspnée.

Chez les femelles, les signes cliniques apparaissent chez 3 rats sur 5 à la concentration de 7,2 mg.m⁻³, et chez l'ensemble des rats exposés à partir de 31,7 mg.m⁻³, avec les mêmes types de signes cliniques observés que chez les mâles.

Au niveau de l'analyse anatomo-pathologique chez les rats morts durant la période d'observation, les poumons sont distendus, le foie, la rate et les reins sont pâles, le tractus gastro-intestinal est rempli d'un liquide muqueux jaune ou sanguinolent, la muqueuse intestinale est rouge et présente des zones ulcéreuses rouges. Le foie présente un aspect lobuleux, les poumons sont œdémateux, avec présence d'un hydrothorax. Les nasaux sont incrustés et rouges et présentent des exsudats séreux. Chez les rats euthanasiés à la fin de la période d'observation, aucune lésion n'est observée chez les rats exposés à 3,1 mg.m⁻³. Les autres rats des autres lots présentent des lésions pulmonaires.

La CL_{50%} calculée (mâles et femelles) est de 59 mg.m⁻³ (soit 15 ppm), et le NOEL de 3 mg.m⁻³ (soit 0,75 ppm).

6.1.2 CHEZ LE LAPIN

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

6.1.3 CHEZ LE CHIEN

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

6.1.4 CHEZ LES PRIMATES NON HUMAINS

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

6.2 ETUDE DES EFFETS NON LETAUX

6.2.1 CHEZ LES RONGEURS : RAT, SOURIS ET COBAYES

- **Pauluhn *et al.*, 1990 - Cotation 2** (Etude bien documentée et en accord avec les principes scientifiques, acceptable pour l'évaluation)
 - ✓ **Espèce étudiée** : Rat WISW SPF-Cpb
 - ✓ **Conditions expérimentales** : Les animaux sont exposés en « nose-only ». Le n-butyl-isocyanate est placé dans un tube, dans lequel barbote de l'azote sec. L'élément d'essai est ensuite dilué avec l'air. Les concentrations sont analysées par HPLC. Des paramètres respiratoires sont mesurés (mécanique pulmonaire, capacité de diffusion du CO), ainsi que les gaz du sang et les paramètres acido-basiques. Enfin, un lavage broncho-alvéolaire est réalisé. Une analyse microscopique des tissus pulmonaires est également réalisée.
 - ✓ **Concentrations d'exposition** : 7,6 - 23,5 ou 55,2 mg.m⁻³ (soit 1,9 - 5,9 ou 14 ppm)
 - ✓ **Temps d'exposition** : 4 heures
 - ✓ **Temps d'observation** : 4 semaines
 - ✓ **Sexe et nombre d'animaux par lot** : 20 mâles
 - ✓ **Lot témoin** : oui
 - ✓ **Résultats** : Les rats exposés à 7,6 mg.m⁻³ n'ont présenté que quelques faibles effets le jour de l'exposition (tels que hypothermie, bradypnée, irritation de la muqueuse respiratoire). Chez les rats exposés aux deux autres concentrations, de sévères effets sont observés, tels que de la détresse respiratoire. Ces effets ont régressé au cours de la première semaine chez les rats exposés à 23,5 mg.m⁻³, tandis qu'ils ont persisté pendant la totalité du temps d'observation chez les rats exposés à 55,2 mg.m⁻³. Les autres observations cliniques sont des modifications mineures (non statistiquement significatives versus contrôles) de paramètres respiratoires, une diminution significative de la quantité d'oxygène artériel, des augmentations significatives de la quantité de protéines sanguines, de l'activité lactate déshydrogénase et du poids des poumons. L'histopathologie révèle pour la plus forte dose, les effets les plus importants comme des distensions, des agglomérats de tissus, des zones hémorragiques, de l'œdème, et des effusions pleurales. Le nombre de macrophages alvéolaires est augmenté. L'examen microscopique révèle des infiltrations cellulaires périvasculaires, des réactions focales fibroprolifératives,

de l'emphysème, un épaissement des parois et une pneumonie.

