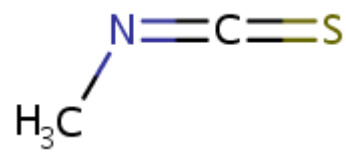


Seuils de Toxicité aiguë

ISOTHIOCYANATE DE METHYLE

N° CAS : 556-61-6



PRÉAMBULE

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

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

TABLE DES MATIERES

RESUME.....	4
1. INTRODUCTION	7
2. VALEURS OFFICIELLES EXISTANTES	9
3. DONNEES DE TOXICITE CHEZ L’HOMME	11
3.1 Données épidémiocliniques	11
3.2 Données expérimentales chez les Volontaires Sains	12
4. DONNEES DE TOXICITE CHEZ L’ANIMAL	13
4.1 Étude des effets létaux	13
4.2 Étude des effets non létaux	16
5. ANALYSE DES DONNEES DE TOXICITE	16
5.1 Analyse des données de mortalité	16
5.2 Analyse des effets non létaux.....	18
6. REVUE DES RESULTATS	18
6.1 Extrapolation des données expérimentales de l'animal à l'homme	18
6.2 Seuils d'effets létaux chez l'homme	18
6.3 Seuils des effets irréversibles	19
6.4 Seuils des effets réversibles	20
6.5 Seuil de perception	21
7. CONCLUSION	22
8. REFERENCES	24
ANNEXES	26

RESUME

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

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

Dans ce contexte, le groupe d'experts propose des **seuils des effets létaux significatifs (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 l'isothiocyanate de méthyle (MITC).

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

◆ Seuils d'effets létaux

TEMPS (min)	SELS	
	ppm	mg/m ³
1	870	2601
10	404	1208
20	321	960
30	280	837
60	222	664
120	176	526
240	140	419
480	70	209

TEMPS (min)	SPEL	
	ppm	mg/m ³
1	789	2359
10	366	1094
20	291	870
30	254	759
60	202	604
120	160	478
240	127	380
480	64	191

◆ **Seuils d'effets irréversibles**

TEMPS (min)	SEI _c	
	ppm	mg/m ³
1	88	262
10	41	122
20	32	97
30	28	84
60	22	67
120	18	53
240	14	42
480	7	21

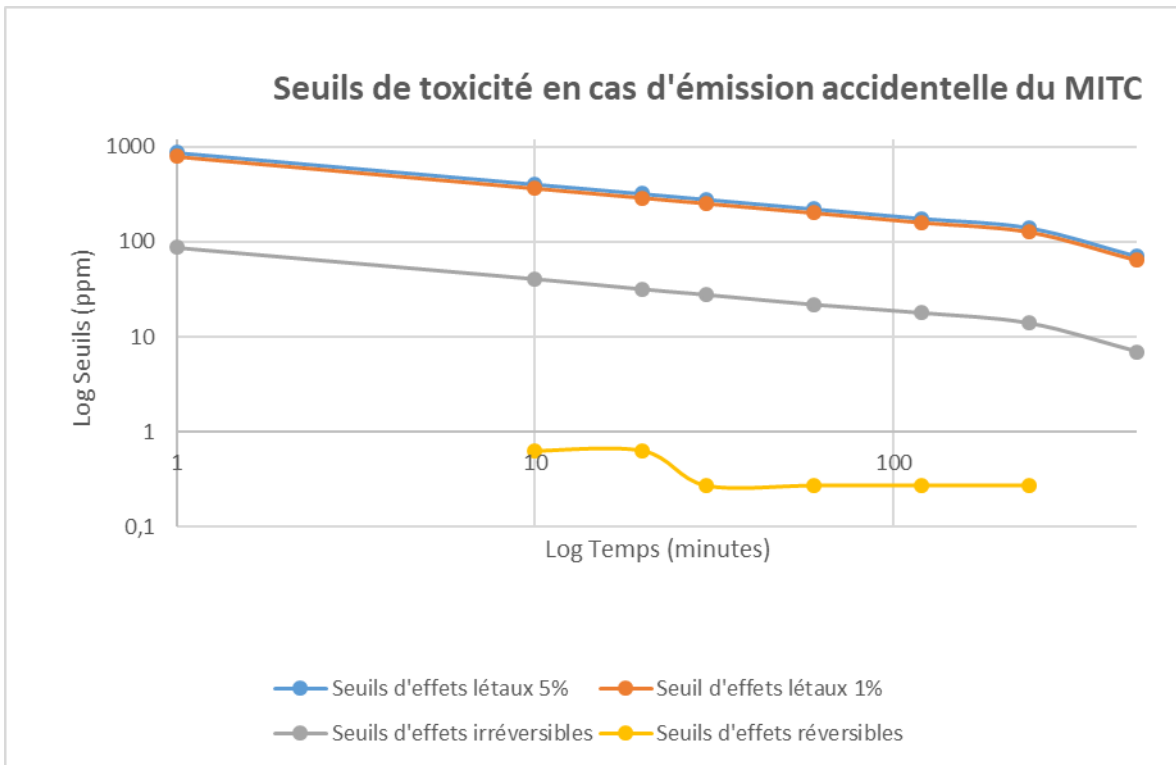
◆ **Seuils d'effets réversibles**

TEMPS (min)	SER	
	ppm	mg/m ³
1	-	-
10	0,63	1,89
20	0,63	1,89
30	0,27	0,81
60	0,27	0,81
120	0,27	0,81
240	0,27	0,81
480	-	-

◆ **Seuil de perception**

Le MITC est un solide cristallin incolore. Le seuil de perception a été observé entre 0,2 et 8 ppm, avec une moyenne géométrique de 1,7 ppm.

