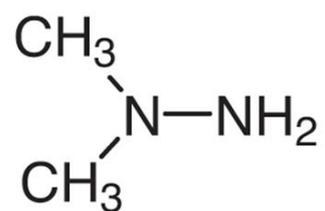


**Groupe d'Experts Toxicologues du Ministère en
charge de l'environnement**

**Seuils de Toxicité aiguë
1,1-diméthylhydrazine**

N° CAS 57-14-7



Seuils de Toxicité aiguë

1,1-diméthylhydrazine (N° CAS : 57-14-7)

PREAMBULE

Le présent rapport a été établi à partir du rapport INERIS référencé *Ineris - 180992 - 831180 - v1.0* « Seuils de Toxicité aiguë pour la 1,1-diméthylhydrazine (N° CAS : 57-14-7) » et amendé suite à son examen par le groupe d'experts toxicologues du Ministère en charge de l'environnement.

Le tableau suivant présente les différentes étapes de validation de ce rapport au sein du groupe d'experts toxicologues :

Date de la revue bibliographique	Septembre 2019
Soumission de la version projet aux experts par voie électronique	Octobre 2020
Examen(s) par les experts	Novembre 2020
Soumission de la version finale aux experts par voie électronique (si pertinent)	Novembre 2020
Rapport amendé et finalisé	Décembre 2020

TABLE DES MATIERES

1	RESUME	5
2	INTRODUCTION	8
3	PROPRIETES PHYSICO-CHIMIQUES ET USAGES.....	9
4	VALEURS OFFICIELLES EXISTANTES	10
5	DONNEES DE TOXICITE CHEZ L'HOMME.....	11
5.1	Données épidémiocliniques	11
5.2	Données expérimentales chez les Volontaires Sains	12
6	DONNEES DE TOXICITE CHEZ L'ANIMAL	12
6.1	Etude des effets létaux.....	12
6.1.1	Chez les Rongeurs : Rat, Souris et Cobayes.....	12
6.1.2	Chez le Lapin.....	14
6.1.3	Chez le chien.....	14
6.1.4	Chez les primates non humains	15
6.2	Etude des effets non létaux.....	15
6.2.1	Chez les Rongeurs : Rat, Souris et Cobayes.....	15
6.2.2	Chez le Lapin.....	15
6.2.3	Chez le Chien	15
6.2.4	Chez les Primates non humains.....	16
7	ANALYSE DES DONNES DE TOXICITE	17
7.1	Analyse des données de mortalité	17
7.1.1	Etudes qualitatives	17
7.1.2	Analyse quantitative	17
7.2	Analyse des effets non létaux	19
7.2.1	Synthèse des effets non létaux chez l'homme	19
7.2.2	Synthèse des effets non létaux chez l'animal	19
8	REVUE DES RESULTATS.....	20
8.1	Extrapolation des données expérimentales de l'animal à l'homme	20
8.2	Seuils d'effets létaux chez l'homme	20
8.3	Seuils des effets irréversibles.....	21
8.4	Seuils des effets réversibles.....	22
8.5	Seuil de perception.....	22
9	CONCLUSION.....	23
10	REFERENCES	25
11	ANNEXES.....	26

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 en charge de L'Environnement a demandé souhaite disposer des **seuils des effets létaux significatifs** (SELS), des "**seuils des premiers effets létaux**" (SPEL), des "**seuils des effets irréversibles**" (SEI), des "**seuils des effets réversibles**" (SER) et un "**seuil de perception**" (SP) pour la 1,1-diméthylhydrazine (DMH).

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

♦ **Seuils d'effets létaux significatifs**

Temps (min)	SELS	
	mg.m ⁻³	ppm
1*	842	344
10	391	160
20	310	127
30	271	111
60	215	88
120	171	70
240	136	55
480	68	28

** D'un point de vue toxicologique, il n'est pas pertinent de déterminer de valeur seuil pour un effet donné (léta, irréversible ou réversible) pour des durées d'exposition inférieures à 10 minutes. Ceci s'explique en raison de la physiologie respiratoire et les apnées réflexes mis en jeu en cas d'exposition à des substances irritantes par inhalation.*

Ainsi, la valeur du seuil de toxicité aiguë pour une exposition d'une minute est purement une donnée mathématique calculée sans réelle valeur toxicologique.

◆ **Seuils des premiers effets létaux**

Temps (min)	SPEL	
	mg.m ⁻³	ppm
1*	708	289
10	329	134
20	261	106
30	228	93
60	181	74
120	144	59
240	114	47
480	57	23

◆ **Seuils d'effets irréversibles**

Temps (min)	SEI _c	
	mg.m ⁻³	ppm
1*	79	32
10	37	15
20	29	12
30	25	10
60	20	8
120	16	7
240	13	5
480	6	3

* D'un point de vue toxicologique, il n'est pas pertinent de déterminer de valeur seuil pour un effet donné (léta, irréversible ou réversible) pour des durées d'exposition inférieures à 10 minutes. Ceci s'explique en raison de la physiologie respiratoire et les apnées réflexes mis en jeu en cas d'exposition à des substances irritantes par inhalation.

Ainsi, la valeur du seuil de toxicité aiguë pour une exposition d'une minute est purement une donnée mathématique calculée sans réelle valeur toxicologique.

