

RAPPORT D'ÉTUDE

Décembre 2010

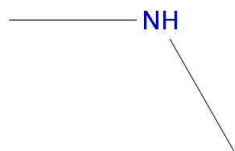
N°DRC-10-109947-12996A

Seuils de Toxicité aiguë

Diméthylamine

Seuils de Toxicité aiguë

Diméthylamine (N^oCAS : 124-40-3)



Verneuil-En-Halatte

Oise

Client: MEEDDM

Liste des personnes ayant participé à l'étude : B. La Rocca, S. Tissot, JM Vincent

PREAMBULE

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

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

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

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

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

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

TABLE DES MATIÈRES

1. RESUME.....	4
2. INTRODUCTION	7
3. VALEURS OFFICIELLES EXISTANTES	9
4. DONNEES DE TOXICITE CHEZ L'HOMME	11
4.1 Données épidémiocliniques	11
4.2 Données expérimentales chez les Volontaires Sains.....	11
5. DONNEES DE TOXICITE CHEZ L'ANIMAL	12
5.1 Etude des effets létaux.....	12
5.2 Etude des effets non létaux.....	16
6. ANALYSE DES DONNEES DE TOXICITE	19
6.1 Analyse des données de mortalité	19
6.2 Analyse des effets non létaux	21
7. REVUE DES RESULTATS.....	23
7.1 Extrapolation des données expérimentales de l'animal à l'homme	23
7.2 Seuils d'effets létaux chez l'homme.....	23
7.3 Seuils des effets irréversibles.....	24
7.4 Seuils des effets réversibles.....	25
7.5 Seuil de perception.....	25
8. CONCLUSION	26
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 ministère de l'Ecologie, de l'Energie, du Développement Durable et de la Mer (MEEDDM) a demandé à l'INERIS de lui proposer 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 la diméthylamine.

Ceci est l'objet du présent rapport élaboré par un groupe d'experts toxicologues qui, compte tenu des connaissances, a défini les seuils suivants :

◆ **Seuils d'effets létaux significatifs**

TEMPS (min)	SELS	
	mg/m ³	ppm
1	31219	16967
10	9553	5192
20	6690	3636
30	5430	2951
60	3801	2066
120	2662	1447
240	1864	1013
480	1305	709

◆ **Seuils des premiers effets létaux**

TEMPS (min)	SPEL	
	mg/m ³	ppm
1	21326	11590
10	6526	3547
20	4569	2483
30	3709	2016
60	2598	1412
120	1818	988
240	1273	692
480	892	485

◆ **Seuils d'effets irréversibles**

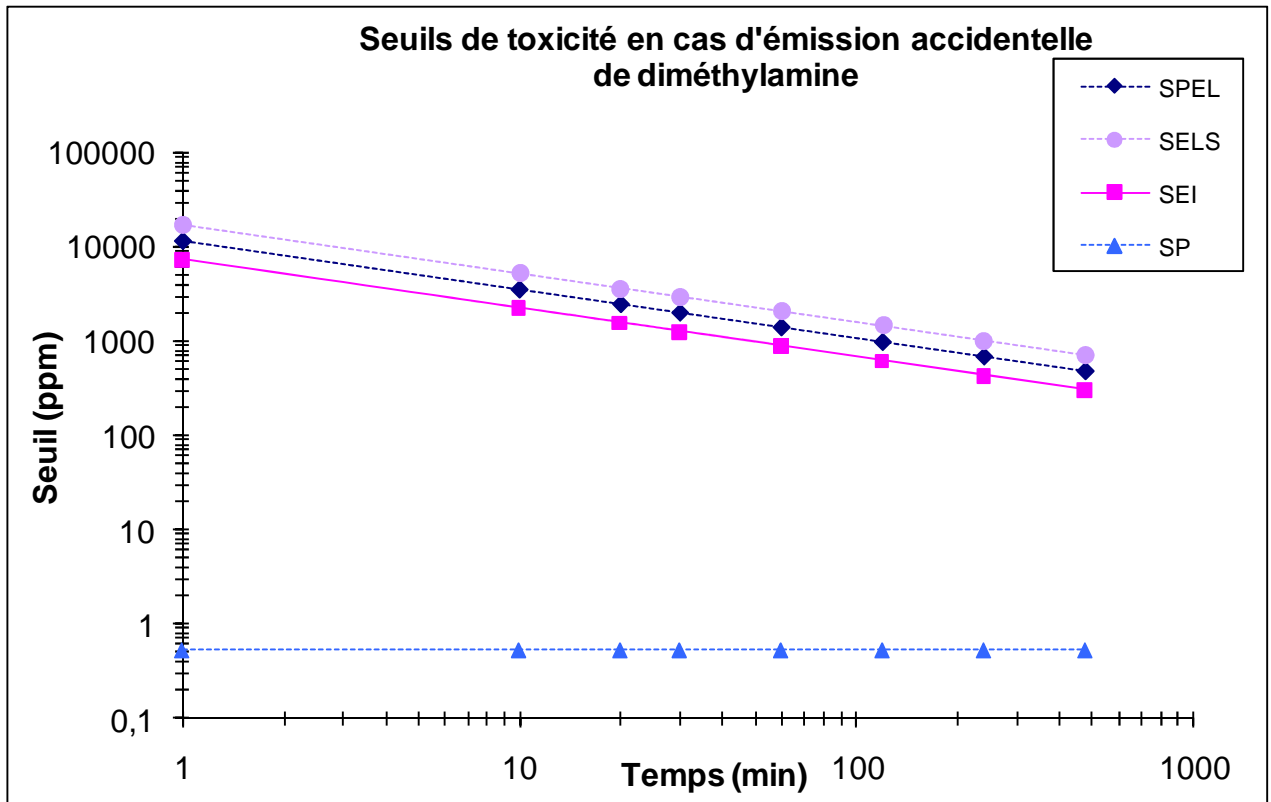
TEMPS (min)	SEI	
	mg/m ³	ppm
1	13220	7185
10	4046	2199
20	2834	1540
30	2300	1250
60	1610	875
120	1128	613
240	789	429
480	554	301

