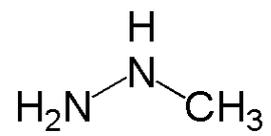


Rapport de seuil de toxicité aiguë
Groupe d'experts toxicologues du
Ministère en charge de l'Environnement

Seuils de Toxicité aiguë
Monométhylhydrazine
N° CAS 60-34-4



Seuils de Toxicité aiguë

Monométhylhydrazine (N° CAS : 60-34-4)

PREAMBULE

Le présent rapport a été établi à partir du rapport INERIS référencé *DRC-19-180992-04856B* « Seuils de Toxicité aiguë pour la monométhyldiazine (N° CAS : 60-34-4) » 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	Décembre 2019
Examen(s) par les experts	Juin 2020
Soumission de la version finale aux experts par voie électronique (si pertinent)	Juillet 2020
Rapport amendé et finalisé	Septembre 2020

TABLE DES MATIÈRES

1. RESUME.....	7
2. INTRODUCTION	10
3. VALEURS OFFICIELLES EXISTANTES	13
4. DONNEES DE TOXICITE CHEZ L'HOMME	16
4.1 Données épidémiocliniques	16
4.2 Données expérimentales chez les Volontaires Sains.....	16
5. DONNEES DE TOXICITE CHEZ L'ANIMAL	17
5.1 Etude des effets létaux.....	17
5.1.1 Chez les Rongeurs : Rat, Souris et Cobayes	17
5.1.2 Chez le Lapin.....	21
5.1.3 Chez le Chien	21
5.1.4 Chez les primates non humains	22
5.2 Etude des effets non létaux.....	23
5.2.1 Chez les Rongeurs : Rat, Souris et Cobayes	23
5.2.2 Chez le Lapin.....	24
5.2.3 Chez le Chien	24
5.2.4 Chez les Primates non humains	26
6. ANALYSE DES DONNEES DE TOXICITE	28
6.1 Analyse des données de mortalité	28
6.1.1 Analyse qualitative.....	28
6.1.2 Analyse quantitative.....	29
6.2 Analyse des effets non létaux	30
6.2.1 Synthèse des effets non létaux chez l'homme.....	30
6.2.2 Synthèse des effets non létaux chez l'animal	31
7. REVUE DES RESULTATS.....	32
7.1 Extrapolation des données expérimentales de l'animal à l'homme	32
7.2 Seuils d'effets létaux chez l'homme.....	33
7.3 Seuils des effets irréversibles.....	35
7.4 Seuils des effets réversibles.....	37
7.5 Seuil de perception.....	37
8. CONCLUSION.....	38

9. REFERENCES.....	40
10. LISTE DES ANNEXES	41

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 à l'INERIS de lui proposer des **"seuils des effets létaux significatifs" (SELS)**, des **"seuils des premiers effets létaux" (SPEL)**, des **"seuils des effets irréversibles" (SEI)**, des **"seuils des effets réversibles" (SER)** et un **"seuil de perception" (SP)** pour la monométhyldiazine (MMH).

Ceci est l'objet du présent rapport élaboré par l'INERIS qui, compte tenu des connaissances, propose les seuils suivants :

◆ Seuils d'effets létaux significatifs

TEMPS (min)	SELS	
	mg.m ⁻³	ppm
1*	6 988	3 717
10	743	395
20	378	201
30	256	136
60	130	69
120	66	35
240	34	18
480	17	9,1

* D'un point de vue toxicologique, il n'est pas pertinent de déterminer de valeur seuil pour un effet donné (létaux, 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*	6 535	3 476
10	694	369
20	353	188
30	239	127
60	122	65
120	62	33
240	32	17
480	16	8,5

◆ **Seuils d'effets irréversibles**

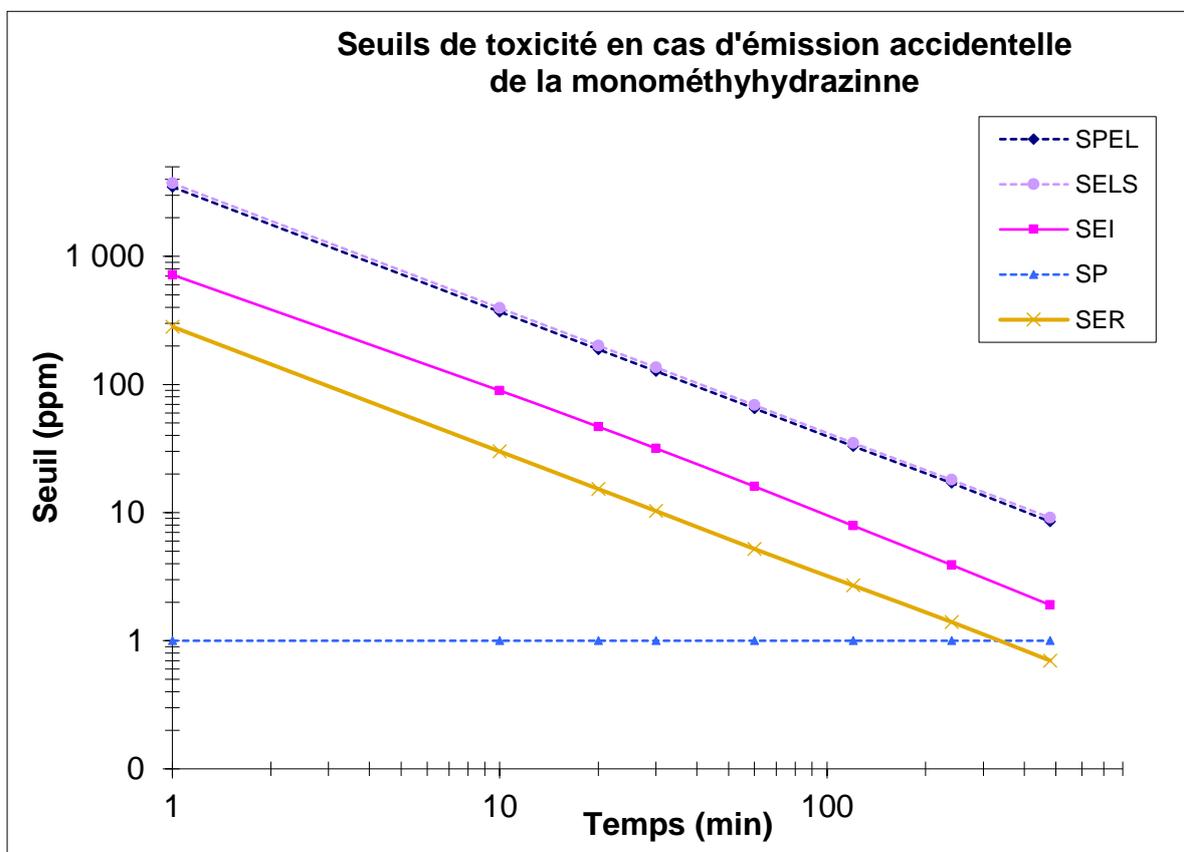
TEMPS (min)	SEIc	
	mg.m ⁻³	ppm
1*	1350	718
10	168	90
20	88	47
30	60	32
60	30	16
120	15	7,9
240	7,2	3,9
480	3,5	1,9