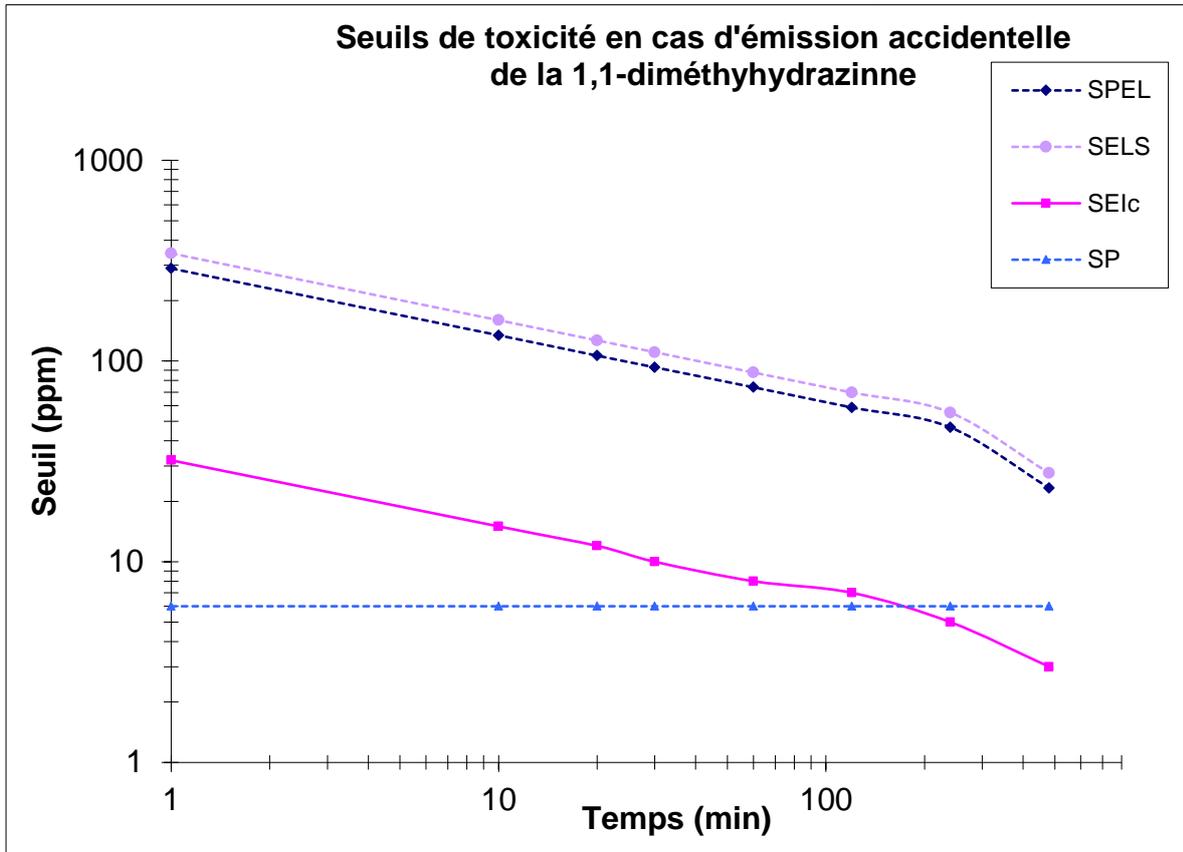
◆ **Seuils d'effets réversibles**

Les données de la littérature ne sont pas suffisantes pour déterminer des seuils des effets réversibles pour la 1,1-diméthylhydrazine.

◆ **Seuil de perception**

Seuil olfactif (odeur d'ammoniac) : 6 à 14 ppm (15 à 34 mg.m⁻³) ([Jacobson et al., 1955](#))

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 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 potentiellement exposée, les sujets "hypersensibles" ne sont pas considérés (par exemple, les insuffisants respiratoires).*

Les seuils sont élaborés en suivant la "Méthodologie de détermination des seuils des effets létaux, des effets irréversibles, des effets réversibles et de perception lors d'émission accidentelle d'une substance chimique dans l'atmosphère qui a été adoptée le 20 novembre 2003, révisé en décembre 2007 et consultable sur le site Internet de l'INERIS (www.ineris.fr).

3 PROPRIETES PHYSICO-CHIMIQUES ET USAGES

Les principales caractéristiques physico-chimiques de la 1,1-diméthylhydrazine (DMH) sont rassemblées dans le tableau ci-dessous :

Paramètre	Valeur/description	Référence
Nom chimique	1,1-diméthylhydrazine N,N- diméthylhydrazine DMH	(AEGL, 2001 ; Budavari et al., 1989)
Numéro CAS	57-14-7	
Numéro EINECS	200-316-0	
Formule chimique	$(\text{CH}_3)_2\text{N-NH}_2$	
Etat physique (température ambiante)	Liquide	
Poids moléculaire	60 g.mol ⁻¹	
Pression de vapeur saturante	156 mmHg à 25°C (20,8 kPa)	(AEGL, 2001 ; Jacobson et al., 1955)
Concentration de vapeur saturante à 25°C	503,5 g.m ⁻³ (soit 2,06.10 ⁵ ppm)	Voir formule ¹
Densité vapeur (air=1)	2,1	(CNESST, 1988 ; INRS, 2019)
Solubilité (eau)	Soluble dans l'eau et l'alcool ; pratiquement insoluble dans l'éther	(ACGIH, 1996 ; AEGL, 2001)
Température d'ébullition	63 à 64 °C	(Budavari et al., 1989 ; CNESST, 1988 ; INRS, 2019)
Température de fusion	- 57 à - 58 °C	(Budavari et al., 1989 ; INRS, 2019)
Limite d'explosivité	Limite inférieure d'explosibilité : 2 % Limite supérieure d'explosibilité : 95 %	(CNESST, 1994) (INRS, 2019)
Conversion	1 ppm = 2,45 mg.m ⁻³ 1 mg/m ³ = 0,41 ppm	(AEGL, 2001)

¹ Calcul de la concentration de vapeur saturante à 25°C:

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

avec P (pression de vapeur saturante) = 20 800 Pa

MM (masse molaire) = 60 g.mol⁻¹

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

T (température) = 298,15 K

La 1,1-diméthylhydrazine est un liquide transparent, incolore et à l'odeur d'ammoniac. Elle est principalement utilisée dans le domaine aéronautique et spatial en tant qu'additif pour les carburants de fusées (propergols).

4 VALEURS OFFICIELLES EXISTANTES

En **France**, l'émission accidentelle de 1,1-diméthylhydrazine n'a pas encore fait l'objet d'un examen.

Aux **Etats-Unis**, l'**A.I.H.A.** (American Industrial Hygienist Association) publie des valeurs **ERPG** (Emergency Response Planning Guidelines) en cas d'émission de substances toxiques pour une exposition d'une heure.

L'A.I.H.A. définit trois seuils d'effets correspondant à trois niveaux : ERPG-1, ERPG-2, ERPG-3. Les définitions sont les suivantes :

- ✓ **ERPG-1** : concentration atmosphérique maximale en-dessous de laquelle il est probable que presque tous les individus pourraient être exposés pendant plus d'une heure sans ressentir davantage que des légers effets transitoires ou détecter une odeur.
- ✓ **ERPG-2** : concentration atmosphérique maximale en-dessous de laquelle il est probable que presque tous les individus pourraient être exposés pendant plus d'une heure sans ressentir ou développer d'effets irréversibles ou incapacitants.
- ✓ **ERPG-3** : concentration atmosphérique maximale en-dessous de laquelle il est probable que presque tous les individus pourraient être exposés pendant plus d'une heure sans ressentir ou développer d'effet menaçant sa vie.

Pour la 1,1-diméthylhydrazine, aucune valeur ERPG n'est disponible.