Graphique récapitulatif des seuils de toxicité aiguë



1. INTRODUCTION

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

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

Trois types d'effets toxiques ont été définis :

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

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

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

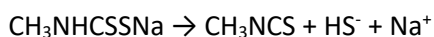
NB : *Au sein de la population exposée, les sujets "hypersensibles" ne sont pas considérés (par exemple, les insuffisants respiratoires).*

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

Les principales caractéristiques physico-chimiques du MITC sont rassemblées dans le tableau ci-dessous :

Paramètre	Valeur/description	Référence
Nom chimique	Isothiocyanate de méthyle	
Synonymes	Methyl isothiocyanate Isothiocyanatomethane Methyl mustard oil	AEGL (2013)
Numéro CAS	556-61-6	
Numéro EINECS	209-132-5	
Formule chimique	C2H3NS	
État physique (température ambiante)	solide	ECHA
Concentration de vapeur saturante à 20 °C ¹	90 g/m ³	Calculée
Poids moléculaire	73,12 g/mol	Calculé
Température d'ébullition (à 1013 hPa)	119 °C	ECHA
Température de fusion	39°C	ECHA
Pression de vapeur (à 20°C)	3000 Pa	ECHA
Densité vapeur (air=1)	1,02	ECHA
Solubilité (eau) à 20 °C	7,94 g/l	ECHA
Limite d'explosivité	Non pertinent car non explosif	ECHA
Conversion	1 ppm = 2,99 mg/m ³ 1 mg/m ³ = 0,33 ppm	Calculée

Le MITC est utilisé principalement comme fumigant (AEGL 2013). C'est le produit de décomposition du métam sodium, un pesticide qui était couramment utilisé en France avant 2019. Le métam s'hydrolyse dans le sol en MITC (substance active) et sulfure d'hydrogène.



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

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

avec P (pression de vapeur) en Pa

MM (masse molaire) en g/mol

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

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

Cette hydrolyse induit aussi la formation de méthylamine et disulfure de carbone en moindre quantité.

2. VALEURS OFFICIELLES EXISTANTES

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

Le comité **A.E.G.L.s** (Acute Exposure Guideline Levels) a établi en 2013 des valeurs A.E.G.L.s pour le MITC.

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

- ✓ **A.E.G.L 1:** concentration d'une substance chimique dans l'air (exprimée en ppm ou mg/m³) au-dessus de laquelle la population générale, individus sensibles inclus, pourrait présenter des signes d'inconfort notable, d'irritation ou tout autre signe non-sensoriel et asymptomatique. Ces effets sont transitoires, non-invalidants et réversibles après cessation de l'exposition.
- ✓ **A.E.G.L 2:** concentration d'une substance chimique dans l'air (exprimée en ppm ou mg/m³) au-dessus de laquelle des effets irréversibles, des effets nocifs sévères ou des effets délétères pourraient être observés au sein de la population générale, individus sensibles inclus.
- ✓ **A.E.G.L 3:** concentration d'une substance chimique dans l'air (exprimée en ppm ou mg/m³) au-dessus de laquelle des effets potentiellement mortels ou des décès pourraient survenir au sein de la population générale, individus sensibles inclus.

Les valeurs A.E.G.L.s finalisées (2013) pour le MITC sont les suivantes :

Durée (min)	10	30	60	240	480
A.E.G.L.-1 (ppm)	0,27	0,27	0,27	0,27	0,27
A.E.G.L.-2 (ppm)	21	21	17	10	5,3
A.E.G.L.-3 (ppm)	63	63	50	31	16

Liste des classifications du methyl isothiocyanate (MITC) d'après le RÈGLEMENT (CE) No 1272/2008 :

- Classements harmonisés (index n° 615-002-00-2)²

Acute tox 3* (H301): Toxique en cas d'ingestion

Acute tox 3* (H331): Toxique par inhalation

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

Skin Sens. 1 (H317): Peut provoquer une allergie cutanée

Aquatic acute (H400): Très toxique pour les organismes aquatiques

Aquatic chronic (H410): Très toxique pour les organismes aquatiques, entraîne des effets néfastes à long terme

*classification minimale

² Au 10 février 2020

3. DONNEES DE TOXICITE CHEZ L'HOMME

Les données épidémiologiques rapportent que l'irritation des voies respiratoires et des yeux sont courantes chez les individus exposés au MITC. Les symptômes associés sont les démangeaisons et les brûlures des yeux, les éruptions cutanées, les nausées, la gorge irritée, la salivation et la toux (EPA 2006).

La mort résulte d'une congestion pulmonaire aiguë et d'une hémorragie (AEGL 2013).

3.1 DONNEES EPIDEMIOCLINIQUES

- Cone et col. (1994):

Les auteurs ont évalué l'incidence des troubles respiratoires persistants chez des personnes ayant été exposés à un mélange de produits de dégradation du métam sodium, incluant le MITC, suite au déraillement d'un train et au déversement de métam sodium dans la rivière Sacramento (Californie) en 1991. Cent quatre-dix-sept personnes ont été examinées, il s'agit d'adultes travaillant ou habitant proche du lieu de l'accident. Vingt personnes ont été identifiées comme présentant un asthme consécutif à une irritation persistante, et dix autres personnes ont présenté une exacerbation persistante de leur asthme préexistant.

- O'Malley et col. (2004):

Les auteurs ont étudié l'impact de la pulvérisation de métam sodium dans un champ de pommes de terre sur la santé de 173 personnes résidant à proximité du champ (exposition par inhalation). Les concentrations en MITC sont estimées entre 0,5 et 1 ppm (moyenne pondérée sur une heure). Les pics de concentrations à 1 et 3 minutes sont estimés à 4 et 7 ppm respectivement. Parmi les personnes résidant à proximité du champ ($\leq 0,5$ miles³), les symptômes suivants sont observés pendant la pulvérisation du pesticide: irritation des yeux et des voies respiratoires hautes, maux de tête, nausées, diarrhées, douleurs abdominales et malaises. La fréquence des signes cliniques diminue avec la distance entre le champ et les habitations.