◆ **Seuils d'effets réversibles**

TEMPS (min)	SER	
	mg.m ⁻³	ppm
1*	531	282
10	56	30
20	29	15
30	19	10
60	9,8	5,2
120	5,1	2,7
240	2,6	1,4
480	1,3	0,7

◆ **Seuil de perception**

Seuil olfactif (odeur d'ammoniac) : 1 à 3 ppm (1,9 à 5,6 mg.m⁻³)



Graphique 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 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.

Trois types d'effets toxiques ont été définis :

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

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

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

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

Le ministère en charge de l'environnement a demandé à l'INERIS de lui proposer ces seuils de toxicité aiguë pour la monométhyldiazine (MMH).

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, révisée en décembre 2007 et consultable sur le site Internet de l'INERIS (www.ineris.fr).

Les principales caractéristiques physico-chimiques de la monométhylhydrazine (MMH) sont rassemblées dans le tableau ci-dessous :

Paramètre	Valeur/description	Référence
Nom chimique	Monométhylhydrazine (MMH)	(AEGL, 2001 ; Trochimowicz, 1994)
Numéro CAS	60-34-4	
Numéro EINECS	200-471-4	
Formule chimique	CH ₆ N ₂	
Etat physique (température ambiante)	Liquide	
Poids moléculaire	46,07 g.mol ⁻¹	
Tension de vapeur	5,1 kPa à 20°C	INRS ¹
Concentration de vapeur saturante à 20°C	96,4 g.m ⁻³ (soit 5,1.10 ⁴ ppm)	Voir formule**
Densité vapeur (air=1)	1,6	(AEGL, 2001 ; Shaffer et Wands, 1973 ; US EPA, 1998)
Solubilité (eau)	Insoluble (< 1 mg/ml à 25°C)	(NTP, 1992)
Température d'ébullition	86.85°C	(AIAA, 1999)
Température de fusion	- 53,15°C	(AIAA, 1999)
Limite d'explosivité	LIE = 2,5 % LSE = 98 %	(AIAA, 1999)
Conversion	1 ppm = 1,88 mg.m ⁻³ 1 mg/m ³ = 0,53 ppm	(AEGL, 2001)

¹ Base de données CarAtex,

[http://www.inrs.fr/inrs-pub/inrs01.nsf/IntranetObject-accesParReference/Rubrique9o/\\$File/Visu.html](http://www.inrs.fr/inrs-pub/inrs01.nsf/IntranetObject-accesParReference/Rubrique9o/$File/Visu.html)

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

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

avec P (pression de vapeur) = 5100 Pa à 20°C

MM (masse molaire) = 46,07 g.mol⁻¹

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

T (température) = 293,15 K

La monométhylhydrazine est un liquide transparent et incolore à odeur d'ammoniac. Elle est principalement utilisée dans l'industrie pour la fabrication de produits organiques et dans des applications militaires ou spatiales comme carburants (ergols) de missiles, de satellites ou encore de fusées.

3. VALEURS OFFICIELLES EXISTANTES

En **France**, l'émission accidentelle de monométhyldiazine 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 monométhyldiazine, aucune valeur ERPG n'est disponible.

En revanche, le comité **AEGL** (Acute Exposure Guideline Levels) a publié les valeurs AEGL de la monométhyldiazine au Federal Register de 2001 et 2006 (AEGL, 2001, 2006). Ces valeurs ont le statut de "final" AEGL. Les définitions de ces valeurs AEGL (en français - traduction par le comité AEGL) sont :

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

Les valeurs AEGL pour la monométhylhydrazine sont les suivantes :

Durée (min)	10	30	60	240	480
AEGL-1 (ppm)	ND	ND	ND	ND	ND
AEGL-2 (ppm)	5,3	1,8	0,90	0,23	0,11
AEGL-3 (ppm)	16	5,5	2,7	0,68	0,34

ND : Non déterminé

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 la monométhylhydrazine, cette valeur était initialement de 50 ppm mais a été révisée à 20 ppm en 1995 sur la base d'une réévaluation des études de toxicité aiguë par inhalation chez les animaux.