En revanche, le comité **AEGL** (Acute Exposure Guideline Levels) a publié au Federal Register de 2001 et 2007 les valeurs AEGL de la 1,1-diméthylhydrazine ([AEGL, 2001](#), [2007](#)). Ces valeurs ont le statut de "final" AEGL. Les définitions de ces valeurs AEGL sont :

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

Les valeurs AEGL pour la 1,1 diméthylhydrazine sont les suivantes :

Durée (min)	10	30	60	240	480
AEGL-1 (ppm)	NR	NR	NR	NR	NR
AEGL-2 (ppm)	18	6	3	0,75	0,38
AEGL-3 (ppm)	65	22	11	2,7	1,4

Il existe également une valeur seuil IDLH 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 1,1-diméthylhydrazine, cette valeur était initialement de 50 ppm en 1987 mais a été révisée à 15 ppm en 1994 sur la base d'une réévaluation des études de toxicité aiguë par inhalation chez les animaux (IDLH, 1994).

Classification harmonisée de la 1,1-diméthylhydrazine (tableau 3 de l'annexe VI du règlement CLP, 11^{ème} ATP)

Classe et catégorie de danger	Mention de danger
Acute Tox. 3 *	H301 : Toxique en cas d'ingestion
Acute Tox. 3 *	H331 : Toxique par inhalation
Skin Corr. 1B	H314 : Provoque de graves brûlures de la peau et des lésions oculaires
Carc. 1B	H350 : Peut provoquer le cancer
Flam. Liq. 2	H225 : Liquide et vapeurs très inflammables
Aquatic Chronic 2	H411 : Toxique pour les organismes aquatiques, entraîne des effets à long terme

* classification minimale

Classification notifiée par les déclarants du dossier d'enregistrement REACH¹ de la 1,1-diméthylhydrazine (consulté en septembre 2020)

Classe et catégorie de danger	Mention de danger
Acute Tox. 3	H301 : Toxique en cas d'ingestion
Acute Tox. 3	H311 : Toxique par contact cutané
Acute Tox. 3	H331 : Toxique par inhalation
Skin Corr. 1B	H314 : Provoque de graves brûlures de la peau et des lésions oculaires
STOT SE 3	H335 : Peut irriter les voies respiratoires
Muta. 2	H341 : Susceptible d'induire des anomalies génétiques
Carc. 1B	H350 : Peut provoquer le cancer
Flam. Liq. 2	H225 : Liquide et vapeurs très inflammables
Aquatic Chronic 2	H411 : Toxique pour les organismes aquatiques, entraîne des effets à long terme

5 DONNEES DE TOXICITE CHEZ L'HOMME

5.1 DONNEES EPIDEMIOCLINIQUES

✓ [Frierson, 1965](#)

L'inhalation pendant 90 minutes de concentrations inconnues d'Aérozine 50 (mélange 50/50 d'hydrazine et de 1,1-diméthylhydrazine) par deux salariés a été l'origine de maux de tête, de nausées, de fatigue, de brûlures de la peau, de difficultés respiratoires et de douleurs au niveau de la gorge chez un des deux travailleurs. L'examen clinique a révélé un œdème pulmonaire. Le second salarié a souffert de dyspnée sévère et a développé un œdème pulmonaire.

¹ Inventaire de classification de l'Agence Européenne des produits chimiques (juin 2020), <https://echa.europa.eu/fr/information-on-chemicals/cl-inventory-database/-/discli/details/9988>

Chez quatre autres travailleurs exposés pendant 2 heures à de fortes concentrations d'Aérozine 50, des nausées et vomissements ont été rapportés.

✓ [Shook et Cowart, 1957](#)

Deux individus exposés lors d'un déversement accidentel de 1,1-diméthylhydrazine ont présenté des difficultés respiratoires, des nausées. Les concentrations d'exposition sont inconnues, les individus se situaient à 750 mètres du déversement.

5.2 DONNEES EXPERIMENTALES CHEZ LES VOLONTAIRES SAINS

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

6 DONNEES DE TOXICITE CHEZ L'ANIMAL

6.1 ETUDE DES EFFETS LETAUX

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

6.1.1 CHEZ LES RONGEURS : RAT, SOURIS ET COBAYES

6.1.1.1 RATS

- [Jacobson et al., 1955](#) - **Cotation 2** (Etude de bonne qualité, protocole similaire aux lignes directrices OCDE, antérieure aux BPL, concentrations d'exposition uniquement identifiables par lecture graphique)
 - ✓ **Espèce étudiée** : Rats (souche non précisée)
- ✓ **Conditions expérimentales** : Les vapeurs de 1,1-diméthylhydrazine ont été générées dans une chambre d'exposition de 0,4 m³. Les vapeurs ont été générées par bullage avec de l'azote à partir de la 1,1-diméthylhydrazine liquide. Les vapeurs ont été mélangées avec de l'air puis aspirées dans une chambre d'exposition à débit constant. Les analyses sont réalisées par titrage iodométrique. Les concentrations analytiques de 1,1-diméthylhydrazine se situaient en moyenne à 75 % de la valeur nominale.
 - ✓ **Concentrations d'exposition** : 125, 210, 240, 270 et 320 ppm (lecture graphique)
 - ✓ **Temps d'exposition** : 4 heures
 - ✓ **Temps d'observation**: 14 jours
 - ✓ **Sexe et nombre d'animaux par lot** : 10 mâles par groupe
 - ✓ **Lot témoin** : non
 - ✓ **Résultats** : Une CL₅₀ de 252 ppm a été déterminée. Durant l'exposition, les rats étaient agités. Des convulsions, une dyspnée et une exophtalmie ont été observées.

Les auteurs ne rapportent pas les données de mortalité mais à la lecture graphique de la courbe dose/réponse, une mortalité de 0/10, 2/10, 5/10, 6/10 et 8/10 pour des concentrations respectives de 125, 210, 240, 270 et 320 ppm est déduite.
- [Weeks et al., 1963](#) - **Cotation 2** (Etude de bonne qualité, protocole satisfaisant, antérieure aux BPL, manque de précision sur les concentrations d'exposition, court temps d'observation)
 - ✓ **Espèce étudiée** : Rats (souche non précisée)
 - ✓ **Conditions expérimentales** : Les vapeurs de 1,1-diméthylhydrazine ont été générées dans une chambre d'exposition de 370 litres. Les vapeurs ont été générées par bullage avec de l'azote à partir de la 1,1-diméthylhydrazine liquide maintenue à 29°C. Les vapeurs ont été

mélangée avec de l'air puis aspirées dans une chambre d'exposition à un débit constant de 200L/min. Les analyses sont réalisées par titrage iodométrique.