Etude issue du dossier d'enregistrement REACH⁵

- Etude clé N° 1 - cotation 4 (seul le résumé est disponible)
Rapport d'étude daté du 19/06/1989, cotation dossier REACH : 1 (acceptable sans restriction)
 - ✓ **Espèce étudiée** : Rat Wistar
 - ✓ **Conditions expérimentales** : Le protocole est basé sur la méthode ASTM, désignée E981-88 : méthode standard d'estimation de la sensibilisation et de l'irritation de substance chimiques. Les animaux sont soumis à des vapeurs en « head-nose-only ». La pureté de l'élément d'essai est de 99,5%. Les concentrations sont analysées, sans plus de précision.
 - ✓ **Concentrations d'exposition** : 22, 44, 89, 133 mg.m⁻³ (soit 5,5 - 11 - 22,25-33,25 ppm (concentrations nominales)).
Concentrations analytiques : 0,8 - 20 -43 - 71 mg.m⁻³ (soit 0,2 - 5 - 10,75 - 17,75 ppm).
 - ✓ **Temps d'exposition** : 45 minutes
 - ✓ **Temps d'observation** : 1 semaine
 - ✓ **Sexe et nombre d'animaux par lot** : 4 mâles
 - ✓ **Lot témoin** : oui
 - ✓ **Résultats** : aucune mortalité n'a été observée. Des signes cliniques ont pu être observés (bradypnée, piloérection) chez les rats exposés à 43 et à 71 mg.m⁻³, ils n'ont pas persisté au-delà du jour de l'exposition. Aucune lésion n'a pu être observée à l'anatomo-pathologie. Les tests pulmonaires ont révélé un allongement du temps inspiratoire, une diminution dose dépendante du taux respiratoire et du volume minute. Les auteurs ont calculé une RD₅₀ = 40,4 mg.m⁻³ (soit 10,1 ppm).

6.2.2 CHEZ LE LAPIN

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

6.2.3 CHEZ LE CHIEN

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

6.2.4 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 (OMS, IARC, US EPA, etc.).

⁵ Disponibles : <http://echa.europa.eu/web/guest/information-on-chemicals>

7. ANALYSE DES DONNEES DE TOXICITE

7.1 ANALYSE DES DONNEES DE MORTALITE

7.1.1 ETUDE QUALITATIVE

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

✓ Miles, 1992 - cotation 2

Il s'agit d'une étude de bonne qualité. Les résultats sont très détaillés. Les concentrations d'exposition n'atteignent toutefois pas la CL_{50%}.

7.1.2 ANALYSE QUANTITATIVE

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

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

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

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

p est donc la probabilité qu'un individu choisi au hasard et exposé à une concentration C de substance pendant un temps τ présente une réponse (mortalité). L'hypothèse de ce modèle est que la tolérance d'un individu à une substance chimique est distribuée selon une loi Normale au sein de la population générale.

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

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

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

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

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

L'analyse été effectuée à l'aide du modèle 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, s'est basé sur l'estimation des paramètres de régression (μ , σ et τ) 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 :

$$CL_{1\%} = \exp(\mu - 2,33\sigma - m\log(\tau))$$

$$CL_{5\%} = \exp(\mu - 1,645\sigma - m\log(\tau))$$

$$CL_{50\%} = \exp(\mu - m\log(\tau))$$

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

L'équation probit établie et la valeur n correspondante, pour l'étude Miles, 1992, est la suivante :

$$Y = 2,037 \ln(\text{concentration}) - 5,809$$

Y est une fonction de l'équation probit.

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

7.2 ANALYSE DES EFFETS NON LETAUX

7.2.1 SYNTHÈSE DES EFFETS NON LETAUX CHEZ L'HOMME

Aucune étude n'est disponible chez l'homme.

7.2.2 SYNTHÈSE DES EFFETS NON LETAUX CHEZ L'ANIMAL

Concentration (ppm)	Temps (min)	Effets	Références
1,9	240	Hypothermie, bradypnée, irritation de la muqueuse respiratoire (au cours de l'exposition seulement).	Pauluhn <i>et al.</i> , 1990
5,9	240	Détresse respiratoire (régression au cours de la période d'observation).	
14	240	Détresse respiratoire irréversible. Sévères atteintes histopathologiques.	