◆ **Seuils d'effets réversibles**

Les données de la littérature ne sont pas suffisantes pour déterminer des seuils des effets réversibles pour la diméthylamine.

◆ **Seuil de perception**

Seuil olfactif : 0,53 ppm (0,98 mg/m³).



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).*

Le ministère de l'Ecologie, de l'Energie, du Développement Durable et de la Mer (MEEDDM) a demandé à l'INERIS de lui proposer ces seuils de toxicité aiguë pour la diméthylamine.

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 de la diméthylamine sont rassemblées dans le tableau ci-dessous :

Paramètre	Valeur/description	Référence
Nom chimique	Diméthylamine	IPCS INCHEM
Numéro CAS	124-40-3	IPCS INCHEM
Numéro EINECS	204-697-4	IPCS INCHEM
Formule chimique	C ₂ H ₇ N	IPCS INCHEM
Etat physique (température ambiante)	Gaz incolore	IPCS INCHEM
Poids moléculaire	45,1 g.mol ⁻¹	AEGL, 2008
Tension de vapeur	à 25°C : 203 kPa	AEGL, 2008
Concentration de vapeur saturante à 20°C	3756 g.m ⁻³ 2,04.10 ⁶ ppm	Voir formule ¹
Densité vapeur (air=1)	1,6	AEGL, 2008
Solubilité (eau)	354 g/100ml	AEGL, 2008
Température d'ébullition	7°C	AEGL, 2008
Température de fusion	-92,2°C	AEGL, 2008
Limite d'explosivité	en volume % dans l'air : 2.8-14.4	AEGL, 2008
Conversion	1 ppm = 1,84 mg/m ³ 1 mg/m ³ = 0,542 ppm	AEGL, 2008

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

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

avec P (tension de vapeur) = 203000 Pa

MM (masse molaire) = 45,1 g.mol⁻¹

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

T (température) = 293,15 K

La diméthylamine se présente sous la forme d'un gaz incolore, inflammable, à odeur âcre. Ces usages industriels sont nombreux, notamment comme intermédiaire de synthèse dans les industries chimiques et pharmaceutiques. Elle entre aussi dans la composition de divers produits comme le caoutchouc ou les résines, les carburants, les agents de nettoyage, les pesticides et les agents de tannage du cuir (AEGL, 2008).

3. VALEURS OFFICIELLES EXISTANTES

En France, il n'existe pas de valeurs de seuils de toxicité aiguë.

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 (en anglais) sont les suivantes :

- ✓ The **E.R.P.G.-1** is the maximum airborne concentration below which it is believed nearly all individuals could be exposed for up to 1 hour without experiencing other than mild transient adverse health effects or perceiving a clearly defined objectionable odor.
- ✓ The **E.R.P.G.-2** is the maximum airborne concentration below which it is believed nearly all individuals could be exposed for up to 1 hour without experiencing or developing irreversible or other serious health effects or symptoms that could impair their abilities to take protective actions.
- ✓ The **E.R.P.G.-3** is the maximum airborne concentration below which it is believed nearly all individuals could be exposed for up to 1 hour without experiencing or developing life-threatening health effects.

Pour la diméthylamine, les valeurs des E.R.P.G. (2008) sont :

- ✓ **E.R.P.G.-1** : 0,6 ppm
- ✓ **E.R.P.G.-2** : 100 ppm
- ✓ **E.R.P.G.-3** : 350 ppm

De plus, le comité **A.E.G.L.** (Acute Exposure Guideline Levels) a publié au Federal Register de 2008 les valeurs A.E.G.L. de la diméthylamine. Ces valeurs ont le statut de « interim » A.E.G.L.. Les définitions de ces valeurs A.E.G.L. (en français - traduction par le comité A.E.G.L.) 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 adverses à long terme 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. pour la diméthylamine sont les suivantes :

Durée (min)	10	30	60	240	480
A.E.G.L.-1 (ppm)	10	10	10	10	10
A.E.G.L.-2 (ppm)	130	85	66	40	32
A.E.G.L.-3 (ppm)	480	320	250	150	120

Rappel : Il existe également une valeur seuil I.D.L.H. (1987) correspondant à un niveau d'exposition maximale en milieu professionnel pour une durée de 30 minutes n'entravant pas l'évacuation des individus, ni n'induisant d'effets nocifs irréversibles. Pour la diméthylamine, cette valeur était initialement de 2000 ppm mais a été révisée à 500 ppm en 1995.