- ✓ **Concentrations d'exposition** : différentes concentrations (non précisées)
- ✓ **Temps d'exposition** : 5, 15, 30 ou 60 min
- ✓ **Temps d'observation** : 7 jours
- ✓ **Sexe et nombre d'animaux par lot** : 10 mâles par groupe
- ✓ **Lot témoin** : non
- ✓ **Résultats** : La mort des animaux est survenue dans les 24 heures suivant l'exposition et était précédée d'une réduction d'activité ainsi que de convulsions. Pour les durées d'exposition respectives de 5, 15, 30 et 60 minutes, les CL₅₀ suivantes ont été déterminées par les auteurs : 24 500, 8 230, 4010 et 1 410 ppm. Les rats ont présenté des signes d'irritations (fermeture des yeux et rougeur).

6.1.1.2 SOURIS

- **Jacobson et al (1955) - Cotation 2** (Etude de bonne qualité, protocole similaire aux lignes directrices OCDE, antérieure aux BPL, concentrations d'exposition uniquement identifiables par lecture graphique)
 - ✓ **Espèce étudiée** : Souris (souche non précisée)
 - ✓ **Conditions expérimentales** : Les vapeurs de 1,1-diméthylhydrazine ont été générées dans une chambre d'exposition de 0,4 m³. Les vapeurs ont été générées par bullage avec de l'azote à partir de la 1,1-diméthylhydrazine liquide. Les vapeurs ont été mélangée avec de l'air puis aspirées dans une chambre d'exposition à débit constant. Les analyses sont réalisées par titrage iodométrique. Les concentrations analytiques de 1,1-diméthylhydrazine se situaient en moyenne à 75 % de la valeur nominale.
 - ✓ **Concentrations d'exposition** : 130, 150, 190, 240 et 270 ppm (lecture graphique)
 - ✓ **Temps d'exposition** : 4 heures
 - ✓ **Temps d'observation** : 14 jours
 - ✓ **Sexe et nombre d'animaux par lot** : 10 femelles par groupe
 - ✓ **Lot témoin** : non
 - ✓ **Résultats** : Pendant l'exposition, les souris étaient agitées et ont présentées une dyspnée, des convulsions et une exophtalmie. Une CL₅₀ de 172 ppm a été déterminée par les auteurs.

Les auteurs ne rapportent pas les données de mortalité mais à la lecture graphique de la courbe dose/réponse, une mortalité de 0/10, 4/10, 7/10, 10/10 et 10/10 pour des concentrations respectives de 130, 150, 190, 240 et 270 ppm est déduite.

L'analyse macroscopique et histopathologique a mis en évidence un œdème pulmonaire et une hémorragie pulmonaire localisée. L'hémorragie a été considérée comme secondaire aux convulsions par les auteurs.

6.1.1.3 HAMSTERS

- **Jacobson et al., (1955) - Cotation 2** (Etude de bonne qualité, protocole similaire aux lignes directrices OCDE, antérieure aux BPL, absence d'information sur les concentrations d'exposition)
 - ✓ **Espèce étudiée** : Hamsters Doré
 - ✓ **Conditions expérimentales** : Les vapeurs de 1,1-diméthylhydrazine ont été générées dans une chambre d'exposition de 0,4 m³. Les vapeurs ont été générées par bullage avec de l'azote à partir de la 1,1-diméthylhydrazine liquide. Les vapeurs ont été mélangée avec de l'air puis aspirées dans une chambre d'exposition à débit constant. Les analyses sont réalisées par titrage iodométrique. Les concentrations analytiques de 1,1-diméthylhydrazine se situaient en moyenne à 75 % de la valeur nominale.

- ✓ **Concentrations d'exposition** : différentes concentrations (non précisées)
- ✓ **Temps d'exposition** : 4 heures
- ✓ **Temps d'observation** : 14 jours
- ✓ **Sexe et nombre d'animaux par lot** : 10 mâles par groupe
- ✓ **Lot témoin** : non
- ✓ **Résultats** : Une CL₅₀ de 392 ppm a été déterminée par les auteurs.

6.1.2 CHEZ LE LAPIN

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

6.1.3 CHEZ LE CHIEN

- [Jacobson et al., 1955](#) - **Cotation 2** (Etude de bonne qualité, protocole similaire aux lignes directrices OCDE, antérieure aux BPL)
 - ✓ **Espèce étudiée** : Chien beagle
 - ✓ **Conditions expérimentales** : Les vapeurs de 1,1-diméthylhydrazine ont été générées dans une chambre d'exposition de 0,7 m³. Les vapeurs ont été générées par bullage avec de l'azote à partir de la 1,1-diméthylhydrazine liquide. Les vapeurs ont été mélangées avec de l'air puis aspirées dans une chambre d'exposition à débit constant. Les analyses sont réalisées par titrage iodométrique. Les concentrations analytiques de 1,1-diméthylhydrazine se situaient en moyenne à 75 % de la valeur nominale.
 - ✓ **Concentrations d'exposition** : 24, 52 et 111 ppm
 - ✓ **Temps d'exposition** : 4 heures (192 minutes pour la plus forte concentration)
 - ✓ **Temps d'observation** : 14 jours
 - ✓ **Sexe et nombre d'animaux par lot** : 3 mâles par groupe
 - ✓ **Lot témoin** : non
 - ✓ **Résultats** : La mortalité observée pour les concentrations de 24, 52 et 111 ppm est respectivement de 0/3, 1/3 et 3/3. La mortalité pour l'ensemble des chiens exposés est survenue au cours du premier jour. Chez les chiens exposés à la plus forte dose et le chien mort à la concentration de 52 ppm, des vomissements, des convulsions et des difficultés respiratoires ont été observés. Deux chiens survivants à 52 ppm présentaient des signes de nausée, d'incoordination et haletaient. Un chien à 24 ppm vomit et convulsa mais survécut. L'examen hématologique était normal. L'autopsie a révélé un œdème pulmonaire et des hémorragies diffuses uniquement chez les animaux qui présentaient des convulsions, résultant peut-être de ces crises plutôt que de l'action directe du produit.
- [Weeks et al., 1963](#) - **Cotation 2** (Etude de bonne qualité, protocole satisfaisant, antérieure aux BPL, manque de précision sur les concentrations d'exposition, temps d'observation court)
 - ✓ **Espèce étudiée** : Chien (croisé)
 - ✓ **Conditions expérimentales** : Les vapeurs de 1,1-diméthylhydrazine ont été générées dans une chambre d'exposition de 370 litres. Les vapeurs ont été générées par bullage avec de l'azote à partir de la 1,1-diméthylhydrazine liquide maintenue à 29°C. Les vapeurs ont été mélangées avec de l'air puis aspirées dans une chambre d'exposition à un débit constant de 200L/min. Les analyses sont réalisées par titrage iodométrique.
 - ✓ **Concentrations d'exposition** : différentes concentrations de 80 à 12 300 ppm (non précisées)

- ✓ **Temps d'exposition** : 5, 15 ou 60 minutes
- ✓ **Temps d'observation** : 7 jours
- ✓ **Sexe et nombre d'animaux par lot** : 2 à 4 chiens par groupe (sexe non précisé)
- ✓ **Lot témoin** : non
- ✓ **Résultats** : L'ensemble de la mortalité a été observée au cours de la première journée. Les valeurs de CL₅₀ pour les expositions de 5, 15 et 60 minutes sont respectivement de 22 300, 3 580 et 981 ppm.