8. REVUE DES RESULTATS

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

Il n'y a pas d'étude spécifique qui permette de déterminer le mécanisme d'action du n-butyl-isocyanate. Toutefois, au vu des effets cliniques observés au cours des expositions chez l'animal (Monsanto, 1956 ; Mobay, 1961 ; IRDC, 1965 ; Du-Pont, 1968 ; Pauluhn *et al.*, 1990, le n-butyl-isocyanate semble présenter principalement un mécanisme d'action local, irritant, en particulier pour les voies respiratoires. Certains effets systémiques ne sont toutefois pas à exclure (effets rénaux, hépatiques), bien que les effets locaux soient majoritaires et probablement à l'origine de la mortalité observée. Par ailleurs, il n'existe aucune donnée de mortalité chez l'homme, et les données de mortalité ne sont disponibles que chez le rat. Ainsi, si conformément à la méthodologie, il n'est pas nécessaire d'utiliser de facteur d'incertitude pour des effets locaux, l'observation d'effets systémiques ainsi que le manque d'information chez l'homme ou d'autres animaux que le rat ne lève pas toutes les incertitudes.

Par ailleurs, la dose-réponse utilisée dans l'étude de Bayer citée par Miles, 1992, (retenue pour le calcul des seuils de toxicité) ne comporte pas la totalité de la gamme de concentration nécessaire à la détermination de la CL_{50%}. Aussi, l'extrapolation statistique s'accompagne inévitablement d'une incertitude accrue.

Ainsi il convient d'utiliser un facteur de 3 qui permet de prendre en compte tout d'abord le faible nombre d'études disponibles, ainsi que l'absence de données épidémio-cliniques chez l'homme (difficultés d'extrapolation de l'animal à l'homme en particulier) et enfin les faiblesses mathématiques et statistiques des données qui sont utilisées.

8.2 SEUILS D'EFFETS LETAUX CHEZ L'HOMME

Le tableau suivant donne les CL₀₁, CL₀₅ et CL₅₀ pour le n-butyl-isocyanate ainsi que leurs intervalles de confiance, pour une durée d'exposition de 240 minutes.

	Valeurs	Intervalles de confiance
CL _{1%}	5,517	[0,111-7,2]
CL _{5%}	7,723	[0,954-9,8]
CL _{50%}	17,329	[14,7-608]

La CL_{50%} ainsi calculée, avec les résultats de l'étude de Miles, 1992, est en adéquation avec les CL_{50%} proposées dans les études citées précédemment.

Les valeurs obtenues pour les CL₀₁ et CL₀₅ aux autres temps d'exposition, sont les suivantes (calculées avec n=3 pour les temps inférieurs à 240 minutes, et n=1 pour les temps supérieurs à 240 minutes) :

CL ₀₁ (ppm)		CL ₀₅ (ppm)	
Temps (min)		Temps (min)	
1	34	1	48
10	16	10	22
20	13	20	18
30	11	30	15
60	9	60	12
120	7	120	10
240	6	240	8
480	3	480	4

Compte tenu des connaissances, ces valeurs sont proposées pour la fixation des seuils des effets létaux en cas d'émission accidentelle de n-butyl-isocyanate (application d'un facteur d'incertitude de 3) :

TEMPS (min)	SELS	
	mg.m ⁻³	ppm
1	65	16
10	30	7,4
20	24	5,9
30	21	5,1
60	17	4,1
120	13	3,2
240	10	2,6
480	5	1,3

TEMPS (min)	SPEL	
	mg.m ⁻³	ppm
1	46	11
10	21	5,3
20	17	4,2
30	15	3,7
60	12	2,9
120	9	2,3
240	7	1,8
480	4	0,9

$$Y = 2,037 \ln(\text{concentration}) - 5,809$$

8.3 SEUILS DES EFFETS IRREVERSIBLES

Pauluhn *et al.*, 1990 a montré que des rats exposés à 14 ppm pendant 240 minutes ont présenté de sévères signes cliniques, en particulier une détresse respiratoire, qui était irréversible au terme des 4 semaines d'observation (tandis qu'une exposition de 5,9 ppm pendant 240 minutes a entraîné le même type de signes cliniques, réversibles après une semaine). L'histopathologie a également révélé de sévères atteintes pulmonaires (comme des effusions pleurales, etc)

Le résultat de cette étude pourrait être utilisé pour déterminer des seuils des effets irréversibles. Toutefois, l'effet clinique retenu n'étant pas habituellement irréversible, et lié à la sévère irritation, il convient de ne pas dériver de seuils à partir de POD (point of departure). Il est à noter que l'utilisation de ce POD entraînerait la dérivation de seuils d'effets irréversibles supérieurs aux seuils d'effets létaux, ce qui confirme que ce POD, dans ce cas, n'est pas approprié.

