



Seuils de Toxicité aiguë

Diisocyanate de Toluène (TDI)

Rapport **Final**

Ministère de l'Ecologie et du développement
Durable

Ministère de la Santé, de la Famille et des
Personnes Handicapées

S. TISSOT - A. PICHARD

*Expertise Toxicologique des Substances Chimiques (ETSC)
Direction des Risques Chroniques (DRC)*

DECEMBRE 2004

Les modifications sont à faire uniquement sur la page de couverture

Seuils de Toxicité aiguë

Diisocyanate de Toluène (TDI)

Rapport **Final**

Ministère de l'Ecologie et du développement Durable

Ministère de la Santé, de la Famille et des Personnes
Handicapées

DECEMBRE 2004

PERSONNES AYANT PARTICIPE A L'ETUDE

C. GILLET - A. PICHARD - S. TISSOT

Le saut de section ci-dessus garantit la bonne pagination, même si on insère au delà de nouvelles sections

Pour la mission et la désignation des Responsables, voir [PR-0017-AB](#) (en vigueur au 23/05/05 11:18).

	Rédaction	Vérification	Approbation
NOM	S. TISSOT	M. NOMINE	A. PICHARD
Qualité	Ingénieur de la DRC	Conseiller scientifique	Responsable ETSC
Visa			

TABLE DES MATIERES

1. RÉSUMÉ.....	3
2. INTRODUCTION	5
3. VALEURS OFFICIELLES EXISTANTES	7
4. DONNÉES DE TOXICITÉ CHEZ L’HOMME	9
4.1 Données épidémiocliniques	9
4.2 Données expérimentales chez des volontaires sains	11
5. DONNÉES DE TOXICITE CHEZ L’ANIMAL	12
5.1 Etude des effets létaux.....	12
5.2 Etude des effets non létaux.....	14
6. ANALYSE DES DONNÉES DE TOXICITÉ	17
6.1 Analyse des données de mortalité	17
6.2 Analyse des effets non létaux.....	19
7. REVUE DES RESULTATS.....	20
7.1 Extrapolation des données expérimentales de l'animal à l'homme...20	
7.2 Seuils d'effets létaux chez l'homme.....20	
7.3 Seuils des effets irréversibles.....20	
7.4 Seuils des effets réversibles	20
7.5 Seuil de perception.....21	
8. CONCLUSION	22
9. RÉFÉRENCES.....	23
10. LISTE DES ANNEXES	25

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 du 20 novembre 2003.

Dans ce contexte, le ministère de l'Ecologie et du Développement Durable (DPPR) et le Ministère de la Santé, de la Famille et des Personnes Handicapées (DGS) ont demandé à l'INERIS de leur proposer des " seuils des effets létaux " (S.E.L.), des " seuils des effets irréversibles " (S.E.I.), des "seuils des effets réversibles" et un seuil de perception (S.P) pour le diisocyanate de toluène.

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

◆ Seuils d'effets létaux

En raison d'une insuffisance de données de mortalité publiées dans la littérature, aucune analyse probit n'a pu être effectuée.

◆ Seuils d'effets irréversibles

En raison d'une insuffisance de données publiées dans la littérature, il n'est pas possible de déterminer des seuils d'effets irréversibles pour le TDI.

NB: pour les seuils des effets létaux et irréversibles, les seuils de 1988 sont donc conservés.

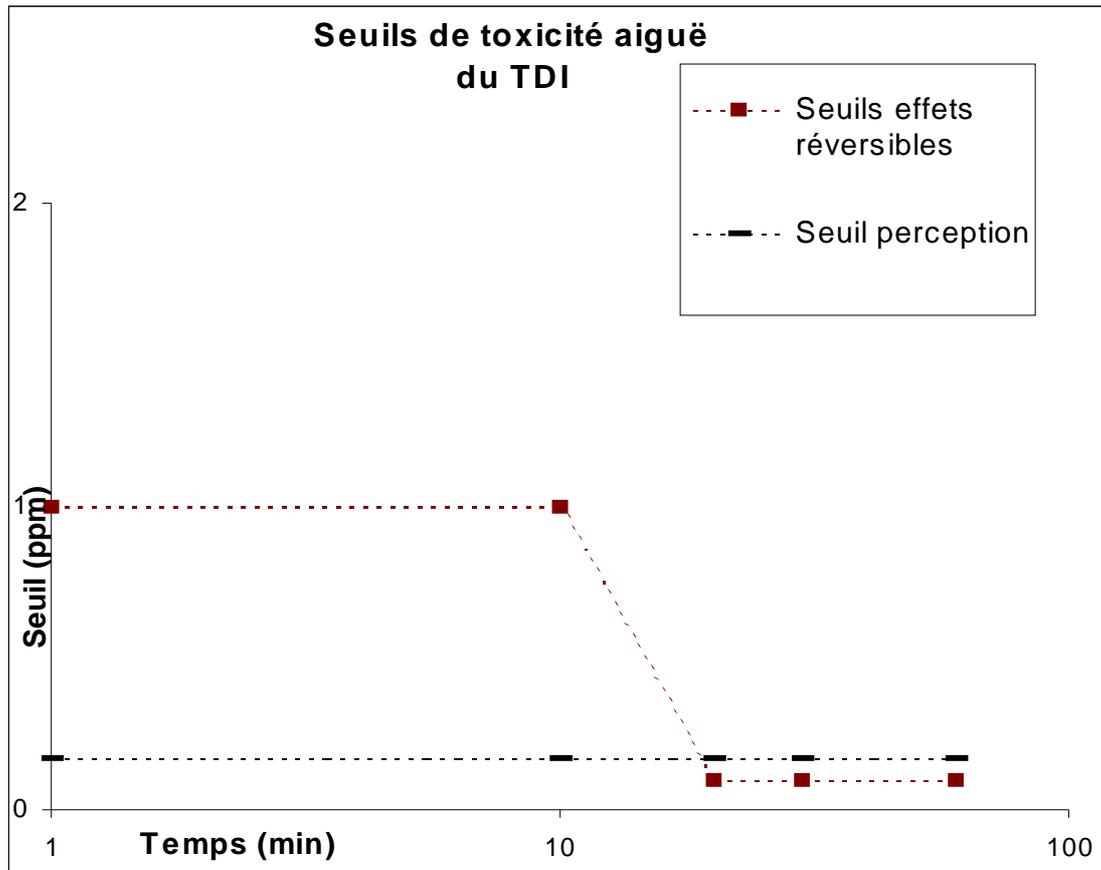
◆ Seuils d'effets réversibles

TEMPS (min)	CONCENTRATION	
	mg/m ³	ppm
1	7,1	1
10	7,1	1
20	0,71	0,1
30	0,71	0,1
60	0,71	0,1

◆ Seuil de perception

Seuil olfactif : 0,17 ppm

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 et du Développement Durable 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 du 20 novembre 2003.

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" (S.E.L.), les "seuils des effets irréversibles" (S.E.I.) et les "seuils des effets réversibles" (S.E.R.) et le "seuil de perception" (S.P.).

le "seuil des effets létaux" (S.E.L) correspond à la concentration, pour une durée d'exposition donnée, au dessus de laquelle on peut observer une mortalité au sein de la population exposée.

le "seuil des effets irréversibles" (S.E.I) correspond à la concentration, pour une durée d'exposition donnée, au dessus de laquelle des effets irréversibles peuvent apparaître au sein de la population exposée.

le "seuil des effets réversibles" (S.E.R) correspond à la concentration, pour une durée d'exposition donnée, au dessus de laquelle la population exposée peut présenter des effets réversibles.

le "seuil de perception" (S.P) correspond à la concentration entraînant la détection sensorielle de la substance chimique par la population exposée.