Classement de la diméthylamine (tableau 3.1 de l'annexe VI du règlement CLP)

F⁺ ; R12 : Extrêmement inflammable.

Xn ; R20 : Nocif par inhalation.

Xi ; R37/38 – R41 : Irritant pour les voies respiratoires et la peau, risques de lésions oculaires graves.

Classement de la diméthylamine (tableau 3.2 de l'annexe VI du règlement CLP)

Flam. Gas 1 H220
Press. Gas H332
Acute Tox. 4 (*) H335
STOT SE 3 H315
Skin Irrit. 2 H318
Eye Dam. 1

4. DONNEES DE TOXICITE CHEZ L'HOMME

4.1 DONNEES EPIDEMIOCLINIQUES

Aucune donnée de mortalité n'est rapportée chez l'homme pour cette substance.

Chez les travailleurs, très peu de données sont disponibles. Seuls les effets liés à l'exposition à plusieurs amines, dont la diméthylamine, sont décrits par quelques auteurs : vision bleue ou grise des objets, apparition d'halos autour de ces derniers (Grant et Schulman, 1993 ; Munn, 1967). Ces phénomènes observés sont consécutifs à un œdème de la cornée et/ou une diffusion de la lumière à partir des protéines dénaturées mais disparaissent spontanément dans la journée, sauf si l'exposition est sévère. Dans ce cas, l'œdème et la modification de la vision persistent quelques jours.

L'exposition à des vapeurs de « méthylamines » (monométhylamine, diméthylamine et triméthylamine), en concentration supérieure à 100 ppm, est à l'origine d'irritation des cavités nasales et de la gorge, d'éternuements, de toux, de sensation de brûlure au niveau de la gorge, de difficultés pour respirer, de congestion et d'œdème pulmonaires (Deichmann et Gerarde, 1969).

4.2 DONNEES EXPERIMENTALES CHEZ LES VOLONTAIRES SAINS

Aucune donnée n'est disponible.

5. DONNEES DE TOXICITE CHEZ L'ANIMAL

5.1 ETUDE DES EFFETS LETAUX

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

5.1.1 CHEZ LES RONGEURS : RAT, SOURIS ET COBAYES

- **IRDC, 1992 – Cotation 2** (Comparable à une étude standardisée avec restrictions acceptables)
 - ✓ **Espèce étudiée** : rats Sprague-Dawley.
 - ✓ **Conditions expérimentales** : les animaux sont exposés corps entier à de la diméthylamine anhydre ; les concentrations en diméthylamine dans les chambres d'exposition sont mesurées en continu par spectroscopie infra-rouge. Les animaux sont observés quotidiennement pendant 14 jours et pesés à J0, J7 et J14. Tous les animaux sont autopsiés.
 - ✓ **Concentrations d'exposition / temps d'exposition** : de 13700 à 19900 ppm pendant 6 minutes, de 4620 à 8860 ppm pendant 20 minutes, ou de 4900 à 5920 ppm pendant 60 minutes.
 - ✓ **Temps d'observation** : 14 jours.
 - ✓ **Sexe et nombre d'animaux par lot** : 5 mâles et 5 femelles.
 - ✓ **Lot témoin** : non précisé.
 - ✓ **Résultats** : Le nombre d'animaux morts par lot, pour chacune des doses d'exposition, est présenté dans le tableau ci-dessous.

Temps d'exposition (min)	Concentration (ppm)	Nombre de morts (/10)
6	13700	2
	15400	4
	17400	5
	17500	5
	19900	6
20	4620	0
	5940	4
	7740	5
	7860	5
	8860	8
60	4900	2
	5040	1
	5080	4
	5120	7

	5920	8
--	------	---

Pour toutes les concentrations testées, une respiration haletante, accompagnée de râles, et une opacité cornéenne primaire ont été observés, pendant les 14 jours suivants l'exposition. Une femelle, exposée à 8860 ppm pendant 20 minutes, a de plus présenté des tremblements. Une diminution du poids corporel est mesurée au cours de la 1^{ère} semaine. Les observations macroscopiques réalisées ont révélé des lésions oculaires (opacité de la cornée) chez la plupart des animaux, à toutes les doses, ainsi qu'une congestion pulmonaire dont l'incidence augmente avec la dose et corrélée à la mortalité observée.