- Bretaudeau Deguigne et col. (2011):

Les auteurs décrivent une série de 106 cas cliniques de personnes exposées au métam sodium (centre de toxicovigilance d'Angers, 1992-2009). La majorité de ces cas (96) sont consécutifs à une exposition par inhalation. Les symptômes couramment observés et attribués au MITC sont l'irritation des yeux (76/96) et des voies respiratoires (gorge, nez ; 65/96).

³ Correspondant à 800 m

3.2 DONNEES EXPERIMENTALES CHEZ LES VOLONTAIRES SAINS

- Russell et col. (1996):

Dans le but de déterminer un seuil olfactif, 33 volontaires en bonne santé (16 hommes, 17 femmes) d'une moyenne d'âge de 25 ans (18-34 ans) ont été exposés au MITC (vapeurs) ainsi qu'à 3 substances de référence (pyridine, acide acétique, alcool de butyle). L'étude est réalisée en double aveugle, c'est-à-dire que ni les volontaires ni les opérateurs ne savent à quelle substance est exposé le volontaire. Chaque volontaire teste toutes les substances ; plusieurs concentrations sont utilisées afin que le seuil de perception soit bien identifié pour chacune des substances. Il y avait une période de repos de 30 secondes entre les expositions. Le seuil olfactif du MITC se situe entre 0,2 et 8 ppm, avec une moyenne géométrique à 1,7 ppm.

En parallèle, 70 volontaires sains (38 hommes, 32 femmes) d'une moyenne d'âge de 32 ans (18-67 ans) ont été exposés à l'air, au MITC et/ou à l'acide acétique dans le but de déterminer un seuil d'irritation oculaire du MITC. Entre 9 et 16 sujets ont été examinés pour chaque combinaison concentration/ durée d'exposition. Tous les essais sont réalisés en double aveugle.

Les résultats relatifs au MITC pour l'irritation oculaire sont résumés dans le tableau ci-dessous :

Durée d'exposition	NOEL ⁴ (ppm)	LOEL ⁵ (ppm)
1 min	3,3*	
4-14 min	0,60	1,9
1h-4h	0,22	0,8
8h	0,22*	

* concentration maximale utilisée pour la durée d'exposition indiquée

Tous les effets observés sont complètement réversibles, 20 minutes après l'arrêt de l'exposition pour la plus forte concentration testée.

⁴ No-observed-effect level: concentration à laquelle aucun effet n'est observé (ici : irritation oculaire)

⁵ Lowest-observed-effect level: la plus faible concentration à laquelle un effet est observé (ici : irritation oculaire)

4. DONNEES DE TOXICITE CHEZ L'ANIMAL

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

4.1 ÉTUDE DES EFFETS LETAUX

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

4.1.1 CHEZ LES RONGEURS : RAT, SOURIS ET COBAYES

- **Jackson et col. (1981). Cotation 2** (Étude comparable à la ligne directrice OCDE 403, BPL, suffisamment renseignée, résumé détaillé issu du dossier d'enregistrement REACH) :
 - ✓ **Espèce étudiée** : Sprague-Dawley rats
 - ✓ **Conditions expérimentales** : Les animaux ont été exposés corps entier aux vapeurs de MITC.
 - ✓ **Nombre d'animaux par cage** : non précisé
 - ✓ **Concentrations d'exposition**: 0,282, 0,496, 0,540, 0,628, 0,786 et 1,64 mg/l (contrôles et méthode analytiques non précisés)
 - ✓ **Temps d'exposition** : 4h
 - ✓ **Durée d'observation**: non précisé
 - ✓ **Nombre d'animaux par concentration** : 5 mâles et 5 femelles
 - ✓ **Résultats**: CL50 (4h) = 0,54 mg/l

La mortalité apparaît dans les trois jours suivant l'exposition. Une relation dose/réponse (mortalité) est clairement observée. Les résultats sont présentés dans le tableau ci-dessous :

Concentration en mg/l	Concentration en ppm	Mortalité			Signes cliniques
		mâles	femelles	combiné	
0,282	94	0/5	0/5	0/10	Fermeture des yeux, lacrimation, vasodilatation périphérique, salivation, prostration. Pas d'anomalie observée à l'autopsie.
0,496	166	1/5	1/5	2/10	Fermeture des yeux, lacrimation, vasodilatation périphérique, salivation, prostration, opacité cornéenne, congestion, œdème, bronchiolite, pneumonie interstitielle, hémorragie intra-alvéolaire des poumons, augmentation du poids des poumons, nécrose hépatique
0,540	181	3/5	3/5	6/10	
0,628	210	5/5	5/5	10/10	
0,786	263	5/5	5/5	10/10	
1,640	548	5/5	5/5	10/10	

- **Clark et Jackson (1977)⁶. Cotation 2** (Étude comparable à la ligne directrice OCDE 403, suffisamment renseignée) :
 - ✓ **Espèce étudiée** : Sprague-Dawley rats
 - ✓ **Conditions expérimentales** : Les animaux ont été exposés corps entier aux vapeurs de MITC. La concentration en MITC est analysée par chromatographie gazeuse (GC/FID) trois fois pendant l'exposition.
 - ✓ **Nombre d'animaux par cage** : 5
 - ✓ **Concentrations d'exposition**: 200-1037 ppm de MITC (0,6 – 3,1 mg/l)
 - ✓ **Temps d'exposition** : 1h
 - ✓ **Durée d'observation**: 14 jours
 - ✓ **Nombre d'animaux par concentration** : 5 mâles et 5 femelles
 - ✓ **Résultats**: CL50 (1h) = 1,9 mg/l (635 ppm)

⁶ Le groupe d'expert a eu accès au rapport d'étude.