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

Le ministère de l'Environnement et du Développement durable et le ministère de la Santé, de la Famille et des Personnes Handicapées ont demandé à l'INERIS de leur proposer ces seuils de toxicité aiguë pour le diisocyanate de toluène.

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 et consultable sur le site Internet de l'INERIS (www.ineris.fr).

Ce présent rapport a été élaboré à l'issue de plusieurs réunions du groupe d'experts toxicologues regroupant les personnes suivantes :

Mmes Clemente (IRSN) - Dechariaux (MSFPH/DGS) - Pichard (INERIS) - Tissot (INERIS) - Verrhiest (MEDD/DPPR).

MM. Baert (CAP Rennes) - Baulig (INERIS) - Breton (CEB) - De Rooij (SOLVAY) - Lafon (INRS) - Lombard (ATOFINA) - Levy (UIC).

Selon les sources, les concentrations en diisocyanate de toluène sont exprimées dans ce rapport en ppm ou en mg/m^3 , et les facteurs de conversion sont les suivants :

$$\bullet 1 \text{ mg}/\text{m}^3 = 0,14 \text{ ppm}$$

$$\bullet 1 \text{ ppm} = 7,12 \text{ mg}/\text{m}^3$$

3. VALEURS OFFICIELLES EXISTANTES

En France, l'émission accidentelle de diisocyanate de toluène a déjà fait l'objet d'un examen (Document « *Fiches techniques/Courbes de toxicité aiguë par inhalation* » diffusé par le Ministère de l'Aménagement du Territoire et de l'Environnement en 1998). Des seuils d'effets létaux et irréversibles font actuellement référence. Ils sont répertoriés dans le tableau ci-après :

Temps (min)	10	20	30	60	120
Effets létaux	Extrapolation SEI à partir des valeurs du document ISOPA				
S.E.L. (ppm)	96	48	32	16	8
Effets irréversibles	Extrapolation SEI de l'IDLH (1987)				
S.E.S. (ppm)	30	15	10	5	2
Odeur	Fiche INRS				
	0,17 ppm				

ISOPA : Association Européenne des Fabricants d'isocyanates

Par ailleurs, aux Etats-Unis, l'AIHA (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 le diisocyanate de toluène, les valeurs d'E.R.P.G (2002) sont :

- E.R.P.G-1 : 0,01 ppm (0,07 mg/m³)
- E.R.P.G-2 : 0,15 ppm (1,07 mg/m³)
- E.R.P.G-3 : 0,6 ppm (4,3 mg/m³)

De plus, le comité **A.E.G.Ls** (Acute Exposure Guideline Levels) a publié au Federal Register de décembre 2002 les valeurs AEGLs du diisocyanate de toluène. Ces valeurs ont le statut de "interim" AEGLs. Les définitions de ces valeurs A.E.G.Ls (en anglais) sont:

- **A.E.G.L-1** : airborne concentration of a substance at or above which it is predicted that the general population, including "susceptible" but excluding "hypersusceptible" individuals, could experience notable discomfort. Airborne concentrations below A.E.G.L-1 represent exposure levels that could produce mild odor, taste, or other sensory irritation.
- **A.E.G.L-2** : airborne concentration of a substance at or above which it is predicted that the general population, including "susceptible" but excluding "hypersusceptible" individuals, could experience irreversible or other serious, long-lasting effects or impaired ability to escape. Airborne concentrations below A.E.G.L-2 but at or above A.E.G.L-1 represent exposure levels that may cause notable discomfort.
- **A.E.G.L-3** : airborne concentration of a substance at or above which it is predicted that the general population, including "susceptible" but excluding "hypersusceptible" individuals, could experience life-threatening effects or death. Airborne concentrations below A.E.G.L-3 but at or above A.E.G.L-2 represent exposure levels that may cause irreversible or other serious, long-lasting effects or impaired ability to escape.

Les valeurs A.E.G.Ls du diisocyanate de toluène sont donc les suivantes :

Durée (min)	10	30	60
A.E.G.L-1 (ppm)	0,02	0,02	0,02
A.E.G.L-2 (ppm)	0,24	0,17	0,083
A.E.G.L-3 (ppm)	0,65	0,65	0,51

Rappel : Il existe également une valeur seuil IDLH (1987) correspondant à un niveau d'exposition maximale en milieu professionnel pour une durée de 30 minutes n'entravant pas l'évacuation des individus, ni n'induisant d'effets nocifs irréversibles. Pour le diisocyanate de toluène, cette valeur est de 10 ppm (valeur révisée : 2,5 ppm en 1996).

4. DONNEES DE TOXICITE CHEZ L'HOMME

Le diisocyanate de toluène est en général un mélange constitué de 80 % de 2,4-diisocyanate de toluène et de 20 % de 2,6-diisocyanate de toluène. Il est couramment dénommé TDI, acronyme utilisé pour la rédaction de ce rapport.

Le TDI est à température ordinaire un liquide incolore ou légèrement jaune, volatil, quasiment insoluble dans l'eau qui le décompose (formation de CO₂ gazeux et polyurées insolubles solides) et soluble dans la plupart des solvants organiques. Cette substance est une matière première utilisée dans la fabrication de nombreux produits polyuréthanes tels que des mousses, des matières plastiques, des colles, des peintures et vernis. Le TDI se décompose rapidement au-dessus de 275°C avec émission de produits nocifs tels que les oxydes d'azote. De plus, le TDI réagit facilement avec des produits possédant un hydrogène actif (acides, alcools, bases, ...) en une réaction exothermique avec dégagement de vapeurs d'isocyanate et de CO₂ pouvant provoquer une élévation dangereuse de pression dans les récipients fermés (INRS, 1997).

4.1 DONNEES EPIDEMIOCLINIQUES

Le TDI est le plus toxique des diisocyanates en raison de son importante volatilité. Il peut pénétrer dans les voies respiratoires sous forme de vapeurs ou d'aérosols. Ces effets sur le tractus respiratoire sont de deux ordres : en premier lieu, un effet irritant des muqueuses respiratoires pour des concentrations supérieures ou égales à 0,5 ppm suivi du développement d'une hypersensibilité d'origine immunologique. Il se caractérise par une odeur forte et pénétrante et est perceptible pour des concentrations de l'ordre de 0,17 ppm (INRS, 1997 ; OMS, 1987).

Le TDI ne provoque généralement pas de toxicité générale par voie cutanée mais des projections cutanées et/ou oculaires peuvent induire des brûlures et lésions sévères.

Une exposition brève et massive aussi bien à des vapeurs qu'à un aérosol de TDI induit des effets toxiques d'apparition plus ou moins retardée (délai de quelques heures) et dont la gravité est fonction de la concentration d'exposition. Les signes cliniques décrits sont divers ; il peut s'agir de signes d'irritation des muqueuses oculaires (conjonctivites, kératites), des voies respiratoires supérieures (rhinites, pharyngites) et parfois digestives (brûlures œsophagiennes, nausées, vomissements). Des irritations bronchiques sont également observées avec des douleurs thoraciques, de la toux et une dyspnée asthmatiforme). Un œdème pulmonaire lésionnel peut apparaître dans les cas les plus graves. Enfin, il a été décrit des signes neurologiques tels que des vertiges, des troubles de l'équilibre et de la conscience et des céphalées (INRS, 1997).

◆ Helkins *et al.* (1962)

Des cas d'intoxication chez des travailleurs exposés à des fumées de polyuréthanes contenant du TDI sont rapportés dans cet article. Les signes cliniques observés sont des irritations des yeux et de la gorge, une oppression thoracique, des nausées, des vomissements, de la toux et une asthénie. Les durées d'exposition ne sont pas connues.