Un des 2 chiens exposés à la concentration de 4 230 ppm pendant 5 minutes est mort. Aucun des chiens exposés pendant 15 minutes n'est mort.

Pour les expositions de 60 minutes, 2 des 3 chiens exposés à une concentration de 400 à 500 ppm sont morts et 1 des 3 chiens exposés à une concentration de 200 à 250 ppm est mort.

Au cours de l'exposition, les effets se limitaient à des léchages de lèvres et du nez ainsi qu'à des vomissements. Après l'exposition, tous les chiens paraissaient étourdis et des stimuli auditifs aigus induisaient des tremblements. Des convulsions intermittentes de 2 à 15 min ont été observées. Les chiens qui ont survécu semblent avoir complètement récupérés 48 heures après l'exposition.

Aucune modification macroscopique ou histopathologique n'a été observée chez les chiens.

6.1.4 CHEZ LES PRIMATES NON HUMAINS

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

6.2 ETUDE DES EFFETS NON LETAUX

6.2.1 CHEZ LES RONGEURS : RAT, SOURIS ET COBAYES

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

6.2.2 CHEZ LE LAPIN

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

6.2.3 CHEZ LE CHIEN

- [Jacobson et al., 1955](#) - **Cotation 2** (Etude de bonne qualité, protocole similaire aux lignes directrices OCDE, antérieure aux BPL)
 - ✓ **Espèce étudiée** : Chien beagle
 - ✓ **Conditions expérimentales** : Les vapeurs de 1,1-diméthylhydrazine ont été générées dans une chambre d'exposition de 0,7 m³. Les vapeurs ont été générées par bullage avec de l'azote à partir de la 1,1-diméthylhydrazine liquide. Les vapeurs ont été mélangée avec de l'air puis aspirées dans une chambre d'exposition à débit constant. Les analyses sont réalisées par titrage iodométrique. Les concentrations analytiques de 1,1-diméthylhydrazine se situaient en moyenne à 75 % de la valeur nominale.
 - ✓ **Concentrations d'exposition** : 24, 52 et 111 ppm
 - ✓ **Temps d'exposition** : 4 heures (192 minutes pour la plus forte concentration)
 - ✓ **Temps d'observation** : 14 jours
 - ✓ **Sexe et nombre d'animaux par lot** : 3 mâles par groupe

- ✓ **Lot témoin** : non
- ✓ **Résultats** : Des nausées et des convulsions ont été observés chez un chien exposé à la plus faible dose. Aucune modification des paramètres hématologiques (hémoglobémie, hématicrite, nombre de leucocytes, temps de prothrombine...) n'a été constatée chez les chiens survivants.
- **[Weeks et al., 1963](#) - Cotation 2** (Etude de bonne qualité, protocole satisfaisant, antérieure aux BPL, manque de précision sur les concentrations d'exposition, court temps d'observation)
 - ✓ **Espèce étudiée** : Chien (croisé) préalablement stressés par des stimuli auditifs, visuels et/ou électriques
 - ✓ **Conditions expérimentales** : Les vapeurs de 1,1-diméthylhydrazine ont été générées dans une chambre d'exposition de 370 litres. Les vapeurs ont été générées par bullage avec de l'azote à partir de la 1,1-diméthylhydrazine liquide maintenue à 29°C. Les vapeurs ont été mélangées avec de l'air puis aspirées dans une chambre d'exposition à un débit constant de 200L/min. Les analyses sont réalisées par titrage iodométrique.
 - ✓ **Concentrations d'exposition** : différentes concentrations de 80 à 12 300 ppm (non précisées)
 - ✓ **Temps d'exposition** : 5, 15 ou 60 minutes
 - ✓ **Temps d'observation** : 7 jours
 - ✓ **Sexe et nombre d'animaux par lot** : 2 à 4 chiens par groupe (sexe non précisé)
 - ✓ **Lot témoin** : non
 - ✓ **Résultats** : Pour les durées d'exposition de 5 minutes, aucun effet n'est observé chez les 2 chiens exposés à 1 200 ppm alors qu'une exposition à 1 500 ppm induit des modifications comportementales (dépression) et qu'une exposition à 4 230 ppm induit des tremblements, des convulsions et la mort d'un des 2 chiens.

Pour une durée d'exposition de 15 minutes, des tremblements et des vomissements sont survenus chez 2 des 4 chiens exposés à 610 ppm, et l'un des trois chiens exposés à 360 ppm présentait une fasciculation musculaire. Pour des concentrations de 1 530 ppm, des tremblements, des vomissements et des convulsions ont été observés. Les animaux ont récupéré après 24 heures.

Pour les expositions de 60 minutes, 1 des 4 chiens exposés à une concentration de 80 à 120 ppm a présenté de légers tremblements.

Les réponses neurocomportementales suite à des stimuli auditifs, visuels ou électriques ont été explorées. Ces réponses ont généralement été observées à des concentrations d'exposition qui n'avaient provoqué aucune réponse.

Aucune modification macroscopique ou histopathologique n'a été observée chez les chiens.

6.2.4 CHEZ LES PRIMATES NON HUMAINS

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

7 ANALYSE DES DONNES DE TOXICITE

7.1 ANALYSE DES DONNEES DE MORTALITE

7.1.1 ETUDES QUALITATIVES

Deux études répondant à des critères de qualité pertinents correspondant aux conditions d'exposition accidentelle (espèces, conditions expérimentales) et de résultats ont été retenues. Il s'agit des études suivantes :

Etudes (auteurs)	Espèce animale	Cotation	Justification
Jacobson (1955)	Rat Souris Hamster Doré Chien Beagle	2	Etude de bonne qualité, protocole similaire aux lignes directrices OCDE, non BPL
Weeks (1963)	Rat Chien	2	Etude de bonne qualité, protocole similaire aux lignes directrices OCDE, non BPL, manque de précision sur les concentrations d'exposition, court temps d'observation

L'étude de Weeks (1963) ne rapporte pas les concentrations d'exposition, cette étude ne peut donc pas être retenue pour estimer les concentrations létales.