Les résultats de mortalité sont présentés dans le tableau ci-dessous :

Concentration (mg/l)	Concentration (ppm)	Mortalité
0	0	0/10
0,6	201	0/10
1,5	502	3/10
2,2	736	4/10
2,5	836	5/10
3,1	1037	10/10

Après 5 minutes d'exposition, tous les animaux présentent des signes d'hyperactivité. Pendant l'exposition, d'autres signes cliniques sont mis en évidence : irritation oculaire, dyspnée et hypoactivité. L'autopsie des animaux morts révèle une congestion et une hémorragie pulmonaires.

- **Nihon Schering (1990). Cotation 4** (Revue indiquant le résultat de l'étude sans précision) :
 - ✓ **Espèce étudiée** : Rats, mâle et femelles
 - ✓ **Conditions expérimentales** : Les animaux ont été exposés « corps entier » à des vapeurs contenant 40% de MITC.
 - ✓ **Concentrations d'exposition**: non précisées
 - ✓ **Temps d'exposition** : 4h
 - ✓ **Durée d'observation**: non précisée
 - ✓ **Nombre d'animaux par concentration** : non précisé
 - ✓ **Résultats**: CL50 (4h) = 1,5 mg/l

4.1.2 CHEZ LE LAPIN

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

4.1.3 CHEZ LE CHIEN

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

4.1.4 CHEZ LES PRIMATES NON HUMAINS

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

4.2 ÉTUDE DES EFFETS NON LÉTAUX

Dans l'étude des effets létaux de Jackson (1981), la concentration non-létale de 0,282 mg/l cause une fermeture des yeux, une larmimation, une vasodilatation périphérique, une salivation et une prostration des rats exposés.

Dans l'étude de Clark (1977), la concentration non-létale de 0,6 mg/l induit une irritation oculaire, une dyspnée et une hypoactivité chez les rats exposés.

5. ANALYSE DES DONNEES DE TOXICITE

5.1 ANALYSE DES DONNEES DE MORTALITE

5.1.1 ÉTUDES QUALITATIVES

Deux études répondant à des critères de qualité pertinents correspondant aux conditions d'exposition accidentelle ont été retenues. Il s'agit des études de Clark (1977) et de Jackson (1981) réalisées chez le rat par inhalation. Cinq et six concentrations de MITC ont été utilisées pour un temps d'exposition unique de 1 et 4 heures respectivement dans les études de 1977 et 1981.

5.1.2 ANALYSE QUANTITATIVE

Cette analyse quantitative a été effectuée à partir de l'étude retenue en § 5.1.1.

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Le calcul des CL50, CL05 et CL01 en fonction du temps d'exposition, est basé sur l'estimation des paramètres de régression (m , μ et σ) ainsi obtenus par une analyse bayésienne. Les intervalles de confiance sont déterminés sous l'hypothèse d'une fonction de vraisemblance binomiale [FINNEY (1971)]. L'annexe 2 donne les résultats obtenus par le logiciel standard-probit.

Nous pouvons alors écrire :

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

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

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

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

L'équation probit établie pour l'étude de Jackson (1981) est la suivante : $Y = 7,246$

$$\ln(\text{concentration}) - 37,449$$

L'équation probit établie pour l'étude de Clark (1977) est la suivante :

$$Y = 2,16 \ln(\text{concentration}) - 14,16$$

Y est une fonction de l'équation probit.

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

5.2 ANALYSE DES EFFETS NON LETAUX

5.2.1 SYNTHÈSE DES EFFETS NON LETAUX CHEZ L'HOMME

D'après l'étude sur des volontaires sains (Russell 1996), le seuil olfactif du MITC est entre 0,2 et 8 ppm. Aucun signe d'irritation oculaire n'a été mis en évidence chez des volontaires sains exposés à 3,3 ppm pendant 1 minute, 0,6 ppm pendant 14 minutes ou 0,22-0,23 ppm pendant 4 ou 8h.

5.2.2 SYNTHÈSE DES EFFETS NON LETAUX CHEZ L'ANIMAL

Dans les études de toxicité aiguë évaluant la mortalité chez le rat, deux concentrations n'induisant pas de mortalité ont été mises en évidence : 0,6 mg/l pour 1h d'exposition (Clark 1977) et 0,282 mg/l pour 4h d'exposition (Jackson 1981). Ces concentrations induisent une irritation locale au niveau des yeux et des voies respiratoires.

6. REVUE DES RESULTATS

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

Les effets cliniques observés chez l'homme et chez l'animal (rat) montrent le même type de réactions locales au niveau des yeux et/ou des voies respiratoires. De ce fait, aucun facteur de sécurité inter-espèce n'est retenu pour tenir compte de cette toxicité locale.

6.2 SEUILS D'EFFETS LETAUX CHEZ L'HOMME

Les concentrations létales CL01 et CL05 obtenues à partir des études de Clark (1977) et Jackson (1981) sont présentées dans le tableau ci-dessous :

Temps (minutes)	CL01 (ppm)		CL05 (ppm)	
	Clark (1977)	Jackson (1981)	Clark (1977)	Jackson (1981)
1	936	789	1284	870
10	434	366	596	404
20	345	291	473	321
30	301	254	413	280
60	239	202	328	222
120	120	160	164	176
240	60	127	82	140
480	30	64	41	70

L'étude retenue pour calculer les seuils d'effets létaux est celle de Jackson (1981) puisque les intervalles de confiance des concentrations létales sont plus petits que les intervalles de confiances obtenus avec l'étude de Clark (1977) (voir les annexes 3 et 4).

Au vu de la conclusion établie en § 6.1, il n'est pas nécessaire d'utiliser un facteur de sécurité inter-espèce lors de l'extrapolation des données du rat à l'homme pour les effets locaux. Aucun facteur de sécurité intra-espèce n'est appliqué comme indiqué dans la méthodologie ACUTEX. Au total, aucun facteur d'incertitude n'a été appliqué pour dériver les seuils des effets létaux.