Les analyses atmosphériques effectuées montrent des concentrations moyennes de 0,02 ppm de TDI. Dans un cas, les concentrations en TDI ont été supérieures à 0,07 ppm, et une intensité plus marquée des signes cliniques a été enregistrée.

◆ Maxon (1963)

Dans cette étude, 7 salariés ont été exposés à des concentrations de 0,08, 0,10 et 0,12 ppm de TDI pour des durées non déterminées mais estimées inférieures à 8 heures. L'apparition des signes cliniques est observée après 30 minutes à 3 semaines suivant la première exposition connue. Les 7 individus ont présenté de la toux et une dyspnée avec pour 6 d'entre eux des douleurs thoraciques et des râles bronchiques. Chez 4 patients, une hémoptysie est également observée. L'examen radiologique a révélé une fibrose pulmonaire chez deux individus, un cas de pleurésie et un cas d'emphysème pulmonaire. Malgré les traitements symptomatiques, 22 mois après l'exposition certains patients ont présenté des épisodes récurrents de toux et de respiration sifflante avec des râles bronchiques pour 2 d'entre eux et une dyspnée dans un cas. Sur les 7 individus exposés, 6 ont présenté en plus des séquelles fonctionnelles avec une diminution de la capacité ventilatoire pulmonaire.

◆ Linaweaver (1972)

Des expositions accidentelles (dont un cas léthal) à des concentrations estimées massives de TDI sont reportées chez deux individus âgés d'une trentaine d'années. Dans les deux cas, les concentrations en TDI et les durées d'expositions sont indéterminées. Après soustraction à l'exposition, les individus ont repris conscience mais ont présenté des signes de détresse respiratoire sévère sans cyanose, de la toux et des douleurs thoraciques. Le premier patient a présenté également une bradycardie sinusale. Après 55 jours d'hospitalisation, les signes cliniques respiratoires ont régressé mais l'examen radiologique montre des séquelles de pneumonie d'origine chimique et une perte de la capacité respiratoire de 10 %. L'autre patient a présenté une tachycardie sinusale en plus de la défaillance respiratoire. Malgré les soins prodigués, il a succombé quatre jours après l'exposition. A l'autopsie, l'examen nécropsique a révélé un œdème pulmonaire associé à des hémorragies du parenchyme pulmonaire et de l'endocarde du ventricule gauche. Une congestion vasculaire généralisée a également été observée ainsi qu'un œdème cérébral.

◆ Diem *et al.* (1982)

Cette étude rétrospective s'étalant sur 1 à 5 ans, a été réalisée chez 274 salariés exposés à des vapeurs de TDI. Des prélèvements sur une période de 8 heures

d'exposition ont montré des concentrations en TDI de 0,0001 à 0,025 ppm, avec une exposition moyenne de 0,002 ppm. Des pics de concentrations à 0,08 ppm ont été aussi enregistrés. Sur l'ensemble des individus, seuls 203 ont été sujets à une évaluation fonctionnelle respiratoire. Sur une période d'exposition de 8 heures aux concentrations mentionnées, les individus n'ont pas présenté des signes respiratoires aigus. L'analyse respiratoire fonctionnelle annuelle montre une diminution de la capacité respiratoire pour des expositions à 0,02 ppm avec une perte plus marquée chez les individus fumeurs.

◆ **Moller *et al.* (1986)**

Un plombier âgé de 50 ans, sans antécédents respiratoires, a été exposé accidentellement à une concentration massive non déterminée de TDI. Vingt quatre heures après l'exposition, l'individu a présenté des difficultés respiratoires avec une respiration sifflante et de la toux. Une aggravation progressive essentiellement d'apparition nocturne des signes respiratoires a été décrite durant les semaines suivantes. Suite à une exposition accidentelle à du styrène, il a été hospitalisé pour une crise asthmatiforme sévère. Le suivi médical et les tests de stimulation à la métacholine ont révélé une origine liée à l'exposition accidentelle au TDI. Au cours des 12 ans après cette exposition sans autre exposition aux isocyanates, cet individu a présenté des séquelles respiratoires de type crises d'asthme et signes d'obstruction bronchique. Cette étude révèle que suite à une exposition importante au TDI, une sensibilisation et un asthme d'origine chimique peuvent se développer.

◆ **Clark *et al.* (1998, 2003)**

Des études rétrospectives chez des travailleurs anglais exposés professionnellement au TDI sur 5 et 17 ans n'ont pas mis en évidence d'altération des paramètres fonctionnels respiratoires pour une exposition de 8 heures/jour à 0,0058 ppm.

4.2 DONNEES EXPERIMENTALES CHEZ DES VOLONTAIRES SAINS

◆ **Henschler *et al.* (1962)**

Cette équipe a étudié les effets irritants et sensoriels chez 6 volontaires sains d'une exposition à différentes concentrations de TDI jusqu'à 30 minutes. A 0,01 et 0,02 ppm de TDI, aucun signe clinique, ni aucune détection olfactive n'ont été décrits par les sujets. A la concentration de 0,05 ppm, l'odeur est immédiatement perçue avec une adaptation en 4 à 9 minutes et une irritation des conjonctives oculaires est observée. Les premiers signes d'irritation nasale sont décrits pour 0,08 ppm et à la concentration de 0,1 ppm, des signes d'irritation des yeux, de la gorge et du nez ont été observés. A 0,5 ppm, les symptômes sont des larmoiements et une sensation de brûlures de la gorge. La concentration de 1,3 ppm après seulement 10 minutes d'exposition entraîne une toux sévère et des éternuements.

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 référence bibliographique pour les études faisant l'objet d'une analyse probit (cotation "x").

5.1.1 Chez les Rongeurs : Rat, Souris et Cobayes

La plupart des études de détermination de la toxicité aiguë (DL₅₀, CL₅₀) par inhalation sont effectuées sur rongeurs. Les espèces généralement utilisées sont le rat et la souris.

Les principaux résultats recueillis sont reportés ci-après :

◆ Zapp (1957) - cotation 2 à 3

Cet article rapporte brièvement les données de mortalité suivantes chez des rats. Une concentration létale 100 % a été calculée pour une exposition de 6 heures à 600 ppm de TDI et une concentration létale 0 % pour 6 heures à 60 ppm. A l'autopsie, la mortalité apparaît liée au développement d'un œdème pulmonaire aigu.

De plus, une série de 6x6 heures d'exposition à 9 ppm de TDI a entraîné une mortalité de 50 % des rats. Les survivants ont manifesté une bronchite associée à une broncho-pneumonie.

◆ Duncan *et al.* (1962) - cotation 2

Des rats, souris et cobayes (5/lot) ont été exposés à 2, 5 et 10 ppm de TDI pendant 4 heures puis ont été sacrifiés de manière sériée 2 heures, 24 heures, 4, 7, 14, 21, et 28 jours après l'exposition pour une évaluation histologique des voies respiratoires. Un groupe parallèle a été exposé à différentes concentrations de TDI de 0,1 à 34 ppm pendant 4 heures puis observés pendant 28 jours avant sacrifice afin de déterminer les concentrations létales 50 % (CL₅₀).

L'observation des animaux de l'étude de mortalité montre que la mortalité survient au cours des 24 heures suivant l'exposition. Toutefois, un second pic de mortalité est observée chez les rats et les souris 8 à 10 jours après. Chez les cobayes, la mortalité est observée à intervalles irréguliers suite à l'exposition pendant 28 jours. Les données individuelles de mortalité ne sont pas disponibles.