Les CL₅₀ déterminées par les auteurs sont de 17600 ppm pour 6 minutes, 7340 ppm pour 20 minutes et 5290 ppm pour 60 minutes (calcul par la méthode de C.I. Bliss, 1938)

- **Koch et al., 1980) - Cotation 3** (document insuffisant pour l'évaluation, *données individuelles non rapportées*)

- ✓ **Espèce étudiée** : rats Wistar.
- ✓ **Conditions expérimentales** : les animaux sont exposés pendant 4 heures à différentes concentrations en diméthylamine, à l'intérieur de chambres d'exposition transparentes, dans lesquelles température, humidité et concentration en CO₂ sont contrôlées.
- ✓ **Concentrations d'exposition** : dans la 1^{ère} série d'expérimentations, les animaux sont exposés à des concentrations comprises entre 2218 et 6624 ppm, à 22°C. Dans la seconde expérimentation, la température est de 29°C et les concentrations comprises entre 2500 et 6221 ppm.
- ✓ **Temps d'exposition** : 4 heures.
- ✓ **Temps d'observation** : 2 semaines.
- ✓ **Sexe et nombre d'animaux par lot** : 10 femelles.
- ✓ **Lot témoin** : oui.
- ✓ **Résultats** : au cours de la 1^{ère} heure d'exposition, tous les animaux exposés souffrent de dyspnée (plus précoce à 29°C) et au moins la moitié des animaux présentent une certaine agitation, une apathie, des convulsions, de la piloérection et une sévère irritation des yeux et du tractus respiratoire (rougeur des muqueuses, hémorragies de la bouche et du nez, conjonctivite, salivation exacerbée, fermeture des yeux). Les animaux ne s'alimentent plus pendant 2-3 jours et développent une bronchopneumonie. La sévérité des symptômes augmente avec la dose d'exposition et persistent plusieurs jours après l'arrêt de l'exposition. Quelques animaux sont morts pendant la période d'exposition, la plupart sont morts entre 1 et 6 jours, et le dernier au bout de 11 jours.

La CL₅₀ déterminée par les auteurs (selon la méthode statistique de Spearman et Kärber et une analyse probit) est de 4700 ppm à 22°C et 5000 ppm à 29°C.

- **Steinhagen et al., 1982) - Cotation 3** (*déficiência méthodologique significative : période de post-observation réduite à 48h au lieu des 14 jours préconisés, mortalité individuelle non rapportée*)

- ✓ **Espèce étudiée** : rats Fisher 344.

- ✓ **Conditions expérimentales** : les animaux sont exposés corps entier dans des chambres d'exposition de 99L, dans lesquelles les concentrations en diméthylamine sont mesurées en continu par spectroscopie infra-rouge. Des observations microscopiques ont été réalisées au niveau des poumons, des cornets nasaux, du foie et des yeux.
- ✓ **Concentrations d'exposition** : 600-1000-2500-3983-4740-5058 et 6119 ppm.
- ✓ **Temps d'exposition** : 6 heures.
- ✓ **Temps d'observation** : 48 heures.
- ✓ **Sexe et nombre d'animaux par lot** : 90 rats mâles exposés en tout.
- ✓ **Lot témoin** : non précisé.
- ✓ **Résultats** : Les pourcentages de mortalité déterminés pour chacune des doses d'exposition sont présentés dans le tableau ci-dessous.

Concentration (ppm)	Mortalité (%)
600	0
1000	0
2500	0
3983	20
4740	40
5058	83
6119	80

Tous les animaux exposés présentaient une irritation des yeux, une respiration haletante, des sécrétions nasales sanguinolentes, dont la sévérité augmentait avec la dose.

A partir de 4000 ppm, une importante salivation et un larmoiement sont rapportés après 1 heure d'exposition, et une opacité de la cornée après 3 heures. Toutes les observations microscopiques réalisées ont montré une congestion sévère, une rhinite ulcéreuse et une nécrose des cornets nasaux. Au niveau des poumons, une trachéite ulcéreuse, une hyperplasie de l'épithélium et un emphysème sont observés. La sévérité des lésions pulmonaires est liée à la dose : moyenne pour 600 ppm et de plus en plus sévère jusqu'à présenter une colonisation bactérienne à partir de 2500 ppm. Au niveau hépatique, une dégénérescence graisseuse et une nécrose focale sont mises en évidence à partir de 2500 ppm. Les lésions oculaires apparaissent à partir de 1000 ppm (œdème de la cornée, ulcération, kératite), avec une dégénérescence de l'iris à partir de 4000 ppm.

La CL₅₀ déterminée par les auteurs est de 4540 ppm.

- **Mezentseva, 1956 - Cotation 4** (*protocole en accord avec les méthodes standardisées nationales, avec restrictions acceptables*) étude en roumain mais résumé très détaillé...
 - ✓ **Espèce étudiée** : souris.