Des valeurs **Air-MEG** (Military Exposure Guidelines) ont également été établies par l'USACHPPM (US Army Center for Health Promotion and Preventive Medicine) (USAPHC, 2013) :

- Critical / Marginal / Negligible (10 minutes) : 30 / 10 / 0,035 mg.m⁻³
- Critical / Marginal / Negligible (1 heure) : 5,1 / 1,7 / 0,35 mg.m⁻³
- Critical / Marginal / Negligible (8 heures) : 0,064 / 0,021 / 0,002 mg.m⁻³

Classification harmonisée de la monométhylhydrazine (tableau 3 de l'annexe VI du règlement CLP, 10^{ème} ATP du CLP, Règlement (UE) 2017/776) (consulté en juin 2020)

Classe et catégorie de danger	Mention de danger
Carc. 1B	H350 : Peut provoquer le cancer

Il est à noter que les classifications harmonisées nouvellement évaluées portent essentiellement sur les dangers cancérigènes, mutagènes et/ou reprotoxiques (CMR). Ainsi, la classification harmonisée rapportée ci-dessus ne renseigne pas nécessairement de l'ensemble des dangers potentiels.

La classification rapportée par le consortium ayant enregistré la substance selon le règlement (UE) 1907/2006 (REACH) est donc rapportée ci-après.

Classification de la monométhylhydrazine du dossier d'enregistrement REACH² (consulté en juin 2020)

Classe et catégorie de danger	Mention de danger
Acute Tox. 1	H330 : Mortel par inhalation
Acute Tox. 2	H300 : Mortel en cas d'ingestion
Acute Tox. 2	H310 : Mortel par contact cutané
Eye Dam. 1	H318 : Provoque des lésions oculaires graves
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 Acute 1	H400 : Très toxique pour les organismes aquatiques
Aquatic Chronic 1	H410 : Toxique pour les organismes aquatiques, entraîne des effets à long terme

² Inventaire de classification de l'Agence Européenne des produits chimiques (juin 2020), <https://echa.europa.eu/information-on-chemicals/cl-inventory-database/-/discli/details/102739>

4. DONNEES DE TOXICITE CHEZ L'HOMME

4.1 DONNEES EPIDEMIOCLINIQUES

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

4.2 DONNEES EXPERIMENTALES CHEZ LES VOLONTAIRES SAINS

- **MacEwen *et al.*, 1970**

Une étude chez des volontaires sains de sexe masculin (âgés de 23 à 44 ans) a été réalisée chez des individus exposés par inhalation.

Dans une phase préliminaire, un sujet a été exposé à 50 ppm pendant 10 min et un autre à 70 ppm pendant 10 min. Pendant toute la durée de l'exposition et pendant une période d'observation de deux semaines, aucun des deux sujets ne s'est plaint d'effets indésirables.

Ces deux sujets ainsi que cinq sujets supplémentaires ont ensuite été exposés à des concentrations de 90 ppm (169 mg.m⁻³) pendant 10 min. L'exposition a provoqué une irritation des yeux, du nez et de la gorge, mais n'a pas entraîné de larmoiement excessif ni de toux. Les sujets ont présenté une irritation faible à modérée. La surveillance des paramètres biochimiques pendant 60 jours après l'exposition n'a révélé aucun effet mis à part une augmentation de 3 à 5% de la formation des corps de Heinz³ au 7^{ème} jour (sans signe d'anémie ou de réticulocytose) qui a diminué après 2 semaines. Les analyses de spirométrie n'ont révélé aucun effet lié à l'exposition.

Cette étude n'est pas disponible mais elle est décrite dans le dossier AEGL (qui a donc fait l'objet d'un examen approfondi et revu par un comité d'experts).

³ hémoglobine oxydée (généralement sous forme de méthémoglobine) qui forme de petites masses insolubles collées à la membrane et déforme les globules rouges

5. DONNEES DE TOXICITE CHEZ L'ANIMAL

5.1 ETUDE DES EFFETS LETAUX

Une cotation des études est attribuée selon les critères de classification de Klimisch (cotation "x") associée à une brève justification de la valeur de l'indice retenue.

5.1.1 CHEZ LES RONGEURS : RAT, SOURIS ET COBAYES

5.1.1.1 RATS

- **Haun et al., 1970 - Cotation 2** (Etude de bonne qualité, protocole similaire aux lignes directrices OCDE, antérieure aux BPL)
 - ✓ **Espèce étudiée** : Rats Sprague-Dawley
 - ✓ **Conditions expérimentales** : Les animaux ont été exposés dans une chambre d'exposition en corps entier (chambre Rochester modifiée) dans laquelle les vapeurs de monométhylhydrazine ont été mesurées en continu par un détecteur à capture d'électrons.
 - ✓ **Concentrations d'exposition** : 65 à 475 ppm
 - ✓ **Temps d'exposition** : 30, 60, 120 et 240 minutes
 - ✓ **Temps d'observation** : 14 jours
 - ✓ **Sexe et nombre d'animaux par lot** : 10 mâles par groupe
 - ✓ **Lot témoin** : non
 - ✓ **Résultats** : Le tableau en annexe 1 rapporte les décès observés au cours de cette étude chez les rats Sprague-Dawley. Les décès ont été observés dans les 4 heures après exposition sauf pour les deux plus fortes concentrations au temps de 240 minutes où des morts ont été observés pendant l'exposition (2 des 3 morts à 75 ppm et 1 des 9 morts à 85 ppm).
Les CL₅₀ à 30, 60, 120 et 240 minutes calculées par les auteurs sont respectivement de 427 ppm [IC : 398 - 458], 244 ppm [IC : 219 - 275], 127 ppm [IC : 119 - 134] et 78 ppm [IC : 71 - 86].
Les examens histopathologiques ont mis en évidence une hémorragie pulmonaire, une congestion hépatique de degré variable et un gonflement de l'épithélium des tubules rénaux (concentrations d'exposition associées non précisées).