Les CL₅₀ suivantes ont été déterminées :

- Rat 240 minutes CL₅₀ = 13,9 ppm
- Souris 240 minutes CL₅₀ = 9,7 ppm
- Cobayes 240 minutes CL₅₀ = 12,7 ppm

Au cours de l'exposition, les animaux ont présenté une respiration buccale, des larmolements, une salivation et une hyperactivité. Le temps d'apparition de ces signes cliniques est proportionnel à la concentration d'exposition. Les souris et cobayes ont manifesté le plus précocement les signes de difficultés respiratoires.

Concernant l'étude histologique, 24 heures après l'exposition à 2 ppm de TDI, seules 2 des 30 souris exposées ont montré des signes lésionnels évidents. Pour les autres espèces et autres souris, l'examen microscopique a révélé un afflux des cellules inflammatoires associé à une turgescence de l'épithélium respiratoire. Quatre jours après, toutes les espèces ont montré une régression du processus inflammatoire avec régénération de l'épithélium trachéo-bronchique. Sept jours après aucun signe lésionnel n'est observé quelle que soit l'espèce animale.

A 5 et 10 ppm, la sévérité des lésions observées est corrélée à la concentration mais dépend également de l'espèce animale. Deux heures après exposition, un œdème trachéobronchique avec desquamation des cellules épithéliales est enregistré avec des foyers ulcératifs plus ou moins étendus aux muscles lisses sous-jacents. Vingt quatre heures après exposition, un accroissement de l'exsudat inflammatoire est observé associé au développement de membranes fibrineuses. Quatre des 5 cobayes ont montré également des figures de pneumonie péribronchique. Quatre jours après, à 5 ppm, une régénération et une hyperplasie de l'épithélium sont observées. Sept jours après, chez toutes les espèces une fibrose des voies aériennes est observée associée à une pneumonie péribronchique. Au terme des 28 jours, les animaux ont présenté des stades variables de bronchiolite fibrineuse oblitérante. Enfin, aucune lésion histologique n'a été observée au niveau, du foie, du cœur, des reins, de la rate et des nœuds lymphatiques trachéobronchiques.

◆ Doe et Horspool (1980) - cotation 1

Des rats albinos (4/lot/sexe) ont été exposés à des concentrations de 17,4 à 267,1 ppm de diisocyanate de toluène pendant 60 minutes. Les données individuelles de mortalité sont répertoriées en Annexe.

La CL₅₀ suivante a été déterminée :

- Rat 60 minutes CL₅₀ = 66 ppm

La survenue de la mortalité est principalement observée au cours des 36 premières heures (11/18 morts). Ces animaux ont présenté à l'autopsie des lésions d'hémorragies pulmonaires. Pour les animaux survivants, une altération de l'état général est observée dans les jours suivants avec quelques cas de mortalité retardée. A l'autopsie, les animaux ont présenté une forte perte de tissu adipeux, des foyers hémorragiques pulmonaires ainsi que de l'œdème.

5.1.2 Chez le Lapin

◆ Duncan *et al.* (1962) - cotation 2

Des lapins (5/lot) ont été exposés à 2, 5 et 10 ppm de TDI pendant 4 heures puis ont été sacrifiés de manière sériée 2 heures, 24 heures, 4, 7, 14, 21, et 28 jours après l'exposition pour une évaluation histologique des voies respiratoires. Un groupe parallèle a été exposé à différentes concentrations de TDI de 0,1 à 34 ppm pendant 4 heures puis observés pendant 28 jours avant sacrifice afin de déterminer les concentrations létales 50 % (CL₅₀).

L'observation des animaux de l'étude de mortalité montre que la mortalité survient au cours des 24 heures suivant l'exposition. Les données individuelles de mortalité ne sont pas disponibles.

Les CL₅₀ suivantes ont été déterminées :

- Lapins 240 minutes CL₅₀ = 11 ppm

Au cours de l'exposition, les animaux ont présenté une respiration buccale, des larmolements, une salivation et une hyperactivité. Le temps d'apparition de ces signes cliniques est proportionnel à la concentration d'exposition.

Concernant l'étude histologique, les résultats sont identiques à ceux décrits chez les rongeurs (cf. supra). Toutefois, à la concentration de 10 ppm, 3 des lapins exposés ont été retrouvés morts. A l'autopsie, une bronchopneumonie ulcérate est enregistrée chez ces animaux.

5.1.3 Chez le Chien

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

5.1.4 Chez les Primates non humains

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

5.2 ETUDE DES EFFETS NON LETAUX

5.2.1 Chez les Rongeurs : Rat et Souris

Des études de sensibilisation par inhalation sont disponibles chez les rongeurs et répertoriées en annexe.

◆ **Sangha et Alarie (1979) - cotation 1**

Des souris males ont été exposées selon plusieurs schémas expérimentaux au TDI. Les premières expositions ont été de 30, 60 et 180 minutes à des concentrations correspondant à une diminution de la fréquence respiratoire de 25-30, 40-50 et 70-80% c'est-à-dire 0,1 à 0,2 ppm, 0,3 à 0,5 ppm et 0,8 à 1,12 ppm. Dans chaque cas, il est observé une diminution rapide de la fréquence respiratoire au cours des 10 premières minutes puis une décroissance très lente. A l'arrêt de l'exposition, la récupération des animaux est fonction de la concentration et du temps d'exposition.

La seconde série d'exposition s'est déroulée sur 240 minutes avec des mesures à différents temps, de la diminution de la fréquence respiratoire afin de calculer les RD₅₀ (50 % de réduction de la fréquence respiratoire de base) correspondantes. L'analyse des valeurs obtenues montre une corrélation entre la RD₅₀ et le temps d'exposition, soit des valeurs de 0,8 ppm pour 10 minutes à 0,2 ppm pour 180 et 240 minutes.

La troisième série a été une étude de reproductibilité des données obtenues au cours de la deuxième série.

◆ **Weyel *et al.* (1982) - cotation 2**

La détermination du pouvoir irritant du 2,6-TDI a été réalisée chez des souris (4/lot) exposées à différentes concentrations de ce toxique pendant 3 heures. Au cours de l'exposition, la fréquence respiratoire des animaux est réduite proportionnellement à la concentration et au temps d'exposition. Une RD₅₀ de 0,26 ppm (1,8 mg/m³) a été déterminée pour le 2,6-TDI ce qui correspond à celle déterminée pour le 2,4-TDI de 0,2 ppm par les travaux de Alarie *et al.* (1979, 1981).

◆ **Zissu (1995) - cotation 1**

Des souris OF1 males (10/lot) ont été exposés 6 heures/jour pendant 5 jours à des concentrations correspondantes à la RD₅₀, 0,3 RD₅₀ et 3 RD₅₀ du TDI soit 0,07, 2,4 et 0,72 ppm. Les animaux ont été sacrifiés 24 heures après l'exposition pour une évaluation histologique des cavités nasales. A l'examen microscopique, le TDI induit des lésions de l'épithélium respiratoire dès 0,07 ppm sans atteinte de l'épithélium olfactif. L'intensité des lésions observées augmente avec la concentration d'exposition.

◆ **Huang *et al.* (1996) - cotation 1**

Des cobayes (7/lot) ont été exposés 3 heures/jour, pendant 5 jours à des concentrations de 0,03 à 0,37 ppm de TDI. 21 jours après la première exposition, des mesures des taux sanguins d'histamine et des indices de dégranulation des mastocytes ont été réalisées. Une augmentation significative proportionnelle à la dose des taux d'histamine et de l'indice de dégranulation a été déterminée pour les concentrations de 0,11 et 0,37 ppm. Aucune modification n'a été enregistrée à la concentration de 0,03 ppm de TDI.

◆ **Gagnaire *et al.* (1996) - cotation 1**

Des cobayes ont été exposés pendant 60 minutes à la concentration de 3 ppm de TDI et des tests d'hyperréactivité bronchique ont été ensuite effectués 30 minutes, 4, 24 et 48 heures après l'exposition ainsi que des lavages broncho-alvéolaires.