A partir de l'étude de Jacobson (1955), les différentes CL₅₀ calculées par les auteurs pour 4 heures d'exposition ont été comparées afin d'évaluer la sensibilité des espèces. Les espèces les plus sensibles par ordre de sensibilité croissante sont : le hamster, le rat, la souris et le chien (respectivement 392, 252, 172 et 52-111 ppm).

Les études chez le chien sont réalisées pour un faible nombre d'animaux par rapport aux études chez le rat. Le rat présente une sensibilité intermédiaire entre le hamster et le chien, et c'est l'espèce habituellement retenue dans les études de toxicité aiguë par inhalation. Cette espèce est donc retenue pour l'élaboration des seuils des effets létaux.

Sur la base des CL₅₀, le facteur d'incertitude inter-espèce de 3 retenu au paragraphe 8.1 permet de prendre en compte la variabilité entre les différentes espèces.

7.1.2 ANALYSE QUANTITATIVE

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Sachant qu'un seul temps d'exposition est disponible, le logiciel probit permet d'obtenir une estimation de la valeur des CL_{50} , CL_{05} et CL_{01} pour ce temps d'exposition. Les valeurs sont données en annexe.

L'analyse 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 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 :

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

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

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

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

L'équation probit établie pour l'étude de Jabobson (1955), est la suivante :

$$Y = - 31,65 + 6,186 \log(C)$$

Y est une fonction de l'équation probit.

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

7.2 ANALYSE DES EFFETS NON LETAUX

7.2.1 SYNTHÈSE DES EFFETS NON LETAUX CHEZ L'HOMME

Concentration (ppm)	Temps (min)	Effets	Références
Inconnue *	90	Maux de tête, nausées, fatigue, brûlures de la peau, difficultés respiratoires et douleurs au niveau de la gorge	(Frierson, 1965)
	120	Nausées et vomissements	
Inconnue	Inconnu	Difficultés respiratoires et nausées	(Shook et Cowart, 1957)

* Aérozine 50 (mélange 50/50 d'hydrazine et de 1,1-diméthylhydrazine)

7.2.2 SYNTHÈSE DES EFFETS NON LETAUX CHEZ L'ANIMAL

Concentration (ppm)	Temps (min)	Effets	Espèce	Références [Cotation de Klimisch]
24	240	Nausée et convulsions	Chien beagle	(Jacobson et al., 1955) [Cotation 2]
52		Nausée, incoordination motrice et convulsions		
1 200	5	Aucun effet	Chien (croisé)	(Weeks et al., 1963) [Cotation 2]
1 500		Modifications comportementales (détresse)		
4 230		Tremblements et convulsions		
360	15	Fasciculation musculaire		
610		Tremblements et vomissements		
1 530		Tremblements, vomissements et convulsions		
80 - 120	60	Légers tremblements		

8 REVUE DES RESULTATS

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

Après absorption, la 1,1-diméthylhydrazine est métabolisée au niveau du foie en CO₂ et en métabolites réactifs tels que le formaldéhyde. Elle est principalement excrétée par voie respiratoire sous forme de CO₂, CH₄ ou inchangée et dans les urines sous forme de métabolites ou sous forme inchangée.

Le mécanisme de toxicité de la 1,1-diméthylhydrazine n'est pas défini mais elle induit des effets irritants locaux au niveau respiratoire (œdème et hémorragie pulmonaire (pouvant être secondaire aux convulsions), cutané et oculaire, ainsi que des effets sur le système nerveux tels que des tremblements ou des convulsions. La 1,1-diméthylhydrazine peut se lier à des dérivés de la vitamine B6 (via la formation d'hydrazone) et ainsi inhiber les réactions nécessitant la vitamine B6 comme cofacteur (réaction de transamination, de décarboxylation, de transformations d'acides aminés, métabolisme des lipides, phosphorylation du glycogène...). La 1,1-diméthylhydrazine serait donc un inhibiteur de la glutamate décarboxylase affectant ainsi la production d'acide aminobutyrique ce qui pourrait expliquer les effets sur le système nerveux central (ATSDR, 1997).

Aucune donnée disponible ne montre un effet cancérigène après une exposition aiguë par voie orale à la 1,1-diméthylhydrazine. Des effets cancérigènes ont été observés chez la souris et le rat exposés de façon répétée, tels que des angiosarcomes, des adénomes pulmonaires, hépatomes, adénomes rénaux, ... Concernant la génotoxicité de la 1,1-diméthylhydrazine, les essais *in vitro* sont généralement positifs, les essais de mutation létale dominante sont négatifs et les résultats des essais *in vivo* sont équivoques. Il est donc délicat de statuer sur le potentiel cancérigène à seuil ou sans seuil de la substance. Par ailleurs, une étude de toxicité sur le développement par voie intrapéritonéale semble montrer de légères augmentations des malformations ainsi qu'une augmentation du nombre de résorption pour de fortes doses. Sur la base de ces éléments, il n'est pas possible d'évaluer si une exposition unique par inhalation à la 1,1-diméthylhydrazine est susceptible d'induire des effets cancérigènes, sur la reproduction ou le développement.

Bien que le mécanisme de toxicité ne soit pas clairement identifié, la 1,1-diméthylhydrazine induit donc principalement des effets locaux au niveau pulmonaire ainsi que des effets sur le système nerveux (effet systémique). La 1,1-diméthylhydrazine n'induisant pas uniquement des effets locaux, un facteur d'incertitude de 3 est utilisé pour prendre en compte la variabilité inter-espèce et extrapoler les données expérimentales chez l'animal à l'homme.