Néanmoins, des effets irréversibles peuvent apparaître lors d'exposition au n-butyl-isocyanate, comme des réactions focales fibro-prolifératives. Afin d'en tenir compte, il est proposé de déterminer des seuils d'effet irréversible par l'utilisation de la méthode calculatoire, issue de la méthodologie française. Cette méthode consiste à appliquer un facteur 9 (effets locaux) à la CL_{1%}.

TEMPS (min)	SEI	
	mg.m ⁻³	ppm
1	15	3,8
10	7,2	1,8
20	5,7	1,4
30	5,0	1,2
60	3,9	1,0
120	3,1	0,8
240	2,5	0,6
480	1,2	0,3

8.4 SEUILS DES EFFETS REVERSIBLES

Il n'existe aucune donnée humaine qui permettrait, soit de dériver directement des seuils d'effets réversibles, soit d'être utilisée en tant qu'élément de comparaison par rapport à des seuils dérivés à partir de données animales.

Les données de la littérature ne sont donc pas suffisantes pour déterminer des seuils des effets réversibles pour le n-butyl-isocyanate.

8.5 SEUIL DE PERCEPTION

Il n'existe pas de seuil olfactif dans la littérature.

9. CONCLUSION

- Seuils d'effets létaux

TEMPS (min)	SELS	
	mg.m ⁻³	ppm
1	65	16
10	30	7,4
20	24	5,9
30	21	5,1
60	17	4,1
120	13	3,2
240	10	2,6
480	5	1,3

TEMPS (min)	SPEL	
	mg.m ⁻³	ppm
1	46	11
10	21	5,3
20	17	4,2
30	15	3,7
60	12	2,9
120	9	2,3
240	7	1,8
480	4	0,9

$$Y = 2,174 \ln(\text{concentration}) - 5,913$$

- **Seuils d'effets irréversibles**

TEMPS (min)	SEI	
	mg.m ⁻³	ppm
1	15	3,8
10	7,2	1,8
20	5,7	1,4
30	5,0	1,2
60	3,9	1,0
120	3,1	0,8
240	2,5	0,6
480	1,2	0,3

- **Seuils d'effets réversibles**

Les données de la littérature ne sont pas suffisantes pour déterminer des seuils des effets réversibles pour le n-butyl-isocyanate.

- **Seuil de perception**

Il n'existe pas de seuil olfactif dans la littérature.

10. REFERENCES

- Bayer** (1978) - n-Butylisocyanate; Untersuchungen zur Akuten Toxizität. Bayer AG Institut für Toxikologie. Bericht Nr. 7442; Exempla Nr 3.
- Du-Pont** (1968) - Acute inhalation toxicity; isocyanic acid butyl ester. Haskell Laboratory for Toxicology and Industrial Medicine. Report No. 289-68, MR No. 581-243.
- Du-Pont** (1986) - Butyl isocyanate industrial hygiene survey. Personal Communication, Central Research and Development Department, Haskell Laboratory for Toxicology and Industrial Medicine.
- Du-Pont** (2008) - Reassessment of analytical techniques used in butyl isocyanate industrial hygiene survey. Personal Communication, Central Research and Development Department, Haskell Laboratory for Toxicology and Industrial Medicine.
- IRDC** (1965) - Acute inhalation toxicity (LC50) in the male rat: PAPI, MDI (pure, distilled), MDI (precut, 3% total) and BUNCO (N-butyl isocyanate). 203-004.
- Miles I.** (1992) - Initial submission: Letter from miles Inc. to USEPA submitting results on n-butyl isocyanate enclosed submission with attachments. Doc. Control No. 88920005842, Microfiche No. OTS0543303 1;1 - 1;0 (10).
- Mobay** (1961) - Toxicity and safe handling of isocyanates. Mobay Chemical Company. Pittsburgh, PA.
- Monsanto** (1956) - Toxicological investigation of N-butyl isocyanate. Younger Laboratories. Monsanto Project No. Y-56-55.
- Pauluhn J., Eben A. and Kimmerle G.** (1990) - Functional, biochemical, and histopathological evidence of airway obstruction in rats following a four-hour acute inhalation exposure to n-butyl isocyanate. *Exp Pathol*, **40**, 4, 197-202.