Les résultats des tests à l'acétyl choline montre une hyperréactivité bronchique nette dès 30 minutes et persistante jusqu'à 48 heures après l'exposition. Une semaine après exposition, aucune hyperréactivité bronchique n'est plus mise en évidence chez les animaux. L'analyse des liquides de lavages broncho-alvéolaires montre un afflux de polynucléaires neutrophiles persistant 48 heures après exposition avec un retour à un état normal une semaine après. Aucune inflammation de l'épithélium respiratoire n'est toutefois mise en évidence.

Les auteurs suggèrent que l'hyperréactivité bronchique observée en absence d'inflammation pourrait être liée à une inhibition d'enzymes épithéliales ou à l'excrétion de facteurs contractiles par l'épithélium ou les terminaisons nerveuses.

◆ **Bos *et al.* (2002) - cotation 1**

Cette étude évalue l'apparition et l'intensité de lésions nasales induites par des irritants respiratoires administrés par inhalation à une concentration correspondante à leur RD₅₀. Pour le TDI, Alarie *et al.* (1979, 1981) ont déterminé une RD₅₀ de 0,2 à 0,4 ppm en fonction de la souche murine utilisée. Des souris SW ont été exposées 3 heures/jour pendant 3 jours à 0,031 ppm de TDI sans apparition de lésions au niveau des cornets nasaux. Pour cette souche, une RD₅₀ de 0,2 ppm est déterminée après 240 minutes d'exposition (atteinte d'un plateau). Une exposition à 0,25 ppm a donc été réalisée 3 heures/jour pendant 3 jours. Pour ce schéma expérimental, les animaux présentent des lésions des cornets nasaux et de l'épithélium respiratoire nasal.

5.2.2 Chez le Lapin

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

5.2.3 Chez le chien

◆ **Zapp (1957) - cotation 2 à 3**

Cet article relate des expositions répétées (jusqu'à 35 fois) de chiens à la concentration de 1,5 ppm de TDI. Dès la première exposition, les animaux ont présenté des signes cliniques d'irritation : larmoiements, toux mais aucune modification physiologique n'a été enregistrée. Les expositions ont été limitées de ce fait à des durées de 30 minutes à 2 heures par jour. Au terme des expositions, les chiens ont été sacrifiés. A l'autopsie, une congestion pulmonaire modérée et une inflammation trachéo-bronchique ont été observées.

5.2.4 Chez les Primates non humains

◆ Stevens et Palmer (1970) - cotation 2

Les fonctions respiratoires ont été évaluées chez des singes exposés à des concentrations de 0,13 à 0,7 ppm de TDI pendant 1 à 3 périodes d'environ 6 heures. Trois semaines après ces expositions, les animaux ont été à nouveau exposés à 0,02 ppm de TDI.

Une série de 3x6 heures d'exposition à 0,4 ppm de TDI a provoqué la mort des animaux suite à un œdème aigu pulmonaire. Une série de 2x6 heures d'exposition à 0,7 ppm a provoqué chez les animaux une irritation oculaire (larmolements) mais n'induit aucune modification fonctionnelle respiratoire, ni aucune sensibilisation lors de la ré-exposition à 0,02 ppm. Aucun signe clinique ou phénomène de sensibilisation n'a été observé pour une exposition de 6 heures à 0,13 ppm de TDI.

6. ANALYSE DES DONNEES DE TOXICITE

6.1 ANALYSE DES DONNEES DE MORTALITE

6.1.1 Etudes qualitatives

Les études de Duncan *et al.* (1962) et de Zapp (1957) rapportent des valeurs de concentrations létales chez les rongeurs et le lapin sans mention des données individuelles de mortalité. L'examen de ces valeurs montre une sensibilité au TDI plus importante chez les souris par rapport aux autres espèces.

6.1.2 Analyse quantitative

En l'absence de données individuelles de mortalité dans la littérature, l'analyse probit standard n'a pu être effectuée.

Néanmoins, avec un seul temps d'exposition, l'analyse a pu être effectuée à l'aide du modèle PKPD probit s'appuyant sur le logiciel statistique MCSim[®]. Ce modèle, contrairement au modèle log-probit classique tient compte de la physiologie respiratoire et est basé sur une dose toxique inhalée. Ce modèle est décrit sur le site partenaire de l'Ineris suivant : <http://toxi.ineris.fr/>

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 .

Les résultats (mode, moyenne, écart types et équation probit) issus de l'analyse PKPD probit sont présentés en annexe 2.

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

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

Rat $Y = 0,59 \ln(\text{concentration}) + 0,501 \ln(0.351\text{temps}) - 3,831$

Y est une fonction de l'équation probit.

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

La valeur n de la relation de Haber $C^n.t=k$ peut être estimée à partir des paramètres du modèle PKPD probit.

Cette valeur n est approximativement la suivante : $n = 1,18$ IC95 [0,54-3,8]

Néanmoins, l'analyse des résultats montre une grande variabilité quant à la valeur obtenue pour "n" ainsi que des IC 95% relativement dispersés (cf annexe B). Il convient donc de ne pas utiliser ces résultats pour la détermination de nouveaux seuils d'effets létaux pour le TDI.

Pour la détermination de la valeur A.E.G.L-3 (Fédéral Register, décembre 2002), la CL_{50} de 9,7 ppm chez la souris (Duncan *et al.* (1962)) a été retenue associée à un premier facteur de sécurité de 3 et à la valeur $n = 3$ déterminée par Ten Berge (1986) pour l'application de la loi de Haber. Un facteur de sécurité de 10 a ensuite été appliqué aux valeurs obtenues par calcul.

6.2 ANALYSE DES EFFETS NON LÉTAUX

6.2.1 Synthèse des effets non létaux chez l'homme

D'après les différentes études analysées, le groupe d'experts a retenu les études et les effets critiques suivants pour la détermination des seuils d'effets non létaux :

Concentration (ppm)	Temps (min)	Effets	Référence
0,05	4-9	Perception olfactive (début)	Henschler (1962)
0,1	30	Irritations nasale et oculaire	
0,5	30	Larmolements, brûlures de la gorge	
1,3	10	Toux sévère (apparition)	

6.2.2 Synthèse des effets non létaux chez l'animal

D'après les différentes études analysées, le groupe d'experts a retenu les études et les effets critiques suivants pour la détermination des seuils d'effets non létaux :

Espèce	Concentration (ppm)	Temps (min)	Effets	Référence
Rat, souris	5-10	240	Bronchiolite fibrineuse oblitérante	Duncan <i>et al.</i> (1962)
Souris	2	240	Lésions pulmonaires inflammatoires réversibles	
Cobaye	0,11-0,37	180/jr - 5 jrs	Sensibilisation respiratoire	Huang <i>et al.</i> , 1996
	0,03		Absence de phénomènes sensibilisants	
Cobaye	3	60	Inflammation épithélium respiratoire réversible	Gagnaire <i>et al.</i> (1996)
Singe	0,4	2x360	Irritations oculaires, absence de lésions structurales et fonctionnelles	Stevens et palmer (1970)
	0,13	360	Absence de signes cliniques	
Souris	0,07 ppm	6h/j, 5jrs	Atteinte de l'épithélium olfactif	Zissu (1995)

7. REVUE DES RESULTATS

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

Les études de létalité chez l'animal sont disponibles chez les rongeurs, les lapins et les chiens.

De plus, les données disponibles chez l'homme et l'animal permettent de constater que les mécanismes d'action toxique de cette substance semblent être identiques et que les cinétiques de pénétration par voie pulmonaire ne diffèreraient pas significativement. Ceci permettrait donc d'extrapoler aisément les données animales à l'homme. Toutefois, les données disponibles dans la littérature sont insuffisantes pour faire cette extrapolation.