- **Jacobson et al., 1955 - Cotation 2** (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 monométhylhydrazine ont été générées dans une chambre d'exposition (corps entier) de 0,4 m³. Ces vapeurs ont été recueillies dans un barboteur contenant de l'eau acidifiée avec une goutte d'acide chlorhydrique concentré. Les analyses ont été réalisées par titrage iodométrique. Les concentrations analytiques de monométhylhydrazine se situaient en moyenne à 77% de la valeur nominale.
- ✓ **Concentrations d'exposition** : 33, 55, 65, 70, 75, 82 ppm (lecture graphique)
- ✓ **Temps d'exposition** : 240 minutes
- ✓ **Temps d'observation** : 14 jours
- ✓ **Sexe et nombre d'animaux par lot** : 10 mâles par groupe
- ✓ **Lot témoin** : non
- ✓ **Résultats** : Une CL₅₀ de 74 ppm (139 mg.m⁻³) [IC : 71 - 78 ppm] a été déterminée par les auteurs. Une CL₂₀ de 70 ppm (132 mg.m⁻³) a également été estimée à partir de la courbe dose-réponse.

Les auteurs ne rapportent pas les données de mortalité mais à la lecture graphique de la courbe dose/réponse, une mortalité de 0/10, 0/10, 0/10, 3/10, 6/10 et 8/10 pour des concentrations respectives de 33, 55, 65, 70, 75, 82 ppm est observée.

Les rats exposés ont développé une dyspnée, une exophtalmie et des convulsions (les concentrations d'exposition associées ne sont pas rapportées).

5.1.1.2 SOURIS

- **Haun et al., 1970 - Cotation 2** (Etude de bonne qualité, protocole similaire aux lignes directrices OCDE, antérieure aux BPL)
 - ✓ **Espèce étudiée** : Souris ICR
 - ✓ **Conditions expérimentales** : Les animaux ont été exposés dans une chambre d'exposition en corps entier (chambre Rochester modifiée) dans laquelle les vapeurs de monométhylhydrazine ont été mesurées en continu par un détecteur à capture d'électrons.
 - ✓ **Concentrations d'exposition** : 25 à 380 ppm
 - ✓ **Temps d'exposition** : 30, 60, 120 et 240 minutes
 - ✓ **Temps d'observation** : 14 jours
 - ✓ **Sexe et nombre d'animaux par lot** : 20 mâles par groupe
 - ✓ **Lot témoin** : non
 - ✓ **Résultats** : Le tableau en annexe 2 rapporte les décès observés au cours de cette étude chez les souris ICR. Les décès ont été observés dans les 5 heures après exposition sauf pour la plus forte concentration aux temps de 120 et 240 minutes où des morts ont aussi été observés.

Les CL₅₀ à 30, 60, 120 et 240 minutes calculées par les auteurs sont respectivement de 272 ppm [IC : 258 - 287], 122 ppm [IC : 116 - 128], 92 ppm [IC : 88 - 96] et 65 ppm [IC : 63 - 66].

Les examens histopathologiques ont mis en évidence une hémorragie pulmonaire, une congestion hépatique de degré variable et un gonflement de l'épithélium des tubules rénaux.

- **Jacobson *et al.*, 1955 - Cotation 2** (protocole similaire aux lignes directrices OCDE, antérieure aux BPL, concentrations d'exposition uniquement identifiables par lecture graphique)
 - ✓ **Espèce étudiée** : Souris (souche non spécifiée)
 - ✓ **Conditions expérimentales** : Les vapeurs de monométhylhydrazine ont été générées dans une chambre d'exposition (corps entier) de 0,4 m³. Ces vapeurs ont été recueillies dans un barboteur contenant de l'eau acidifiée avec une goutte d'acide chlorhydrique concentré. Les analyses ont été réalisées par titrage iodométrique. Les concentrations analytiques de monométhylhydrazine se situaient en moyenne à 77% de la valeur nominale.
 - ✓ **Concentrations d'exposition** : 41, 45, 51, 52 et 62 ppm (lecture graphique)
 - ✓ **Temps d'exposition** : 240 minutes
 - ✓ **Temps d'observation** : 14 jours
 - ✓ **Sexe et nombre d'animaux par lot** : 20 femelles par groupe
 - ✓ **Lot témoin** : non
 - ✓ **Résultats** : Une CL₅₀ de 56 ppm (105 mg.m⁻³) [IC : 50 - 110 ppm] a été rapportée par les auteurs. Une CL₂₀ de 36 ppm (68 mg.m⁻³) a également été estimée à partir de la courbe dose-réponse.

Les auteurs ne rapportent pas les données de mortalité mais à la lecture graphique de la courbe dose/réponse, une mortalité de 4/20, 7/20, 11/20, 8/20 et 11/20 pour des concentrations respectives de 41, 45, 51, 52 et 62 ppm est observée.

Les souris ont présenté les effets suivants au cours de l'exposition : agitation, dyspnée, convulsions et exophtalmie. L'examen macroscopique des souris a mis en évidence un œdème pulmonaire ainsi qu'une hémorragie pulmonaire (considérée par les auteurs comme secondaire aux convulsions observées).