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

TEMPS (min)	SELS	
	ppm	mg/m ³
1	870	2601
10	404	1208
20	321	960
30	280	837
60	222	664
120	176	526
240	140	419
480	70	209

TEMPS (min)	SPEL	
	ppm	mg/m ³
1	789	2359
10	366	1094
20	291	870
30	254	759
60	202	604
120	160	478
240	127	380
480	64	191

6.3 SEUILS DES EFFETS IRREVERSIBLES

Les effets irréversibles liés aux propriétés corrosives du MITC ont été mis en évidence dans l'étude de toxicité aiguë par inhalation chez le rat après 4h d'exposition (Jackson 1981). En effet, à partir de la concentration de 0,496 mg/l (166 ppm), une opacité cornéenne est observée chez les animaux exposés. Mais cette concentration induit également 20% de mortalité.

En absence d'étude clé mettant en évidence des effets irréversibles à des concentrations non létales, il est proposé d'appliquer la méthodologie Française (INERIS, 2007) :

$SEI_c^7 = CL01 / (3 \times \text{facteur d'incertitude global})$.

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

$$SEI_c \text{ (MITC)} = CL01 / (3 \times 3) = CL01 / 9$$

Il est donc proposé de retenir les seuils des effets irréversibles suivants en cas d'émission accidentelle de MITC :

TEMPS (min)	SEI _c	
	ppm	mg/m ³
1	88	262
10	41	122
20	32	97
30	28	84
60	22	67
120	18	53
240	14	42
480	7	21

6.4 SEUILS DES EFFETS REVERSIBLES

L'étude retenue pour calculer les seuils des effets réversibles est celle de Russell (1996) réalisée chez l'homme. Dans cette étude, l'effet critique est l'irritation oculaire. Les valeurs de LOEL sont utilisées pour déterminer les seuils des effets réversibles : 1,9 ppm à 4-14 minutes, et 0,8 ppm à 60-240 minutes.

Un facteur intra-espèce de 3 a été retenu pour prendre en compte la sensibilité de tous les individus dans la population ; le panel d'individus étudiés dans l'étude étant considéré comme non représentatif de la population générale.

⁷ SEI_c : valeur seuil déterminée à partir d'une méthode calculatoire

Il est donc proposé de retenir les seuils des effets réversibles suivants en cas d'émission accidentelle de MITC :

TEMPS (min)	S.E.R.	
	ppm	mg/m ³
1	-	-
10	0,63*	1,89
20	0,63	1,89
30	0,27 #	0,81
60	0,27	0,81
120	0,27	0,81
240	0,27	0,81
480	-	-

* Valeur extrapolée à partir de la LOEL obtenue à 4-14 minutes (1,9 ppm)

Valeur extrapolée à partir de la LOEL obtenue à 60-240 minutes (0,8 ppm)

6.5 SEUIL DE PERCEPTION

Comme détaillé en § 3.2, l'étude sur volontaires sains (Russell 1996) a permis de déterminer le seuil de perception du MITC entre 0,2 et 8 ppm, avec une moyenne géométrique de 1,7 ppm.

7. CONCLUSION

- Seuils d'effets létaux

TEMPS (min)	SELS	
	ppm	mg/m ³
1	870	2601
10	404	1208
20	321	960
30	280	837
60	222	664
120	176	526
240	140	419
480	70	209

TEMPS (min)	SPEL	
	ppm	mg/m ³
1	789	2359
10	366	1094
20	291	870
30	254	759
60	202	604
120	160	478
240	127	380
480	64	191
240	42	127
480	21	64

- Seuils d'effets irréversibles

TEMPS (min)	SEI _c	
	ppm	mg/m ³
1	88	262
10	41	122
20	32	97
30	28	84
60	22	67
120	18	53
240	14	42
480	7	21

- **Seuils d'effets réversibles**

TEMPS (min)	SER	
	ppm	mg/m ³
1	-	-
10	0,63	1,89
20	0,63	1,89
30	0,27	0,81
60	0,27	0,81
120	0,27	0,81
240	0,27	0,81
480	-	-

- **Seuil de perception**

Le MITC est un solide cristallin incolore. Le seuil de perception a été observé entre 0,2 et 8 ppm, avec une moyenne géométrique de 1,7 ppm.

8. REFERENCES

- AEGL (2013) National Research Council. Acute Exposure Guideline Levels for Selected Airborne Chemicals: Volume 15. Washington, DC: The National Academies Press
<https://www.epa.gov/aegl/methyl-isothiocyanate-results-aegl-program>
- Bretaudeau Deguigne M, Lagarce L, Boels D, Harry P. (2011) Metam sodium intoxication: the specific role of degradation products--methyl isothiocyanate and carbon disulphide-- as a function of exposure. *Clin Toxicol (Phila)*. Jun;49(5):416-22
- Clark GC and Jackson GC. (1977) Methylisothiocyanate: Acute Inhalation Toxicity, 1 Hour LC50 in Rats. SHG 132/77372. Huntingdon Research Centre, UK. Schering. Report T6.
- Cone JE, Wugofski L, Balmes JR, Das R, Bowler R, Alexeeff G and Shusterman D. (1994) Persistent respiratory health effects after a metam sodium pesticide spill. *Chest* 106(2):500-508
- ECHA. REACH registration dossier n° 01-2119552482-40-0000 (consulté le 10/02/2020) [<https://echa.europa.eu/fr/registration-dossier/-/registered-dossier/11490/1>].
- EPA (2006) Memorandum. Human studies review board: Weight of evidence discussion for methyl isothiocyanate. https://archive.epa.gov/hsrb/web/pdf/7-mitc-weight_of_evidence-2.pdf
- INERIS (2007) Méthodologie de détermination des valeurs seuils de toxicité aiguë françaises en cas d'émission accidentelle de substances chimiques dans l'atmosphère. Rapport d'étude 19/12/2007 N°DRC-07-82347-07520A.
- Jackson G; Clark G; Prentice D. (1981) Methyl Isothiocyanate: Acute Inhalation Toxicity in Rats_4 Hour Exposure: Lab Project Number: 81/082: 378/801109. Unpublished study prepared by Huntingdon Research Center. 115 p. [cité dans EPA (2006) et AEGL (2013)]. Résumé détaillé disponible sur le site de l'ECHA : <https://echa.europa.eu/fr/registration-dossier/-/registered-dossier/11490/7/3/3/?documentUUID=75f455c5-112c-478b-84ad-cf46512f0aad>
- Klimisch HJ, Andreae M, Tillmann U. 1997. A systematic approach for evaluating the quality of experimental toxicological and ecotoxicological data. *Regulat Toxicol Pharmacol* 25:1-5.
- Nihon Schering (1990) Summary of toxicity data on methyl isothiocyanate (MITC). *J. Pesticide Sci.* 15, 297-304.
- O'Malley M, Barry T, Verder-Carlos M, and Rubin A. (2004) Modeling of methyl isothiocyanate air concentrations associated with community illnesses following a metam sodium sprinkler application. *Am. J. Ind. Med.* 46(1):1-15.