- ✓ **Conditions expérimentales** : les souris sont exposées dans des chambres d'exposition de 100 L, par méthode statique. Les vapeurs de diméthylamine sont générées par de l'air soufflé sur un volume prédéterminé de liquide contenant 20 % de diméthylamine.
- ✓ **Concentrations d'exposition** : 815-1630-2720-5440-8150-10900 et 13600 ppm.
- ✓ **Temps d'exposition** : 2 heures.
- ✓ **Temps d'observation** : 20 jours.
- ✓ **Sexe et nombre d'animaux par lot** : 10 ou 16, sexe non précisé.
- ✓ **Lot témoin** : non précisé.
- ✓ **Résultats** : Le nombre d'animaux morts par lot, pour chacune des doses d'exposition, est présenté dans le tableau ci-dessous.

Concentration (ppm)	Nombre total	Jour d'observation						% mortalité
		0	1	2	6	10	14	
815	10	0	0	0	0	0	0	0
1630	16	0	0	0	0	0	0	0
2720		0	0	0	0	0	1	6
5440		0	1	3	8	10	11	69
8150		3	6	8	14	14	15	94
10900		8	11	14	16	16	16	100
13600		16	16	16	16	16	16	100
26100		16	16	16	16	16	16	100

Les souris exposées à 815 et 1630 ppm réagissent immédiatement à l'exposition avec une irritation oculaire, caractérisée par un larmolement et la présence de griffures au niveau de la tête. A partir de 2720 ppm, les animaux sont prostrés, halètent et un animal meurt. Pour les concentrations d'exposition supérieures à 8150 ppm, les souris meurent pendant l'exposition, après avoir convulsé et présenter une cyanose de la face et des pattes. Les autopsies de tous les animaux morts ont révélé des hémorragies de tous les organes, sévères au niveau des poumons, et des emphysèmes. Les animaux survivants présentaient des hémorragies pulmonaires mais les autres organes apparaissaient intacts.

La CL₅₀ déterminée par les auteurs est de 4725 ppm, l'utilisation du logiciel de Benchmark dose de l'US EPA conduit à une CL₅₀ de 4630 ppm, avec une BMCL₀₅ de 1978 ppm.

5.1.2 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.).

5.1.3 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.).

5.1.4 CHEZ LES PRIMATES NON HUMAINS

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

5.2 ETUDE DES EFFETS NON LETAUX

5.2.1 CHEZ LES RONGEURS : RAT, SOURIS ET COBAYES

- **Steinhagen et al. (1982) - Cotation 2** (*l'étude est bien documentée et en accord avec les principes scientifiques, acceptable pour l'évaluation*)
 - ✓ **Espèce étudiée** : rats Fisher 344 et souris Swiss-Webster.
 - ✓ **Conditions expérimentales** : seule la tête des animaux est exposée à la diméthylamine dans les chambres d'exposition. Les concentrations d'exposition sont suivies en continu, par spectroscopie infra-rouge. La fréquence respiratoire des animaux est mesurée grâce à un pléthysmographe, ce qui permet de déterminer la concentration à l'origine d'une diminution de 50 % de la fréquence respiratoire soit la RD₅₀.
 - ✓ **Concentrations d'exposition** : de 49 à 1576 ppm.
 - ✓ **Temps d'exposition** : 10 minutes.
 - ✓ **Temps d'observation** : -
 - ✓ **Sexe et nombre d'animaux par lot** : 3-4, mâles.
 - ✓ **Lot témoin** : -
 - ✓ **Résultats** : la diminution la plus importante de la fréquence respiratoire est mesurée entre 2 et 7 minutes.
Rats : 8 % à 105 ppm, 78 % à 1576 ppm, les auteurs ont déterminées une RD₅₀ de 573 ppm.
Souris : 20 % à 100 ppm, 72 % à 1576 ppm, RD₅₀ de 511 ppm.

- **BASF, 1979 - Cotation 2** (*l'étude est bien documentée et en accord avec les principes scientifiques, acceptable pour l'évaluation*)
 - ✓ **Espèce étudiée** : rats Sprague-Dawley.
 - ✓ **Conditions expérimentales** : les animaux sont exposés corps-entier dans des chambres d'exposition, dans lesquelles les concentrations en diméthylamine sont mesurées en continu par analyse d'ionisation de flamme. Les animaux sont pesés à J0, J7 et J14. Des autopsies ont été réalisées sur tous les animaux.
 - ✓ **Concentrations d'exposition** : 3140 ppm.
 - ✓ **Temps d'exposition** : 4 heures.
 - ✓ **Temps d'observation** : 14 jours.
 - ✓ **Sexe et nombre d'animaux par lot** : 10 de chaque sexe.
 - ✓ **Lot témoin** : non.