5.1.1.3 HAMSTER

- **Jacobson *et al.*, 1955 - Cotation 2** (protocole similaire aux lignes directrices OCDE, antérieure aux BPL, absence d'information sur les concentrations d'exposition)
 - ✓ **Espèce étudiée** : Hamster Doré

- ✓ **Conditions expérimentales** : Les vapeurs de monométhylhydrazine ont été générées dans une chambre d'exposition (corps entier) de 0,4 m³. Ces vapeurs sont recueillies dans un barboteur contenant de l'eau acidifiée avec une goutte d'acide chlorhydrique concentré. Les analyses sont réalisées par titrage iodométrique. Les concentrations analytiques de monométhylhydrazine se situaient en moyenne à 77% de la valeur nominale.
 - ✓ **Concentrations d'exposition** : différentes concentrations (non précisées)
 - ✓ **Temps d'exposition** : 240 minutes
 - ✓ **Temps d'observation** : 14 jours
 - ✓ **Sexe et nombre d'animaux par lot** : 10 mâles par groupe
 - ✓ **Lot témoin** : non
 - ✓ **Résultats** : Une CL₅₀ de 143 ppm (270 mg.m⁻³) a été rapportée par les auteurs.
- **MacEwen et Vernot, 1975 - Cotation 2** (Etude de bonne qualité, protocole similaire aux lignes directrices OCDE, antérieure aux BPL et peu de détail sur les conditions expérimentales)
 - ✓ **Espèce étudiée** : Hamster Doré
 - ✓ **Conditions expérimentales** : -
 - ✓ **Concentrations d'exposition** : 460, 620, 810, 910, 1 110 et 1 380 ppm
 - ✓ **Temps d'exposition** : 60 minutes
 - ✓ **Temps d'observation** : 14 jours
 - ✓ **Sexe et nombre d'animaux par lot** : 10 mâles par groupe
 - ✓ **Lot témoin** : non
 - ✓ **Résultats** : Aucun animal n'est mort à la concentration de 460 ppm. Le tableau en annexe 5 rapporte les décès observés chez les hamsters dorés pour les autres concentrations ainsi que l'heure du décès. Ces animaux sont morts dans les 24 heures après la fin de l'exposition. Une CL₅₀ de 991 ppm [IC : 870 - 1 130] a été rapportée par les auteurs.

L'examen macroscopique a révélé une congestion des poumons et du foie ainsi qu'une irritation alvéolaire. Chez les hamsters exposés aux deux plus fortes concentrations, un œdème et une hémorragie pulmonaire ont été observés ainsi qu'une atrophie et des ulcérations de l'épithélium trachéobronchique.

Une irritation immédiate des yeux et du nez, suivie d'une respiration laborieuse et d'un halètement ont également été observés chez tous les groupes exposés. Des convulsions ont également été observées lors des dernières minutes d'exposition chez les hamsters exposés à 1 380 ppm. Ces convulsions ont persisté jusqu'à une heure après l'exposition.

5.1.2 CHEZ LE LAPIN

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

5.1.3 CHEZ LE CHIEN

- **Haun *et al.*, 1970 - Cotation 2** (Etude de bonne qualité, protocole similaire aux lignes directrices OCDE, antérieure aux BPL)

- ✓ **Espèce étudiée** : Chien Beagle
- ✓ **Conditions expérimentales** : Les animaux ont été exposés dans une chambre d'exposition en corps entier (chambre Rochester modifiée) dans laquelle les vapeurs de monométhylhydrazine ont été mesurées en continu par un détecteur à capture d'électrons.
- ✓ **Concentrations d'exposition** : 92 à 400 ppm
- ✓ **Temps d'exposition** : 15, 30 et 60 minutes
- ✓ **Temps d'observation** : 9 semaines
- ✓ **Sexe et nombre d'animaux par lot** : 2 à 5 chiens par groupe (mâles et femelles)
- ✓ **Lot témoin** : non
- ✓ **Résultats** : Le tableau en annexe 3 rapporte les décès observés au cours de cette étude chez les chiens Beagle. Les décès ont été observés dans les 2 heures après exposition.

Les CL₅₀ à 15, 30 et 60 minutes calculées par les auteurs sont respectivement de 390 ppm [IC : 377 - 404], 195 ppm [IC : 174 - 218] et 96 ppm (données insuffisantes pour le calcul de l'IC).

Les examens histopathologiques ont mis en évidence une hémorragie pulmonaire, une congestion hépatique de degré variable et un gonflement de l'épithélium des tubules rénaux. Une hémorragie sous-arachnoïdienne, probablement liée aux convulsions répétées, a également été observée.

- **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 monométhylhydrazine ont été générées dans une chambre d'exposition (corps entier) de 0,7 m³. Ces vapeurs ont été recueillies dans un barboteur contenant de l'eau acidifiée avec une goutte d'acide chlorhydrique concentré. Les analyses ont été réalisées par titrage iodométrique. Les concentrations analytiques de monométhylhydrazine se situaient en moyenne à 77% de la valeur nominale.
- ✓ **Concentrations d'exposition** : 15, 21 et 29 ppm
- ✓ **Temps d'exposition** : 240 minutes

- ✓ **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 15, 21 et 29 ppm sont respectivement de 0/3, 2/3 et 2/3. L'examen macroscopique a révélé un œdème pulmonaire et des foyers hémorragiques dans les poumons.

Les chiens exposés ont développé une hyperactivité, une salivation, des vomissements, une détresse respiratoire et des convulsions. Les chiens ont présenté des températures corporelles élevées, jusqu'à 41,1°C, immédiatement après l'exposition sachant que la température normale chez le chien est de l'ordre de 38°C à 39°C.

5.1.4 CHEZ LES PRIMATES NON HUMAINS

- **Haun et al., 1970 - Cotation 2** (Etude de bonne qualité, protocole similaire aux lignes directrices OCDE, antérieure aux BPL)

- ✓ **Espèce étudiée** : Singe Rhésus
- ✓ **Conditions expérimentales** : Les animaux ont été exposés dans une chambre d'exposition en corps entier (chambre Rochester modifiée) dans laquelle les vapeurs de monométhyldiazine ont été mesurées en continu par un détecteur à capture d'électrons.
- ✓ **Concentrations d'exposition** : 160 ppm [IC : 145-170], 170 ppm [IC : 138-180]
- ✓ **Temps d'exposition** : 60 minutes
- ✓ **Temps d'observation** : 35 jours
- ✓ **Sexe et nombre d'animaux par lot** : 3 à 5 par groupe (3 mâles et 2 femelles pour la concentration de 160 ppm ; 2 mâles et 1 femelle pour la concentration de 170 ppm)
- ✓ **Lot témoin** : non
- ✓ **Résultats** : Aucune mortalité n'a été observée chez les singes exposés à la concentration moyenne de 160 ppm. En revanche, chez les singes exposés à la concentration moyenne de 170 ppm, 2 animaux sur 3 sont morts (singes mâles). Bien que les heures de décès n'aient pas été rapportées, il a été signalé qu'ils ont eu lieu après l'exposition. La CL₅₀ à 60 minutes calculée par les auteurs est de 162 ppm [IC : 118 - 222].