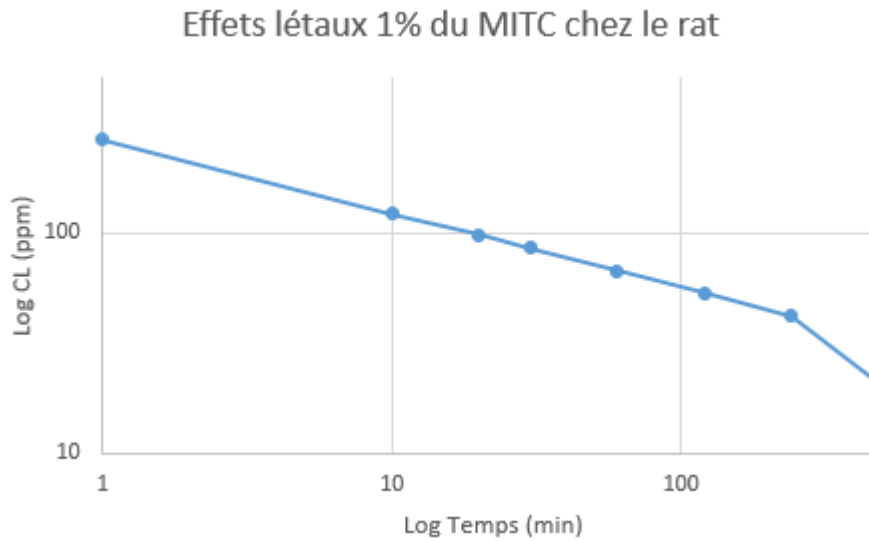
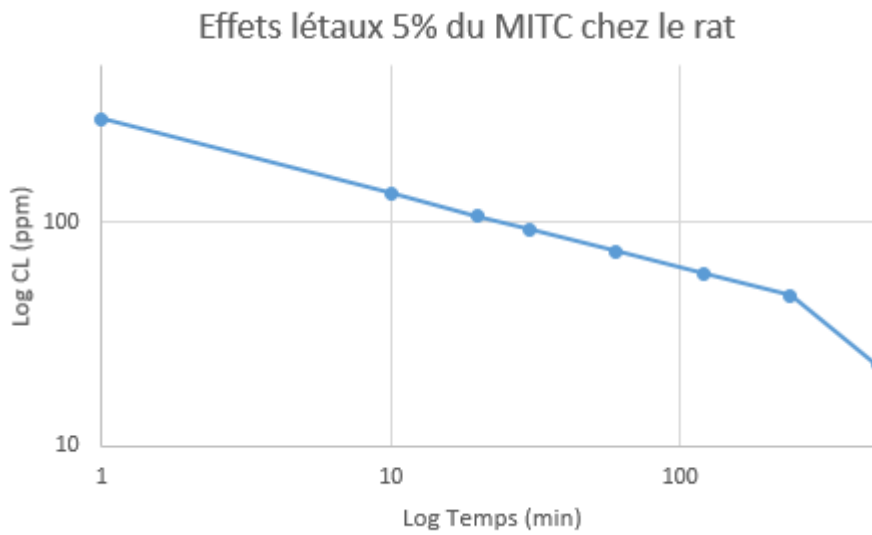
- Russell M; Rush T. (1996) Methyl Isothiocyanate: Determination of Human Olfactory Detection Threshold and Human No Observable Effect Level for Eye Irritation: Lab Project Number: MITC_UCD_1A_1993: MITC_UCD_1B_1994: RR 96_049B. Unpublished study prepared by University of California and Western Research Center (Zeneca). 136 p. (cité dans AEGL 2013)

ANNEXES

Repère	Désignation	Nombre de pages
Annexe 1	Seuils des effets létaux chez le rat déterminés par le modèle Probit standard pour le MITC (étude de Jackson 1981)	1
Annexe 2	Seuils des effets létaux chez le rat déterminés par le modèle Probit standard pour le MITC (étude de Clark 1977)	1
Annexe 3	Résultats obtenus en sortie du logiciel Probit standard (étude de Jackson 1981)	2
Annexe 4	Résultats obtenus en sortie du logiciel Probit standard (étude de Clark 1977)	2
Annexe 5	Critères pour la cotation de Klimisch (1997)	1