- ✓ **Résultats** : Une diminution du poids des mâles est rapportée par les auteurs mais sans précision quant à la date d'observation. Des écoulements oculaires et nasaux sont observés, une légère salivation, une dyspnée, une certaine prostration et une allure anormale, enfllement et fourrure souillée. Ces signes disparaissent dans les 10 jours suivant l'arrêt de l'exposition, excepté pour 2 femelles. Aucune lésion macroscopique n'est observée lors des autopsies réalisées.
- **Gross et al., 1987 et Morgan et al., 1985) - Cotation 2** (*l'étude est bien documentée et en accord avec les principes scientifiques, acceptable pour l'évaluation*)
 - ✓ **Espèce étudiée** : rats F344.
 - ✓ **Conditions expérimentales** : les animaux sont exposés dans des chambres en acier et en verre de 8 m³, avec circulation dynamique d'air, et dans lesquelles la concentration en diméthylamine est mesurée par spectrométrie infra-rouge toutes les 15 minutes. Les animaux sont sacrifiés 1 heure après l'exposition ; les fosses nasales sont disséquées, les tissus examinés microscopiquement (apparence, histologie, fonction muco-ciliaire).
 - ✓ **Concentrations d'exposition** : 175 ppm.
 - ✓ **Temps d'exposition** : 6 heures/jour, pendant 1-2-4 ou 9 jours.
 - ✓ **Temps d'observation** : 1 heure.
 - ✓ **Sexe et nombre d'animaux par lot** : mâles, 6.
 - ✓ **Lot témoin** : oui.
 - ✓ **Résultats** : chez tous les animaux exposés, une érosion des cornets nasaux est observée, avec une fenestration du septum adjacent, une altération de la composition et de la quantité de mucus et une diminution du flux muqueux au niveau du cornet nasal antérieur. D'importantes modifications histopathologiques ont été observées chez tous les animaux, particulièrement dans la partie antérieure des fosses nasales et parallèlement aux altérations des fonctions mucociliaires mises en évidence. Les lésions sont retrouvées au niveau de l'épithélium pavimenteux (ulcération, accumulation de neutrophiles, nécrose, thromboses), de l'épithélium respiratoire (érosion et inflammation des cornets nasaux, déformation des cellules ciliées, non ciliées et tuboïdales) et de l'épithélium olfactif (vacuolisation importante, perte des cellules olfactives). La sévérité des lésions observées est similaire quelle que soit la durée d'exposition, probablement le signe d'une réparation tissulaire.
- **Gagnaire et al., 1989) - Cotation 3** (*Document insuffisant pour l'évaluation*)
 - ✓ **Espèce étudiée** : souris Swiss-OF₁.
 - ✓ **Conditions expérimentales** : une exposition oro-nasale est réalisée dans des chambres d'exposition de 200 L, dont la circulation d'air est ajustée. Les vapeurs sont générées par circulation de l'air à travers une solution contenant des amines et la concentration en diméthylamine est déterminée par chromatographie gazeuse couplée à une ionisation de flamme. L'évolution de la fréquence respiratoire des animaux est évaluée par pléthysmographie.
 - ✓ **Concentrations d'exposition** : 45 à 98 ppm.
 - ✓ **Temps d'exposition** : 15 minutes.

- ✓ **Temps d'observation** : 1 minute.
- ✓ **Sexe et nombre d'animaux par lot** : mâles, 6.
- ✓ **Lot témoin** : non.
- ✓ **Résultats** : la diminution de la fréquence respiratoire est considérée comme un signe de l'irritation des voies aériennes supérieures et apparaît très rapidement, entre 30 et 60 secondes après le début de l'exposition. Un retour à la normale est observé dans la minute qui suit l'arrêt de l'exposition. La RD₅₀ déterminée par les auteurs est de 70 ppm.

5.2.2 CHEZ LE LAPIN

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

5.2.3 CHEZ LE CHIEN

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

5.2.4 CHEZ LES PRIMATES NON HUMAINS

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

6. ANALYSE DES DONNEES DE TOXICITE

6.1 ANALYSE DES DONNEES DE MORTALITE

6.1.1 ETUDES QUALITATIVES

Une étude valide correspondant aux conditions d'exposition accidentelle (espèces, conditions expérimentales) a été retenue. Cette étude est celle de :

- ✓ IRDC (1992), cotation 1,

L'étude IRDC (1992) est bien documentée, de bonne qualité scientifique ; elle est donc retenue pour modélisation des effets létaux.

6.1.2 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 que plusieurs temps d'exposition sont disponibles, le logiciel probit standard permet d'obtenir une estimation de la valeur des CL_{50} , CL_{05} et CL_{01} pour tous les temps d'exposition.

Le calcul des CL_{50} , CL_{05} et CL_{01} en fonction du temps d'exposition, s'est basé sur l'estimation des paramètres de régression (m , μ et σ) ainsi obtenus par une analyse

bayésienne. Les intervalles de confiance sont déterminés sous l'hypothèse d'une fonction de vraisemblance binomiale [FINNEY (1971)]. L'annexe 4 donne les résultats obtenus par le logiciel standard-probit.

Nous pouvons alors écrire :

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

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

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

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

L'équation probit établie et la valeur n correspondante, pour l'étude de IRDC (1992), est la suivante :

$$Y = 1,799 \ln(\text{concentration}) + 0,925 \ln(\text{temps}) - 19,162$$

avec $n = 1,945 (0,909-6,711)$

Y est une fonction de l'équation probit.