8.2 SEUILS D'EFFETS LETAUX CHEZ L'HOMME

L'annexe 2 donne les CL₀₁, CL₀₅ et CL₅₀ pour la 1,1-diméthylhydrazine 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 :

CL ₀₁ (ppm)		CL ₀₅ (ppm)	
Temps (min)		Temps (min)	
1	867	1	1031
10	403	10	479
20	319	20	380
30	279	30	332
60	222	60	263
120	176	120	209
240	140	240	166
480	70	480	83

Comme expliqué au chapitre 8.1, les effets observés étant locaux et systémiques et le mécanisme d'action de la 1,1-diméthylhydrazine n'étant pas clairement identifié, un facteur d'incertitude de 3 peut être utilisé pour prendre en compte la variabilité inter-espèce. Aucun facteur intra-espèce n'est appliqué :

Temps (min)	SELS	
	mg.m ⁻³	ppm
1	842	344
10	391	160
20	310	127
30	271	111
60	215	88
120	171	70
240	136	55
480	68	28

Temps (min)	SPEL	
	mg.m ⁻³	ppm
1	708	289
10	329	134
20	261	106
30	228	93
60	181	74
120	144	59
240	114	47
480	57	23

$$Y = - 31,65 + 6,186 \log (C)$$

8.3 SEUILS DES EFFETS IRREVERSIBLES

Aucune étude ne met en évidence d'effet irréversible à la suite d'une exposition unique par inhalation à la 1,1-diméthylhydrazine. Les effets observés pour les concentrations non létales induisent uniquement des effets réversibles. La détermination des seuils d'effets irréversibles (SEI) n'a donc pas été possible à la vue des études disponibles.

Toutefois, les valeurs seuils d'effets irréversibles sont essentielles dans le cadre de la maîtrise de l'urbanisation pour l'élaboration des Plans de Prévention des Risques Technologiques ou encore pour le calcul des taux d'atténuation. Ainsi, il est proposé de pallier l'absence de SEI en utilisant la méthode calculatoire de la méthodologie française. Cette méthode consiste à calculer des SEIc (seuil des effets irréversibles calculatoire) en appliquant un facteur de 3 (effets locaux) ou 9 (effets systémiques) au tiers de la CL_{1%}. La 1,1-diméthylhydrazine induisant potentiellement une toxicité systémique, le seuil des effets irréversibles est déterminé à partir de la formule suivante : SEI = 1/3 CL₀₁ x 1/9.

Les SEIc ainsi calculés sont présentés dans le tableau ci-dessous :

Temps (min)	SEIc	
	mg.m ⁻³	ppm
1	79	32
10	37	15
20	29	12
30	25	10
60	20	8
120	16	7
240	13	5
480	6	3

8.4 SEUILS DES EFFETS REVERSIBLES

Les données de la littérature ne sont pas suffisantes pour déterminer des seuils des effets réversibles pour la 1,1-diméthylhydrazine.

8.5 SEUIL DE PERCEPTION

Le seuil olfactif proposé se base sur l'étude [Jacobson et al., 1955](#) et est de 6 à 14 ppm (15 à 34 mg.m⁻³).

9 CONCLUSION

◆ Seuils d'effets létaux

Temps (min)	SELS	
	mg.m ⁻³	ppm
1*	842	344
10	391	160
20	310	127
30	271	111
60	215	88
120	171	70
240	136	55
480	68	28

Temps (min)	SPEL	
	mg.m ⁻³	ppm
1*	708	289
10	329	134
20	261	106
30	228	93
60	181	74
120	144	59
240	114	47
480	57	23

$$Y = - 31,65 + 6,186 \log (C)$$

** D'un point de vue toxicologique, il n'est pas pertinent de déterminer de valeur seuil pour un effet donné (léta, irréversible ou réversible) pour des durées d'exposition inférieures à 10 minutes. Ceci s'explique en raison de la physiologie respiratoire et les apnées réflexes mis en jeu en cas d'exposition à des substances irritantes par inhalation.*

Ainsi, la valeur du seuil de toxicité aiguë pour une exposition d'une minute est purement une donnée mathématique calculée sans réelle valeur toxicologique.

◆ **Seuils d'effets irréversibles**

Temps (min)	SEI _c	
	mg.m ⁻³	ppm
1*	79	32
10	37	15
20	29	12
30	25	10
60	20	8
120	16	7
240	13	5
480	6	3

** D'un point de vue toxicologique, il n'est pas pertinent de déterminer de valeur seuil pour un effet donné (léta, irréversible ou réversible) pour des durées d'exposition inférieures à 10 minutes. Ceci s'explique en raison de la physiologie respiratoire et les apnées réflexes mis en jeu en cas d'exposition à des substances irritantes par inhalation.*

Ainsi, la valeur du seuil de toxicité aiguë pour une exposition d'une minute est purement une donnée mathématique calculée sans réelle valeur toxicologique.

◆ **Seuils d'effets réversibles**

Les données de la littérature ne sont pas suffisantes pour déterminer des seuils des effets réversibles pour la 1,1-diméthylhydrazine.

◆ **Seuil de perception**

Le seuil olfactif proposé se base sur l'étude [Jacobson et al., 1955](#) et est de 6 à 14 ppm (15 à 34 mg.m⁻³).

10 REFERENCES

ACGIH (1996) - Threshold Limit Values for Chemical Substances and Physical Agents and Biological Exposure Indices. *American Conference of Governmental Hygienists*.

AEGL (2001) - Acute Exposure Guideline Levels for Selected Airborne Chemicals, Volume 1, Dimethylhydrazine. Committee on Acute Exposure Guidelines Levels, Committee on Toxicology, United States Environmental Protection Agency.

AEGL (2007) - Acute Exposure Guideline Levels for Selected Airborne Chemicals, Volume 6, Dimethylhydrazine. Update of Dimethylhydrazine AEGLs. Committee on Acute Exposure Guidelines Levels, Committee on Toxicology, United States Environmental Protection Agency.

ATSDR (1997) - Toxicological profile for Hydrazines, U.S. Department of Health and Human Services.

Budavari S., O'Neil M.J., Smith A. and Heckelman P.E. (1989) - The Merck Index. 11th Ed. Rahway, NJ: Merck and Co., 754.

CNESST (1988) - Commission des normes, de l'équité, de la santé et de la sécurité du travail, Répertoire toxicologique, Propriétés physiques, Diméthylhydrazine.

CNESST (1994) - Commission des normes, de l'équité, de la santé et de la sécurité du travail, Répertoire toxicologique, Données sur les risques d'incendie, Diméthylhydrazine.

Frierson W.B. (1965) - Use of Pyridoxine Hcl in Acute Hydrazine and Udmh Intoxication. *Ind Med Surg*, **34**, 650-651.

IDLH (1994) - Immediately Dangerous to Life or Health Concentrations (IDLH), 1,1-Dimethylhydrazine, *National Institute for Occupational Safety and Health (NIOSH)*, <https://www.cdc.gov/niosh/idlh/57147.html>.

INRS (2019) - CarAtex, caractéristiques ATEX de la 1,1-diméthylhydrazine. *Institut national de recherche et de sécurité*.