Les examens histopathologiques ont mis en évidence une hémorragie pulmonaire, une congestion hépatique de degré variable et un gonflement de l'épithélium des tubules rénaux. Une hémorragie sous-arachnoïdienne, probablement liée aux convulsions répétées, a également été observée.

- **Haun et al., 1970 - Cotation 2** (Etude de bonne qualité, protocole similaire aux lignes directrices OCDE, antérieure aux BPL)

- ✓ **Espèce étudiée** : Singe Ecureuil
- ✓ **Conditions expérimentales** : Les animaux ont été exposés dans une chambre d'exposition en corps entier (chambre Rochester modifiée) dans laquelle les vapeurs de monométhylhydrazine ont été mesurées en continu par un détecteur à capture d'électrons.
- ✓ **Concentrations d'exposition** : 75 à 376 ppm
- ✓ **Temps d'exposition** : 15, 30 et 60 minutes
- ✓ **Temps d'observation** : 35 jours
- ✓ **Sexe et nombre d'animaux par lot** : 2 à 4 singes femelles par groupe
- ✓ **Lot témoin** : non
- ✓ **Résultats** : Le tableau en annexe 4 rapporte les décès observés au cours de cette étude chez les singes écureuil. Les premiers décès ont été observés à partir de 2 heures après exposition bien que la majorité ait eu lieu entre 10 et 24 heures après l'exposition. Les auteurs rapportent que les données de mortalité observées suggèrent une relation linéaire.

Les CL₅₀ à 15, 30 et 60 minutes calculées par les auteurs sont respectivement de 340 ppm [IC : 298 - 390], 145 ppm [IC : 115 - 182] et 82 ppm [IC : 67 - 101].

Les examens histopathologiques ont mis en évidence une hémorragie pulmonaire, une congestion hépatique de degré variable et un gonflement de l'épithélium des tubules rénaux. Une hémorragie sous-arachnoïdienne, probablement liée aux convulsions répétées, a également été observée.

5.2 ETUDE DES EFFETS NON LETAUX

5.2.1 CHEZ LES RONGEURS : RAT, SOURIS ET COBAYES

Haun et al., 1970 - Cotation 2 (Etude de bonne qualité, protocole similaire aux lignes directrices OCDE, antérieure aux BPL)

- ✓ **Espèce étudiée** : Rats Sprague-Dawley
- ✓ **Conditions expérimentales** : Les animaux ont été exposés dans une chambre d'exposition en corps entier (chambre Rochester modifiée) dans laquelle les vapeurs de monométhylhydrazine ont été mesurées en continu par un détecteur à capture d'électrons.
- ✓ **Concentrations d'exposition** : 65 à 475 ppm
- ✓ **Temps d'exposition** : 30, 60, 120 et 240 minutes
- ✓ **Temps d'observation** : 14 jours
- ✓ **Sexe et nombre d'animaux par lot** : 10 mâles par groupe
- ✓ **Lot témoin** : non
- ✓ **Résultats** : Aucune mortalité n'a été observée à la concentration moyenne de 100 ppm pendant 120 minutes, 65 ppm pendant 240 minutes et 70 ppm pendant 240 minutes.

Les symptômes suivants ont été observés chez les rats survivants : signes d'irritation oculaire et nasale, respiration rapide, diarrhées, augmentation de la fréquence des mictions, piloérection, hyperactivité entrecoupée de périodes d'inactivité caractérisée par une posture rigide et une exophtalmie, tremblements. Aucune information n'est rapportée sur le délai d'apparition de ces symptômes et le nombre d'animaux concernés.

- **Haun et al., 1970 - Cotation 2** (Etude de bonne qualité, protocole similaire aux lignes directrices OCDE, antérieure aux BPL)
 - ✓ **Espèce étudiée** : Souris ICR
 - ✓ **Conditions expérimentales** : Les animaux ont été exposés dans une chambre d'exposition en corps entier (chambre Rochester modifiée) dans laquelle les vapeurs de monométhyldiazine ont été mesurées en continu par un détecteur à capture d'électrons.
 - ✓ **Concentrations d'exposition** : 25 à 380 ppm
 - ✓ **Temps d'exposition** : 30, 60, 120 et 240 minutes
 - ✓ **Temps d'observation** : 14 jours
 - ✓ **Sexe et nombre d'animaux par lot** : 20 mâles par groupe
 - ✓ **Lot témoin** : non
 - ✓ **Résultats** : Aucune mortalité n'a été observée aux concentrations moyennes de 135 à 143 ppm pendant 30 minutes, 70 et 85 ppm pendant 60 minutes, 58 et 60 ppm pendant 120 minutes et 25 à 50 ppm pendant 240 minutes.

Les symptômes suivants ont été observés chez les souris survivantes : signes d'irritation oculaire et nasale, respiration rapide, diarrhées, augmentation de la fréquence des mictions, piloérection, hyperactivité entrecoupée de périodes d'inactivité caractérisée par une posture rigide et une exophtalmie, tremblements. Aucune information n'est rapportée sur le délai d'apparition de ces symptômes et le nombre d'animaux concernés. Des convulsions ont également été observées mais suivies du décès.