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

6.2 ANALYSE DES EFFETS NON LETAUX

6.2.1 SYNTHÈSE DES EFFETS NON LETAUX CHEZ L'HOMME

Aucune donnée n'est disponible concernant ces effets.

6.2.2 SYNTHÈSE DES EFFETS NON LETAUX CHEZ L'ANIMAL

Espèces	Concentrations (ppm)	Temps (min)	Effets	Référence
Rat	49 à 1576	10 min	Diminution de la fréquence respiratoire RD ₅₀ = 573 ppm	Steinhagen <i>et al.</i> , 1982
	600 à 6119	6 h	Effets pulmonaires (hyperplasie épithélium et emphysème) moyen à 600 ppm puis de + en + sévère Lésions oculaires (œdème cornéen, ulcération et kératite) à partir 1000 ppm Effets hépatiques (dégénérescence graisseuse et nécrose focale) à partir 2500 ppm 4000 ppm : importante salivation, larmes après 1h d'exposition ; opacité de la cornée après 3 h	
	3140	4 heures	Diminution poids, écoulements oculaire et nasal, salivation, dyspnée et prostration	BASF, 1979
	175	6 h/j, pendant 1-2-4-9 jours	Lésions cornet nasal antérieur (érosion, fenestration septum, altération écoulement muqueux) Lésions des épithéliums pavimenteux (ulcération, nécrose, thrombi), respiratoire (érosion, inflammation) et olfactif (vacuolisations, perte cellules olfactives)	Gross <i>et al.</i> , 1987 Morgan <i>et al.</i> , 1985

Espèces	Concentrations (ppm)	Temps (min)	Effets	Référence
Souris	510	6 h/j, 5 j	Lésions épithélium respiratoire (exfoliation, érosion, ulcération et nécrose) puis de l'épithélium olfactif (ulcération, nécrose, dégénérescence des nerfs olfactifs)	Buckley <i>et al.</i> , 1984
	49-1576	10 min	RD ₅₀ = 511 ppm	Steinhagen <i>et al.</i> , 1982

7. REVUE DES RESULTATS

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

La diméthylamine est un irritant des voies respiratoires. En raison de son mécanisme d'action local, l'extrapolation des données du rat à l'homme n'utilisera pas de facteur d'incertitude inter-espèce ou intra-espèce pour la détermination des seuils pour les effets létaux.

7.2 SEUILS D'EFFETS LETAUX CHEZ L'HOMME

L'annexe 1 donne les CL₀₁, CL₀₅ et CL₅₀ pour la diméthylamine ainsi que leurs intervalles de confiance et pour des durées d'exposition de 1, 10, 20, 30, 60, 120, 240 et 480 minutes. Les valeurs obtenues pour les CL₀₁ et CL₀₅ sont les suivantes :

IRDC (1992) : $Y = 1,799 \ln(\text{concentration}) + 0,925 \ln(\text{temps}) - 19,162$

avec $n = 1,945 (0,909-6,711)$

CL ₀₁ (ppm)		CL ₀₅ (ppm)	
Temps (min)		Temps (min)	
1	11590	1	16967
10	3547	10	5192
20	2483	20	3636
30	2016	30	2951
60	1412	60	2066
120	988	120	1447
240	692	240	1013
480	485	480	709

Les experts toxicologues ont convenu de retenir ces valeurs pour la fixation des seuils des effets létaux en cas d'émission accidentelle de diméthylamine :

TEMPS (min)	SELS	
	mg/m ³	ppm
1	31219	16967
10	9553	5192
20	6690	3636
30	5430	2951
60	3801	2066
120	2662	1447
240	1864	1013
480	1305	709

TEMPS (min)	SPEL	
	mg/m ³	ppm
1	21326	11590
10	6526	3547
20	4569	2483
30	3709	2016
60	2598	1412
120	1818	988
240	1273	692
480	892	485

7.3 SEUILS DES EFFETS IRREVERSIBLES

Dans l'étude IRDC (1992), réalisée chez des rats Sprague-Dawley, une opacification de la cornée a été observée à la concentration de 4620 ppm après 20 min d'exposition.

L'opacité de la cornée est considérée comme un effet irréversible et est retenue comme effet critique pour la détermination des SEI. L'étude réalisée par l'IRDC est retenue pour la détermination des SEI (absence de mortalité pour ce POD).

En appliquant la loi de Haber $C^n t = k$ avec le n déterminé pour les effets létaux, soit $n = 1,945$, les concentrations suivantes ont été obtenues pour les durées d'exposition de 1-10-20-30-60-120-240 et 480 minutes :

Durée d'exposition	Concentrations (ppm)
1	21555
10	6598
20	4620
30	3751
60	2626
120	1839
240	1288
480	902

Un facteur d'incertitude de 3 a été utilisé pour tenir compte du fait qu'il s'agit d'un POD issu d'une étude de létalité, et qu'il était possible que le POD réel soit plus faible. Les experts toxicologues ont convenu de retenir ces valeurs pour la fixation des seuils des effets irréversibles en cas d'émission accidentelle de diméthylamine :

TEMPS (min)	SEI	
	mg/m ³	ppm
1	13220	7185
10	4046	2199
20	2834	1540
30	2300	1250
60	1610	875
120	1128	613
240	789	429
480	554	301

7.4 SEUILS DES EFFETS REVERSIBLES

Les données de la littérature ne sont pas suffisantes pour déterminer des seuils des effets réversibles pour la diméthylamine.