De plus, il est intéressant de souligner que le diisocyanate de toluène est avant tout un corrosif des voies aériennes provoquant la mort par le développement d'un œdème aigu pulmonaire.

7.2 SEUILS D'EFFETS LETAUX CHEZ L'HOMME

En raison d'une insuffisance de données de mortalité publiées dans la littérature, l'analyse probit classique n'a pu être effectuée. L'analyse des résultats obtenus par un modèle "physiologique" sur la base des données de mortalité de Doe et Horspool (1980) ne permet l'obtention de résultats statistiquement pertinents.

De nouveaux seuils d'effets létaux n'ont donc pas pu être déterminés.

7.3 SEUILS DES EFFETS IRREVERSIBLES

En raison d'une insuffisance de données publiées dans la littérature, il n'est pas possible de déterminer des seuils d'effets irréversibles pour le TDI.

7.4 SEUILS DES EFFETS REVERSIBLES

Concernant les effets réversibles, l'analyse des données disponibles dans la littérature par les experts toxicologues du groupe de consensus permet de mettre en évidence des données chez l'homme de qualité satisfaisante pour la fixation des seuils.

L'étude de Henschler *et al.* (1962) chez des volontaires sains montre des signes d'irritations oculaires et nasales dès 0,1 ppm pour une exposition de 30 minutes et l'apparition d'une toux sévère pour une exposition de 10 minutes à 1,3 ppm de TDI.

De plus, chez le cobaye exposé pendant 60 minutes à la concentration de 3 ppm aucun signe de sensibilisation respiratoire n'ont pu être observé (Gagnaire *et al.*, 1996).

Il peut être proposé de retenir un seuil de 1 ppm pour des courtes durées d'exposition et un seuil de 0,1 ppm pour les durées d'exposition supérieures à 10 minutes.

Ainsi, les experts toxicologues ont convenu de retenir pour une exposition accidentelle au TDI les seuils d'effets réversibles suivants :

TEMPS (min)	CONCENTRATION	
	mg/m ³	ppm
1	7,1	1
10	7,1	1
20	0,71	0,1
30	0,71	0,1
60	0,71	0,1

7.5 SEUIL DE PERCEPTION

Pour le diisocyanate de toluène, le seuil de perception retenu correspond au seuil olfactif qui selon les individus varie et est supérieur à 0,17 ppm, et ceci quel que soit le temps d'exposition.

8. CONCLUSION

◆ Seuils d'effets létaux

En raison d'une insuffisance de données de mortalité publiées dans la littérature, aucune analyse probit n'a pu être effectuée.

◆ Seuils d'effets irréversibles

En raison d'une insuffisance de données publiées dans la littérature, il n'est pas possible de déterminer des seuils d'effets irréversibles pour le TDI.

◆ Seuils d'effets réversibles

TEMPS (min)	CONCENTRATION	
	mg/m ³	ppm
1	7,1	1
10	7,1	1
20	0,71	0,1
30	0,71	0,1
60	0,71	0,1

◆ Seuil de perception

Seuil olfactif : 0,17 ppm

9. REFERENCES

- Alarie Y. (1981) - Dose-response analysis in animal studies: prediction of human responses. *Environ Health Perspect*, **42**, 9-13.
- Brorson T., Skarping G. and Sango C. (1991) - Biological monitoring of isocyanates and related amines. IV. 2,4- and 2,6-toluenediamine in hydrolysed plasma and urine after test-chamber exposure of humans to 2,4- and 2,6-toluene diisocyanate. *Int Arch Occup Environ Health*, **63**, 4, 253-259.
- Butcher B.T., Karr R.M., O_Neil C.E., Wilson M.R., Dharmarajan V., Salvaggio J.E. and Weill H. (1979) - Inhalation challenge and pharmacologic studies of toluene diisocyanate (TDI)-sensitive workers. *J Allergy Clin Immunol*, **64**, 2, 146-152.
- Butcher B.T., O-Neil C.E., Reed M.A., Salvaggio J.E. and Weill H. (1982) - Development and loss of toluene diisocyanate reactivity: immunologic, pharmacologic, and provocative challenge studies. *J Allergy Clin Immunol*, **70**, 4, 231-235.
- Clark R.L., Bugler J., McDermott M., Hill I.D., Allport D.C. and Chamberlain J.D. (1998) - An epidemiology study of lung function changes of toluene diisocyanate foam workers in the United Kingdom. *Int Arch Occup Environ Health*, **71**, 3, 169-179.
- Clark R.L., Bugler J., Paddle G.M., Chamberlain J.D. and Allport D.C. (2003) - A 17-year epidemiological study on changes in lung function in toluene diisocyanate foam workers. *Int Arch Occup Environ Health*, **76**, 4, 295-301.
- Diem J.E., Jones R.N., Hendrick D.J., Glindmeyer H.W., Dharmarajan V., Butcher B.T., Salvaggio J.E. and Weill H. (1982) - Five-year longitudinal study of workers employed in a new toluene diisocyanate manufacturing plant. *Am Rev Respir Dis*, **126**, 3, 420-428.
- Duncan B., Scheel L.D., Fairchild E.J., Killens R. and Graham S. (1962) - Toluene diisocyanate inhalation toxicity : pathology and mortality. *Am Ind Hyg Assoc J*, **23**, 447-456.
- Elkins H.B., McCarl G.W., Brugsch H.G. and Fahy J.P. (1962) - Massachusetts experience with toluenedi-isocyanate. *Am Ind Hyg Assoc J*, **23**, 265-272.
- Gagnaire F., Ban M., Micillino J.C., Lemonnier M. and Bonnet P. (1996) - Bronchial responsiveness and inflammation in guinea-pigs exposed to toluene diisocyanate: a study on single and repeated exposure. *Toxicology*, **114**, 2, 91-100.
- Henschler D. and Meyer K.O. (1962) - On the Toxicology of toluenediisocyanate. *Archiv für Toxicologie*, **19**, 364-387.
- Hosein H.R. and Farkas S. (1981) - Risk associated with the spray application of polyurethane foam. *Am Ind Hyg Assoc J*, **42**, 9, 663-665.
- Huang J., Wang X.P., Chen B.M., Zhou X.J. and Matsushita T. (1993) - Dose-response relationships for chemical sensitization from TDI and DNCB. *Bull Environ Contam Toxicol*, **51**, 5, 732-739.

Karol M.H. (1983) - Concentration-dependent immunologic response to toluene diisocyanate (TDI) following inhalation exposure. *Toxicol Appl Pharmacol*, **68**, 2, 229-241.

Karol M.H., Dixon C., Brady M. and Alarie Y. (1980) - Immunologic sensitization and pulmonary hypersensitivity by repeated inhalation of aromatic isocyanates. *Toxicol Appl Pharmacol*, **53**, 2, 260-270.

Linaweaver P.G. (1972) - Prevention of accidents resulting from exposure to high concentrations of foaming chemicals. *J Occup Med*, **14**, 1, 24-30.

Maxon F.C. (1964) - Respiratory irritation from toluene diisocyanate. *Arch Environ Health*, **8**, 755-758.

Moller D.R., McKay R.T., Bernstein I.L. and Brooks S.M. (1986) - Persistent airways disease caused by toluene diisocyanate. *Am Rev Respir Dis*, **134**, 1, 175-176.

Sangha G.K. and Alarie Y. (1979) - Sensory irritation by toluene diisocyanate in single and repeated exposures. *Toxicol Appl Pharmacol*, **50**, 3, 533-547.