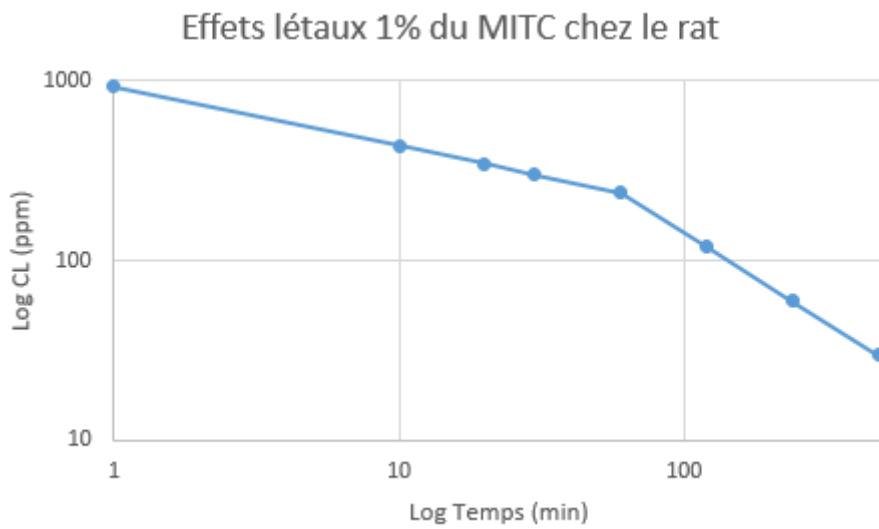
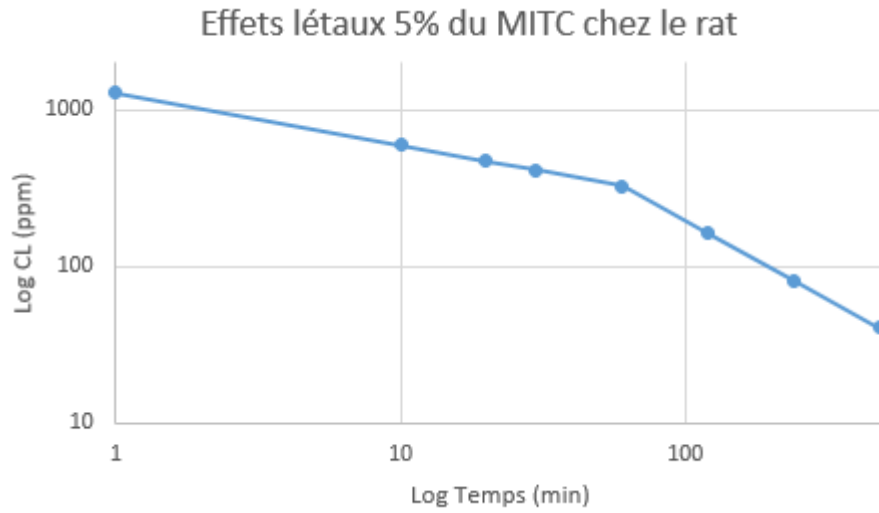
Annexe 1

Seuils des effets létaux chez le rat déterminés par le modèle Probit standard pour le MITC
(étude de Jackson 1981)



Annexe 2

Seuils des effets létaux chez le rat déterminés par le modèle Probit standard pour le MITC
(étude de Clark 1977)



Annexe 3

Résultats obtenus en sortie du logiciel Probit standard (Jackson 1981)

Simulations output

Binary regression with the single tau standard probit model

1/ The data

Substance : substance 8

Species : 1

Study reference : 1

Number of groups : 6

Concentration	Time	N_obs	N_incid
94	240	10	0
167	240	10	2
180	240	10	6
209	240	10	10
262	240	10	10
547	240	10	10

2/ Model parameter estimates and their confidence intervals

Model parameter estimates

	Estimate*	95% Confidence Interval
mu	5.168	[5,5.24]
sigma	0.138	[0.112,0.449]

* The estimate is obtained from maximum posterior vector.

Effective toxic dose is approximately :

$$7.246 \ln(C) - 37.449$$

3/ Reference concentrations and their 95% confidence intervals

Reference concentrations LC1% and their 95% confidence intervals

Time	estimate	95% Confidence Interval
240	127.459	[56.1,137]

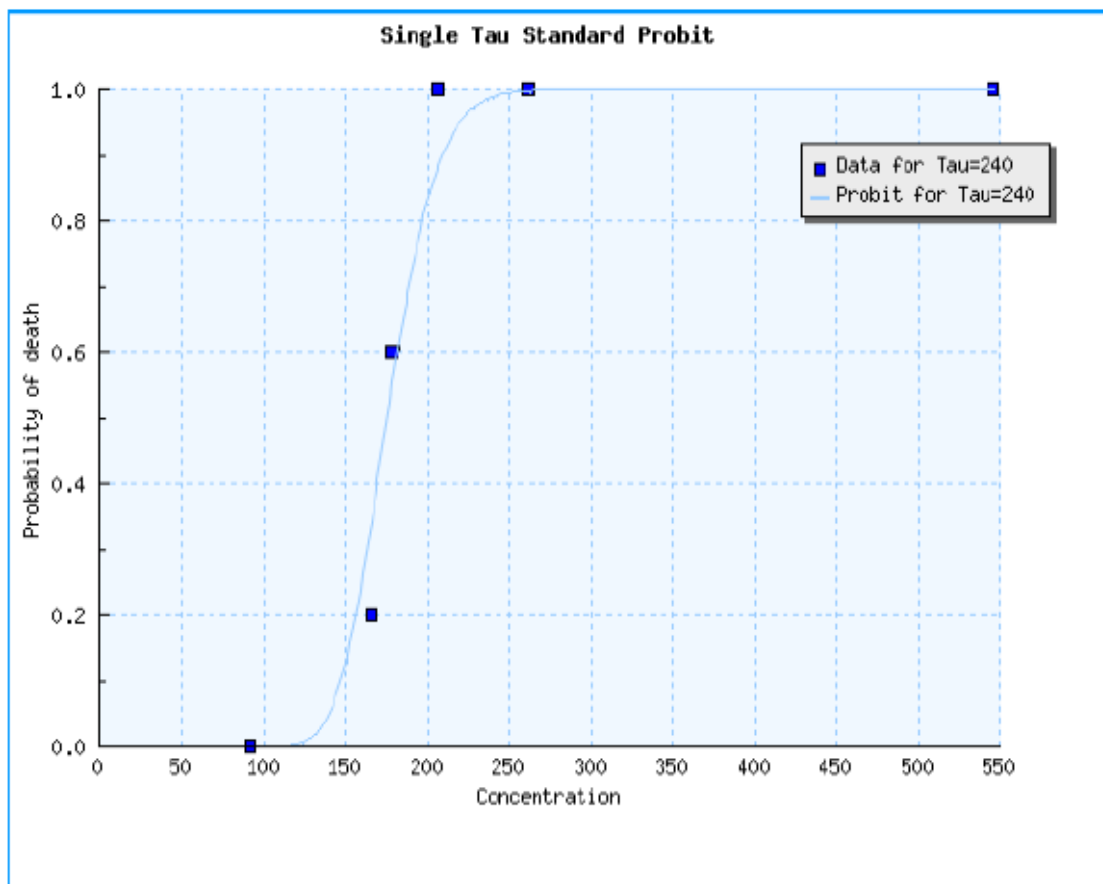
Reference concentrations LC5% and their 95% confidence intervals