7.5 SEUIL DE PERCEPTION

La diméthylamine présente une odeur caractéristique de « poisson » aux faibles concentrations. Pour des concentrations supérieures comprises entre 100 et 500 ppm, une odeur équivalente à celle de l'ammoniac apparaît (Cavender, 2001). Le seuil olfactif proposé se base sur l'étude Ruijten (2005) et est de 0,53 ppm (0,97 mg/m³).

8. CONCLUSION

◆ Seuils d'effets létaux

TEMPS (min)	SELS	
	mg/m ³	ppm
1	31219	16967
10	9553	5192
20	6690	3636
30	5430	2951
60	3801	2066
120	2662	1447
240	1864	1013
480	1305	709

TEMPS (min)	SPEL	
	mg/m ³	ppm
1	21326	11590
10	6526	3547
20	4569	2483
30	3709	2016
60	2598	1412
120	1818	988
240	1273	692
480	892	485

$$Y = 1,799 \ln(\text{concentration}) + 0,925 \ln(\text{temps}) - 19,162$$

$$n = 1,945 (0,909-6,711)$$

◆ **Seuils d'effets irréversibles**

TEMPS (min)	SEI	
	mg/m ³	ppm
1	13220	7185
10	4046	2199
20	2834	1540
30	2300	1250
60	1610	875
120	1128	613
240	789	429
480	554	301

◆ **Seuils d'effets réversibles**

Les données de la littérature ne sont pas suffisantes pour déterminer des seuils des effets réversibles pour la diméthylamine.

◆ **Seuil de perception**

Le seuil olfactif proposé est de 0,53 ppm (0,97 mg/m³).

9. REFERENCES

AEGL. Interim acute exposure guideline levels for dimethylamine (interim : 06/2008). US EPA. 2008. <http://www.epa.gov/oppt/aegl/pubs/chemlist.htm>

BASF (1979) - Bericht über die bestimmung der akuten inhalationstoxizität LC50 von dimethylamin als gas bei 4 stündiger exposition an sprague-dawley-ratten.

Buckley L.A., Jiang X.Z., James R.A., Morgan K.T. and Barrow C.S. (1984) - Respiratory tract lesions induced by sensory irritants at the RD50 concentration. *Toxicol Appl Pharmacol*, **74**, 3, 417-429.

Deichmann W.B. and Gerarde H.W. (1969) Methylamines. vol, *In: Toxicology of drugs and chemicals*, A. Press Eds, 385.

- Gagnaire F., Azim S., Bonnet P., Simon P., Guenier J.P. and de Ceaurriz J.** (1989) - Nasal irritation and pulmonary toxicity of aliphatic amines in mice. *J Appl Toxicol*, **9**, 5, 301-304.
- Grant W.M. and Schulman J.S.** (1993) - Toxicology of the eye. Springfield, IL.
- Gross E.A., Patterson D.L. and Morgan K.T.** (1987) - Effects of acute and chronic dimethylamine exposure on the nasal mucociliary apparatus of F-344 rats. *Toxicol Appl Pharmacol*, **90**, 3, 359-376.
- IRDC** (1992) - Acute inhalation toxicity evaluation on dimethylamine in rats. Air Products and Chemicals Inc. Allentown, PA.
- Koch F., Mehlhorn G., Kliche R. and Lang R.** (1980) - Untersuchungen zur aerogenen intoxication bei ratten durch methylamine. *Naturwiss*, **29**, 463-474.
- Mezentseva N.V.** (1956) - [Materials characterizing the toxicity of dimethylamine.]. *Gig Sanit*, **21**, 10, 47-49.
- Morgan K.T., Jiang X.Z., Gross E.A. and Patterson D.L.** (1985) - [A procedure for study of the effects of irritant gases on the nasal mucociliary apparatus of rats]. *Zhongguo Yao Li Xue Bao*, **6**, 2, 113-116.
- Munn A.** (1967) - Health hazards in the chemical industry. *Trans Soc Occup Med*, **17**, 1, 8-14.
- Steinhagen V.H., Swenberg J.A. and Barrow S.S.** (1982) - Acute inhalation toxicity and sensory irritation of methylamine. *Amer J Industr Hyg Assoc*, **43**, 411-417.

10. LISTE DES ANNEXES

Repère	Désignation	Nombre de pages
Annexe 1	Modélisations pour l' étude IRDC (1992)	1
Annexe 2	Critères pour la cotation de Klimisch (1997)	1

Annexe 1

Modélisations pour l'étude de IRDC (1992)



IRDC1992.pdf

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 la langage international
- 4e	- Documentation insuffisante pour l'évaluation