Skarping G., Brorson T. and Sango C. (1991) - Biological monitoring of isocyanates and related amines. III. Test chamber exposure of humans to toluene diisocyanate. *Int Arch Occup Environ Health*, **63**, 2, 83-88.

Stevens M.A. and Palmer R. (1970) - The effect of tolylene diisocyanate on certain laboratory animals. *Proc R Soc Med*, **63**, 4, 380-382.

Weyel D.A., Rodney B.S. and Alarie Y. (1982) - Sensory irritation, pulmonary irritation, and acute lethality of a polymeric isocyanate and sensory irritation of 2,6-toluene diisocyanate. *Toxicol Appl Pharmacol*, **64**, 3, 423-430.

Wilson R.H. and Wilson G.L. (1959) - Toxicology of diisocyanates. *J Occup Med*, 448-450.

Wong K.L., Karol M.H. and Alarie Y. (1985) - Use of repeated CO₂ challenges to evaluate the pulmonary performance of guinea pigs exposed to toluene diisocyanate. *J Toxicol Environ Health*, **15**, 1, 137-148.

Zapp J.A. (1957) - Hazards of isocyanates in polyurethane foam plastic production. *Arch Ind Health*, **15**, 324-330.

Annexe A : principales données expérimentales sur la mortalité induite par le diisocyanate de toluène.

Etudes	Espèces	Durée d'exposition (min)	Concentration (ppm)	Nombre de décès	Nombre d'animaux par lot	Valeur
Doe (1970)	Rat	60	17,4	1	8	1
			25,2	4	8	
			43,2	3	8	
			83,9	3	8	
			267,1	7	8	
CL₅₀ 60 min = 66 ppm						

Annexe B

Analyse statistique sur la base des données de mortalité de l'annexe A

Simulations output

Binary regression with the PKPD probit model

I. The data

Substance : TDI

Species : rat

Study reference : Doe et Horspool 1980

Number of groups : 5

C	T	n_obs	n_incid
17.4	60	8	1
25.2	60	8	4
43.2	60	8	3
83.9	60	8	3
267.1	60	8	7

II. Model parameter estimates and their confidence intervals

Model parameter estimates

	Estimate*	Average	95% Confidence Interval
k	3.59955	7.48	[0.582,14.4]
kr	0.246726	0.503	[0.0418,0.961]
n	1.1769	1.9	[0.542,3.8]
mu	11.7195	14.7	[8.65,22.7]
sigma	1.99498	3.07	[1.42,4.6]

* The estimate is obtained from maximum posterior vector.

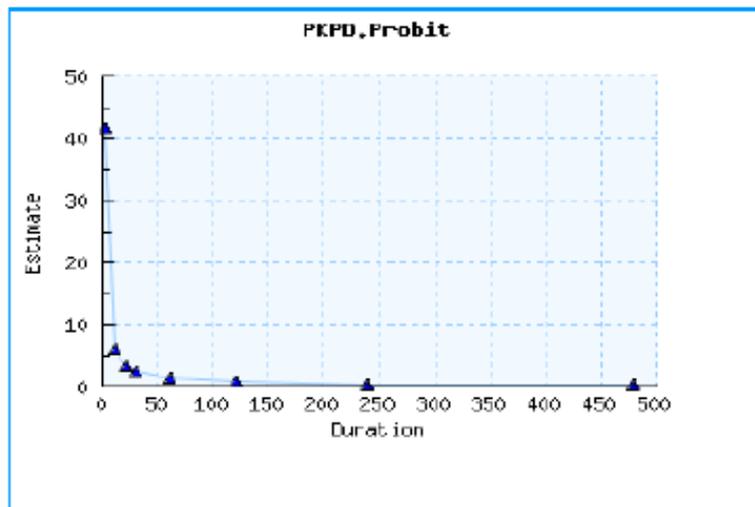
Effective toxic dose is approximately :

$$0.59 \ln (C) + 0.501 \ln (0.247 \text{ Time }) - 3.831$$

III. Reference concentrations and their 95% confidence intervals

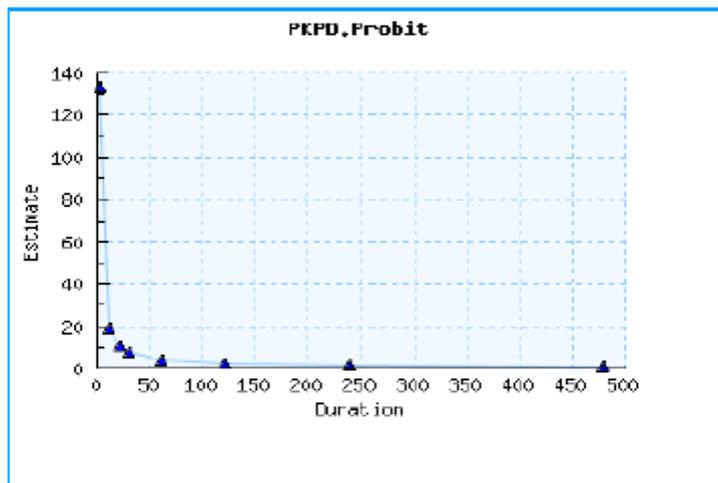
Reference concentrations LC1% and their 95% confidence intervals

	estimate	average	95% Confidence Interval
1	41.7188	5130	[0.5,171]
10	5.89715	5.71	[0.0261,17]
20	3.27235	3.59	[0.00993,11.5]
30	2.31866	2.89	[0.00559,9.52]
60	1.28663	2.06	[0.00193,7.29]
120	0.713958	1.5	[0.000607,5.74]
240	0.396178	1.11	[0.000192,4.58]
480	0.219841	0.832	[6.51e-05,3.73]



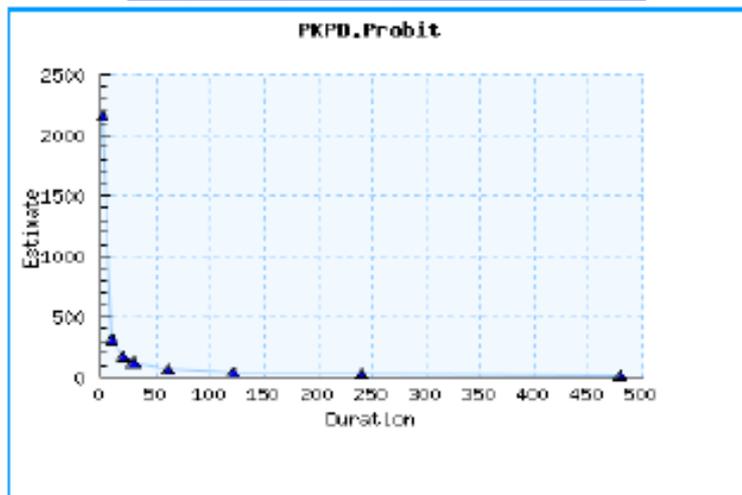
Reference concentrations LC5%and their 95% confidence intervals

	estimate	average	95% Confidence Interval
1	133.232	21800	[8.77,868]
10	18.833	16	[0.532,41.5]
20	10.4605	9.43	[0.205,24.3]
30	7.40482	7.44	[0.117,19.3]
60	4.10896	5.16	[0.0437,14.3]
120	2.28008	3.89	[0.0145,11.2]
240	1.26523	2.88	[0.00488,8.97]
480	0.702079	1.88	[0.00134,7.3]