11. LISTE DES ANNEXES

Repère	Désignation	Nombre de pages
Annexe 1	Sortie du logiciel	3
Annexe 2	Critères pour la cotation de Klimisch (1997)	1

Annexe 1

Simulations output

Binary regression with the single tau standard probit model

1/ The data

Substance : nBU

Species : rat

Study reference : bayer_1990

Number of groups : 3

Concentration	Time	N_obs	N_incid
1.9	240	20	0
5.9	240	20	0
14	240	20	7

2/ Model parameter estimates and their confidence intervals

Model parameter estimates

	Estimate*	95% Confidence Interval
mu	2.852	[2.68,6.41]
sigma	0.491	[0.349,3.52]

* The estimate is obtained from maximum posterior vector.

Effective toxic dose is approximately :

$$2.037 \ln(C) - 5.809$$

3/ Reference concentrations and their 95% confidence intervals

Reference concentrations LC1% and their 95% confidence intervals

Time	estimate	95% Confidence Interval
240	5.517	[0.111,7.2]

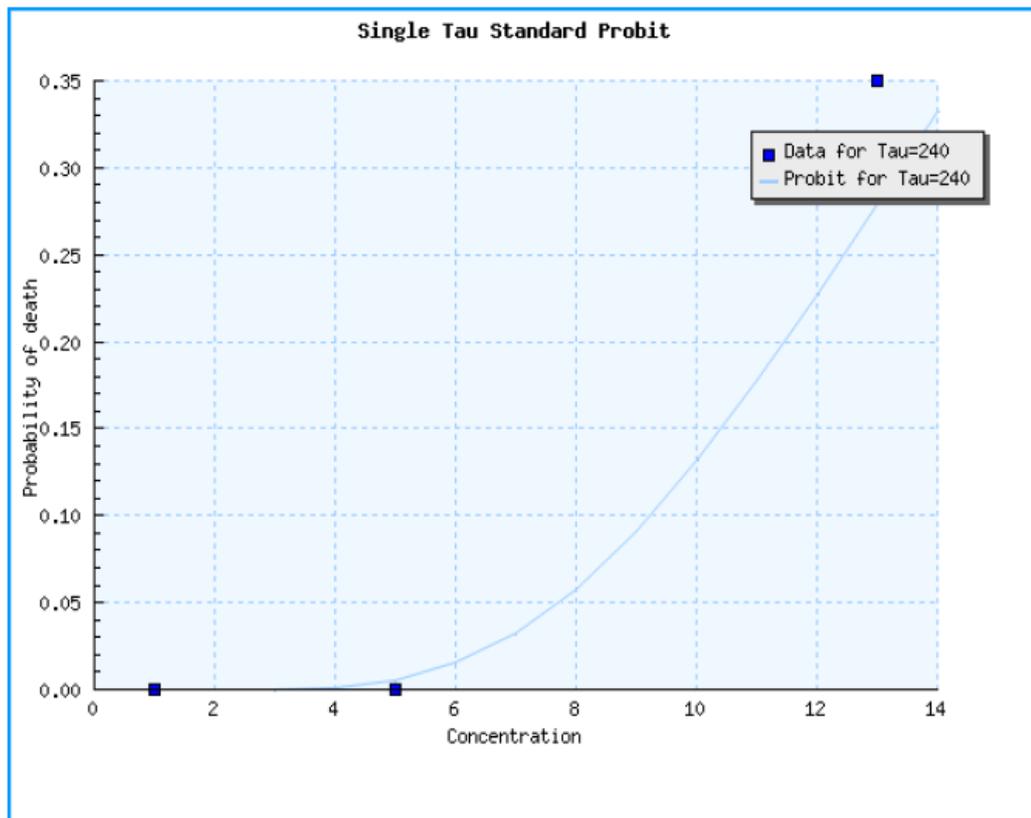
Reference concentrations LC5% and their 95% confidence intervals

Time	estimate	95% Confidence Interval
240	7.723	[0.954,9.8]

Reference concentrations LC50% and their 95% confidence intervals

Time	estimate	95% Confidence Interval
240	17.329	[14.7,608]

4. Probability of an adverse response of all the simulation



Annexe 2
Critères pour la cotation de Klimisch (1997)

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