Jacobson K.H., Clem J.H., Wheelwright Jr. H.J., Rinehart W.E. and Mayes N. (1955) - The acute toxicity of the vapors of some methylated hydrazine derivatives. *AMA Arch. Ind. Health*, **12**, 609-616.

Shook B.S. and Cowart O.H. (1957) - Health hazards associated with unsymmetrical dimethylhydrazine. *Ind Med Surg*, **26**, 7, 333-336.

USAPHC (2013) - Environmental Health Risk Assessment and Chemical Exposure Guidelines for Deployed Military Personnel, Technical guide 230. *U.S. Army Public Health Command*.

Weeks M.H., Maxey G.C., Sicks M.E. and Greene E.A. (1963) - Vapor toxicity of UDMH in rats and dogs from short exposures. *Am Ind Hyg Assoc J*, **24**, 137-143.

11 ANNEXES

Liste des annexes :

- Annexe 1 : Critères pour la cotation de Klimisch (1997)
- Annexe 2 : Sortie du logiciel

Annexe 1
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

Annexe 2
Sortie du logiciel

"VERSION 1.0"

probit model: $\alpha + \beta \times \log(C) \sim N(0;1)$

Chemical: 1,1-diméthylhydrazine
Species: Rats
Study: Jacobson, 1955

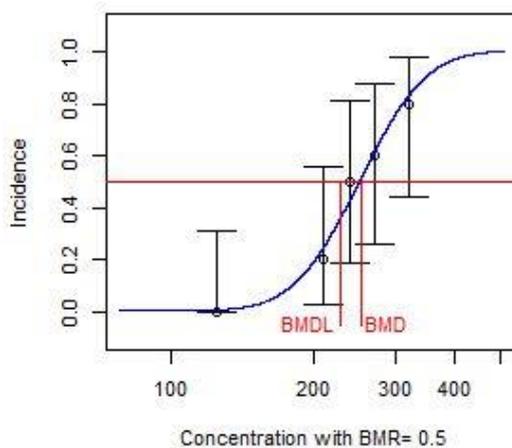
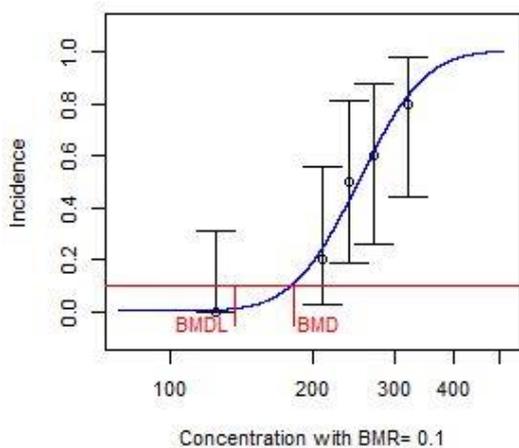
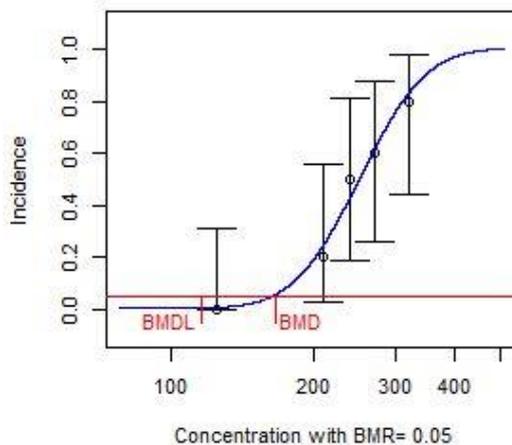
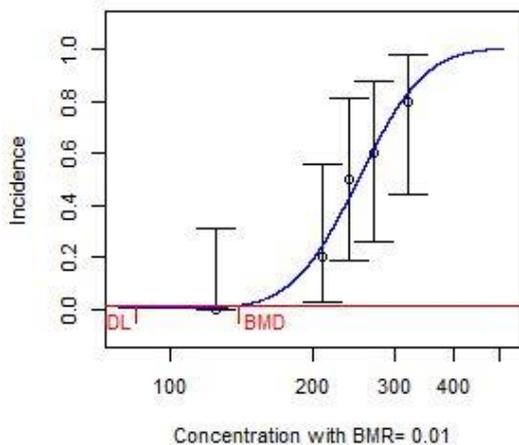
Data:

Concentration	Subjects	Incidence
125	10	0
210	10	2
240	10	5
270	10	6
320	10	8

Convergence of Parameter Estimation= converged

Parameter Estimates:

Parameter	Estimate	Lower Conf. Limit	Upper Conf. Limit
slope (β)	3.929	2.139	6.274
intercept (α)	-21.73	-34.71	-11.85



Model fit:

Maximum Log Likelihood=-23.88

Scaled residuals:

-0.171
-0.267
0.495
-0.0356
-0.209

Chi-square=0.3907

Goodness of Fit=0.9421

Benchmark Dose Computation (Confidence Level = 0.95):

Benchmark Response	BMD	BMDL	Difference between expected and observed loglikelihood at confidence interval lower limit
0.01	139.5	84.76	-1.262e-08
0.05	165.9	115.8	2.342e-09
0.1	182	136.5	-3.859e-08
0.5	252.2	228.7	9.883e-09

Benchmark Dose Extrapolation (Confidence Level = 0.95):

These results were obtained considering CⁿT constant, with n=3 for durations shorter than in the data and n=1 for durations longer than in the data.

Benchmark Response	Duration	BMD	BMDL
0.01	1	867.1	526.8
0.05	1	1031	719.9
0.1	1	1131	848.3
0.5	1	1567	1421
0.01	10	402.5	244.5
0.05	10	478.7	334.2
0.1	10	525.1	393.8
0.5	10	727.5	659.7
0.01	20	319.4	194.1
0.05	20	379.9	265.2
0.1	20	416.7	312.5
0.5	20	577.4	523.6
0.01	30	279	169.5
0.05	30	331.9	231.7
0.1	30	364	273
0.5	30	504.4	457.4
0.01	60	221.5	134.6
0.05	60	263.4	183.9
0.1	60	288.9	216.7
0.5	60	400.4	363.1
0.01	120	175.8	106.8
0.05	120	209.1	146
0.1	120	229.3	172
0.5	120	317.8	288.2
0.01	240	139.5	84.76
0.05	240	165.9	115.8
0.1	240	182	136.5

Benchmark Response	Duration	BMD	BMDL
0.5	240	252.2	228.7
0.01	480	69.76	42.38
0.05	480	82.97	57.92
0.1	480	91.01	68.25
0.5	480	126.1	114.4