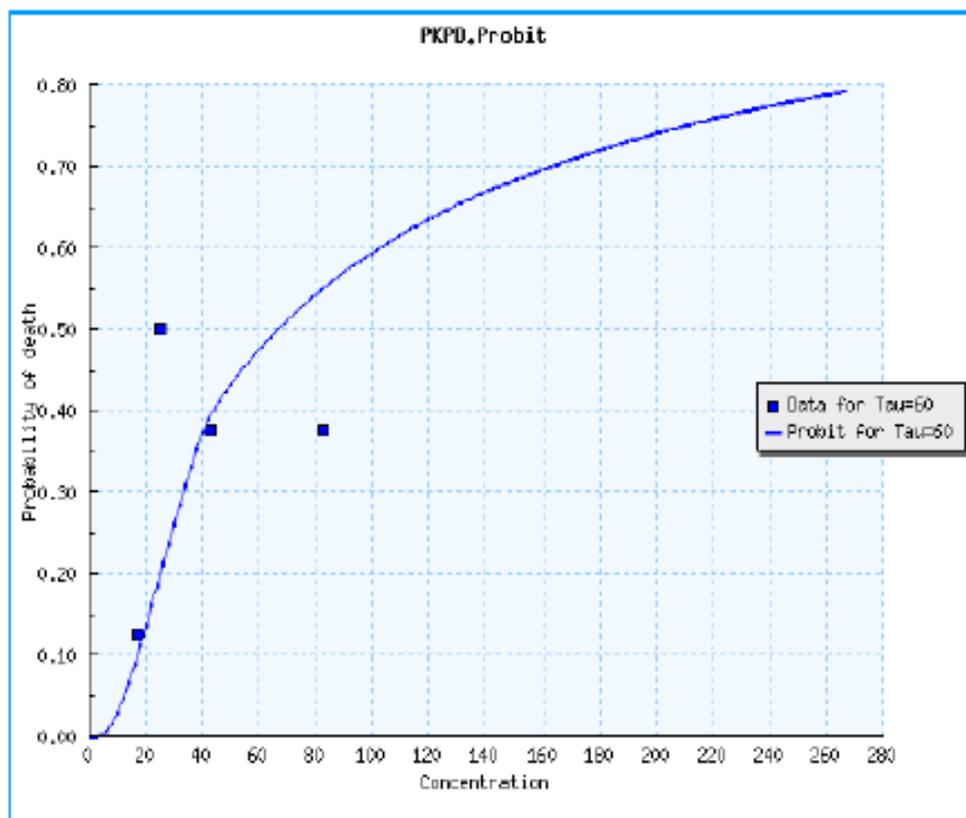


Reference concentrations LC50% and their 95% confidence intervals

	estimate	average	95% Confidence Interval
1	2165.76	6.94e+08	[153,186000]
10	306.141	16700	[74.5,3130]
20	169.879	965	[57.3,898]
30	120.369	268	[47.7,473]
60	66.7935	82.4	[31.4,183]
120	37.064	47.1	[14.5,98.8]
240	20.567	30.9	[5.22,65]
480	11.4127	21.2	[1.6,47.2]



IV. Estimated probability of death for min exposure



Annexe C

Etudes de sensibilisation par inhalation au TDI chez l'homme et les rongeurs

◆ Butcher *et al.* (1982)

Un travailleur de 32 ans a été soumis à une évaluation fonctionnelle respiratoire suite à des expositions contrôlées au TDI pendant 15 minutes. Sans antécédent d'allergie, 6 mois après sa prise de fonction, il a commencé à présenter des signes cliniques respiratoires. Des tests fonctionnels et des tests de provocation au "radish" ont été pratiqués pour des expositions à 0,005, 0,01 et 0,02 ppm de TDI.

Les tests réalisés montrent une réaction fortement positive pour le test de sensibilisation cutanée, une diminution de 26 à 76% du FEV corrélée à la concentration d'exposition. De plus, la stimulation du sujet au "radish" provoque une bronchoconstriction intense immédiate d'intensité maximale 5 minutes après provocation.

Le suivi de ce travailleur au cours des 3 années suivantes montre une dégradation progressive des fonctions pulmonaires.

◆ Stevens et Palmer (1970) - cotation 2

Des cobayes ont été exposés à des concentrations de 0,1 à 5 ppm de TDI pendant 3 périodes d'environ 6 heures. Trois semaines après ces expositions, les animaux ont été à nouveau exposés à 0,02 ppm. Pour chaque exposition, les fonctions respiratoires ont été évaluées par pléthysmographie. Une exposition de 6 heures à 0,01 ppm ne modifie pas la fréquence respiratoire. A 0,18 ppm, une diminution de 50 % de la fréquence respiratoire est observée. A 0,5 ppm, la respiration est profondément affectée (jusqu'à 65 % de réduction). Pour les animaux exposés 3x6 heures à 2 à 5 ppm de TDI, la ré-exposition à une faible concentration (0,02 ppm) entraîne une diminution de 40 % de la fréquence respiratoire. Des tests de sensibilisation effectués chez ces animaux ont montré des réactions positives. Aucune sensibilisation n'est observée à la concentration de 0,5 ppm.

◆ Karol *et al.* (1980) - cotation 2

Des cobayes femelles (4/lot) ont été exposés 3 heures par jour pendant 5 jours à 0,25 ppm de TDI. Lors des expositions, une diminution de la fréquence respiratoire est observée résultant d'un temps de pause au cours de la phase expiratoire. De plus, les sérums de ces animaux ont été analysés sans mise en évidence d'une production d'anticorps au TDI. Dix jours après l'exposition, les animaux ont été ré-exposés à 0,02 ppm de TDI pendant 30 minutes. Le suivi pléthysmographique pendant 4 heures après l'exposition n'a pas révélé de modifications fonctionnelles respiratoires en faveur d'une hypersensibilité pulmonaire.

◆ Karol (1982) - cotation 2

Des cobayes femelles (4/lot) ont été exposés 3 heures par jour pendant 5 jours à de 0,12 à 10 ppm de TDI. D'autres cobayes ont également été exposés 3 heures/jour pendant 2 jours à 1,6 ppm. Trois semaines après la première exposition, une recherche d'anticorps anti-TDI sérique a été effectuée. Une production d'anticorps est observée à partir d'une concentration de 0,36 ppm, et d'intensité proportionnelle à la concentration d'exposition. Des tests de provocation bronchique ont montré une hypersensibilité pulmonaire pour les concentrations supérieures à 0,36 ppm. Néanmoins, pour les concentrations supérieures à 2 ppm, les réactions d'hypersensibilité au TDI apparaissent d'intensité moindre et apparemment corrélées à l'action pneumotoxique du TDI.

De plus, des tests de sensibilisation cutanée ont été réalisés. Des réactions positives sont observées pour des concentrations de 0,12 à 7,6 ppm avec apparition d'un érythème 6 à 10 heures après contact d'intensité croissante sur 24 heures.

Enfin, pour les animaux exposés uniquement pendant 2 jours, des titres en anticorps anti-TDI significativement plus faibles ont été mesurés.

◆ Wong *et al.* (1985) - cotation 1

Des cobayes femelles (4/lot) ont été exposés 3 heures par jour pendant 5 jours à de 1,4 ppm de TDI afin d'induire une bronchite d'origine chimique. Suite à ces expositions, des tests de stimulation au dioxyde de carbone ont été pratiqués. Une diminution de la réponse ventilatoire au CO₂ a été observée. De plus, une augmentation du taux respiratoire de 40% est observée pendant les deux semaines suivantes avec un retour à la normal 4 semaines à l'exposition. Trois semaines après l'exposition, des anticorps anti-TDI ont été détectés dans les sérums des animaux.

A l'autopsie, 50 jours après l'exposition, une hyperplasie du tissu lymphoïde périphérique a été observée ainsi qu'une hyperplasie modérée au niveau bronchique. Chez un animal, une inflammation interstitielle multifocale a également été enregistrée.

Fin du rapport envoyé au client. Ce qui suit est destiné au dossier maître.