5.2.2 CHEZ LE LAPIN

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

5.2.3 CHEZ LE CHIEN

- **Haun et al., 1970 - Cotation 2** (Etude de bonne qualité, protocole similaire aux lignes directrices OCDE, antérieure aux BPL)
 - ✓ **Espèce étudiée** : Chien Beagle

- ✓ **Conditions expérimentales** : Les animaux ont été exposés dans une chambre d'exposition en corps entier (chambre Rochester modifiée) dans laquelle les vapeurs de monométhylhydrazine ont été mesurées en continu par un détecteur à capture d'électrons.
- ✓ **Concentrations d'exposition** : 92 à 400 ppm
- ✓ **Temps d'exposition** : 15, 30 et 60 minutes
- ✓ **Temps d'observation** : 9 semaines
- ✓ **Sexe et nombre d'animaux par lot** : 2 à 5 chiens par groupe (mâles et femelles)
- ✓ **Lot témoin** : non
- ✓ **Résultats** : Aucune mortalité n'a été observée à la concentration moyenne de 92 ppm pendant 60 minutes, 180 ppm pendant 30 minutes et 380 ppm pendant 15 minutes.

Les symptômes suivants ont été observés chez les chiens survivants : signes d'irritation oculaire, vomissements, diarrhées, augmentation de la fréquence des mictions, dilatation pupillaire, hyperactivité, tremblements et convulsions (uniquement chez les chiens exposés à 380 ppm). Aucune information n'est rapportée sur le délai d'apparition de ces symptômes et le nombre d'animaux concernés. Certains de ces symptômes (vomissements et convulsions) ont persistés jusqu'à 6 heures après l'exposition.

Les chiens exposés à la concentration de 92 ppm pendant 60 minutes ont présentés une diminution de l'hématocrite, du taux d'hémoglobine, du nombre d'érythrocytes. Une anémie modérée à sévère est observée chez tous les chiens exposés.

- **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 monométhylhydrazine ont été générées dans une chambre d'exposition (corps entier) de 0,7 m³. Ces vapeurs ont été recueillies dans un barboteur contenant de l'eau acidifiée avec une goutte d'acide chlorhydrique concentré. Les analyses ont été réalisées par titrage iodométrique. Les concentrations analytiques de monométhylhydrazine se situaient en moyenne à 77% de la valeur nominale.
 - ✓ **Concentrations d'exposition** : 15, 21 et 29 ppm
 - ✓ **Temps d'exposition** : 240 minutes
 - ✓ **Temps d'observation** : 14 jours
 - ✓ **Sexe et nombre d'animaux par lot** : 3 mâles par groupe
 - ✓ **Lot témoin** : non

- ✓ **Résultats** : Aucune mortalité n'a été observée à la concentration de 15 ppm. Les chiens exposés à la concentration de 15 ppm ont développé une hyperactivité, des vomissements, des tremblements et des convulsions. L'ensemble des animaux ont récupéré après exposition. Une hémolyse modérée a été observée chez ces animaux avec une diminution de l'hématocrite et du taux d'hémoglobine. Ces effets ont persisté pendant 4 à 8 jours après l'exposition.

5.2.4 CHEZ LES PRIMATES NON HUMAINS

- **Haun et al., 1970 - Cotation 2** (Etude de bonne qualité, protocole similaire aux lignes directrices OCDE, antérieure aux BPL)

- ✓ **Espèce étudiée** : Singe Rhésus
- ✓ **Conditions expérimentales** : Les animaux ont été exposés dans une chambre d'exposition en corps entier (chambre Rochester modifiée) dans laquelle les vapeurs de monométhylhydrazine ont été mesurées en continu par un détecteur à capture d'électrons.
- ✓ **Concentrations d'exposition** : 160 ppm [IC : 145-170], 170 ppm [IC : 138-180]
- ✓ **Temps d'exposition** : 60 minutes
- ✓ **Temps d'observation** : 35 jours
- ✓ **Sexe et nombre d'animaux par lot** : 3 à 5 par groupe (3 mâles et 2 femelles pour la concentration de 160 ppm ; 2 mâles et 1 femelle pour la concentration de 170 ppm)
- ✓ **Lot témoin** : non
- ✓ **Résultats** : Aucune mortalité n'a été observée chez les singes exposés à la concentration moyenne de 160 ppm. Les symptômes suivants ont été observés chez les singes exposés à la concentration moyenne de 160 ppm et ceux survivants à la concentration moyenne de 170 ppm : signes d'irritation oculaire, vomissements, diarrhées, augmentation de la fréquence des mictions, dilatation pupillaire, hyperactivité, tremblements et convulsions. Aucune information n'est rapportée sur le délai d'apparition de ces symptômes et le nombre d'animaux concernés. Certains de ces symptômes (vomissements et convulsions) ont persistés jusqu'à 10 à 24 heures après l'exposition.

Des effets hématologiques ont également été observés : réduction modérée de l'hématocrite, du taux d'hémoglobine, du nombre d'érythrocytes et une augmentation modérée des réticulocytes. Ces modifications hématologiques ont persisté jusqu'à 4 semaines après l'exposition.

- **Haun et al., 1970 - Cotation 2** (Etude de bonne qualité, protocole similaire aux lignes directrices OCDE, non BPL)

- ✓ **Espèce étudiée** : Singe Ecureuil

- ✓ **Conditions expérimentales** : Les animaux ont été exposés dans une chambre d'exposition en corps entier (chambre Rochester modifiée) dans laquelle les vapeurs de monométhyldiazine ont été mesurées en continu par un détecteur à capture d'électrons.
- ✓ **Concentrations d'exposition** : 75 à 376 ppm
- ✓ **Temps d'exposition** : 15, 30 et 60 minutes
- ✓ **Temps d'observation** : 35 jours
- ✓ **Sexe et nombre d'animaux par lot** : 2 à 4 singes femelles par groupe
- ✓ **Lot témoin** : non
- ✓ **Résultats** : Aucune mortalité n'a été observée chez les singes exposés à la concentration moyenne de 75 ppm pendant 60 minutes et de 130 ppm pendant 30 minutes. Les symptômes suivants ont été observés chez les singes survivants : signes d'irritation oculaire, vomissements, diarrhées, augmentation de la fréquence des mictions, dilatation pupillaire, hyperactivité, tremblements et convulsions. Aucune information n'est rapportée sur le délai d'apparition de ces symptômes et le nombre d'animaux concernés. Certains de ces symptômes (vomissements et convulsions) ont persistés jusqu'à 10 à 24 heures après l'exposition.