Time	estimate	95% Confidence Interval
240	140.055	[75.4,149]

Reference concentrations LC50% and their 95% confidence intervals

Time	estimate	95% Confidence Interval
240	175.623	[149,189]

4. Probability of an adverse response of all the simulation



Annexe 4

Résultats obtenus en sortie du logiciel Probit standard (Clark 1977)

Simulations output

Binary regression with the single tau standard probit model

1/ The data

Substance : Methylisothiocyanate

Species : Rat

Study reference : Clark et Jackson, 1977

Number of groups : 6

Concentration	Time	N_obs	N_incid
0	60	10	0
200	60	10	0
501	60	10	3
735	60	10	4
835	60	10	5
1036	60	10	10

2/ Model parameter estimates and their confidence intervals

Model parameter estimates

	Estimate*	95% Confidence Interval
mu	6.556	[6.21,7.06]
sigma	0.463	[0.335,2.49]

* The estimate is obtained from maximum posterior vector.

Effective toxic dose is approximately :

$$2.16 \ln(C) - 14.16$$

3/ Reference concentrations and their 95% confidence intervals

Reference concentrations LC1% and their 95% confidence intervals

Time	estimate	95% Confidence Interval
60	239.35	[2.24,333]

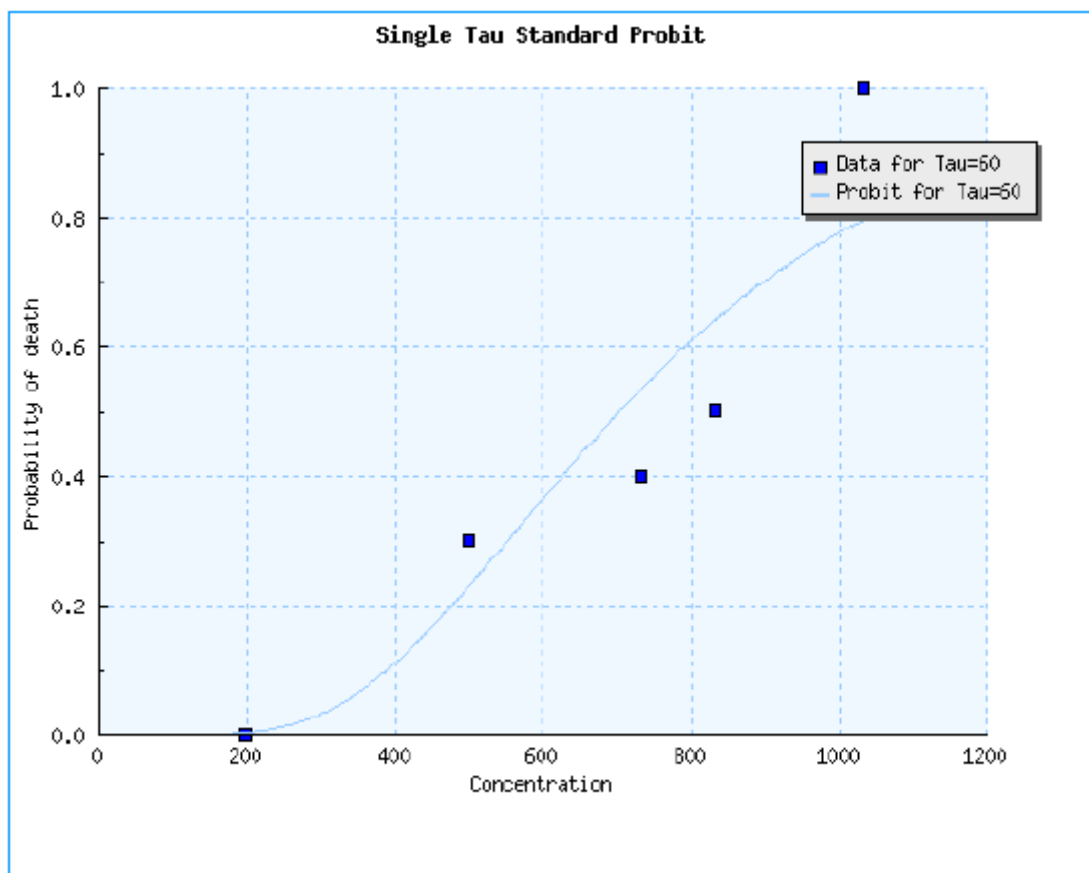
Reference concentrations LC5% and their 95% confidence intervals

Time	estimate	95% Confidence Interval
60	328.603	[12.4,424]

Reference concentrations LC50% and their 95% confidence intervals

Time	estimate	95% Confidence Interval
60	703.403	[497,1170]

4. Probability of an adverse response of all the simulation



Annexe 5

Critères pour la cotation de Klimisch (1997)

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