Des effets hématologiques ont également été observés : réduction modérée de l'hématocrite, du taux d'hémoglobine, du nombre d'érythrocytes et une augmentation modérée des réticulocytes. Ces modifications hématologiques ont persisté jusqu'à 4 semaines après l'exposition.

6. ANALYSE DES DONNEES DE TOXICITE

6.1 ANALYSE DES DONNEES DE MORTALITE

6.1.1 ANALYSE QUALITATIVE

Trois études répondant à des critères de qualité de pertinence pour des conditions d'exposition accidentelle (espèces, conditions expérimentales) et de résultats ont été retenues. Ces études sont les suivantes :

Etudes (auteurs)	Espèce animale	Cotation	Justification
Haun (1970)	Rats Sprague-Dawley Souris ICR Chien Beagle Singe Ecureuil Singe Rhésus	2	Etude de bonne qualité, protocole similaire aux lignes directrices OCDE, non BPL
MacEwen (1975)	Hamster Doré	2	Etude de bonne qualité, protocole similaire aux lignes directrices OCDE, mais non BPL et peu de détail sur les conditions expérimentales
Jacobson (1955)	Rats Sprague-Dawley Souris Hamster Doré* Chien Beagle	2	Etude de bonne qualité, protocole similaire aux lignes directrices OCDE, non BPL, concentrations d'exposition uniquement identifiables par lecture graphique

* pour le hamster, aucune information sur les concentrations d'exposition n'est disponible

Les différentes CL_{50} calculées par les auteurs pour une heure d'exposition ont été comparées afin d'évaluer la sensibilité des espèces. Les espèces les plus sensibles (ayant une CL_{50} plus basse) par ordre de sensibilité croissante sont : le hamster Doré, le rat Sprague-Dawley, le singe Rhésus, la souris ICR, le chien Beagle et le singe Ecureuil (respectivement 991, 244, 162, 122, 96 et 82 ppm). Ce constat est également observé en considérant les CL_{50} calculées par Jacobson (1955) pour 4 heures d'exposition chez le hamster, le rat et la souris (respectivement 143, 74 et 56 ppm).

Le singe Ecureuil présente des caractéristiques physiologiques similaires à celles de l'homme, notamment au niveau respiratoire. C'est également un modèle très utilisé pour l'étude de pathologies ayant un impact sur le système nerveux.

Ainsi, au vu de la grande similarité du singe Ecureuil avec l'homme, notamment au niveau respiratoire et nerveux, cibles des effets de la monométhylhydrazine, ainsi que du fait qu'il s'agit de l'espèce la plus sensible, les données de mortalité obtenues pour cette espèce sont retenues pour l'élaboration des seuils des effets létaux.

6.1.2 ANALYSE QUANTITATIVE

Cette analyse quantitative a été effectuée à partir des études retenues 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 .

L'étude choisie donnant plusieurs couples durée/concentration, 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.

Le calcul des CL_{50} , CL_{05} et CL_{01} 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 selon l'hypothèse d'une fonction de vraisemblance binomiale [FINNEY (1971)]. L'annexe 6 donne les résultats obtenus par le logiciel standard-probit.

Nous pouvons donc 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.

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

L'équation probit établie et la valeur n correspondante, pour l'étude de Haun *et al.*, 1970, sont les suivantes :

$$Y = - 84,98 + 9,869 \log(C^{1,027}T)$$

$$n = 1,027 \quad \text{IC95 [0,942 - 1,139]}$$

Y est une fonction de l'équation probit.

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

6.2 ANALYSE DES EFFETS NON LETAUX

6.2.1 SYNTHÈSE DES EFFETS NON LETAUX CHEZ L'HOMME

Concentration (ppm)	Temps (min)	Effets	Références
50	10	Aucun effet	(MacEwen <i>et al.</i> , 1970)
70	10		
90	10	Irritation des yeux, du nez et de la gorge. Augmentation des corps de Heinz au 7 ^{ème} jour, normal à 2 semaines.	

6.2.2 SYNTHÈSE DES EFFETS NON LÉTAUX CHEZ L'ANIMAL

Concentration (ppm)	Temps (min)	Effets	Espèce	Références
100	120	Irritation oculaire et nasale, respiration rapide, diarrhées, augmentation de la fréquence des mictions, piloérection, hyperactivité entrecoupée de périodes d'inactivité caractérisé par une posture rigide et une exophtalmie, tremblements.	Rat Sprague-Dawley	(Haun <i>et al.</i> , 1970)
65	240			
70	240			
135 - 143	30			
70 - 85	60			
58 - 60	120			
25 - 50	240			
92	60	Irritation oculaire, vomissements, diarrhées, augmentation de la fréquence des mictions, dilatation pupillaire, hyperactivité, tremblements et convulsions (uniquement à 380 ppm). Diminution de l'hématocrite, du taux d'hémoglobine, du nombre d'érythrocytes (uniquement à 92 ppm).	Chien Beagle	
180	30			
380	15			
15	240	Hyperactivité, vomissements, tremblements et convulsions. Hémolyse modérée avec diminution de l'hématocrite et du taux d'hémoglobine.		(Jacobson <i>et al.</i> , 1955)
160	60	Irritation oculaire, vomissements, diarrhées, augmentation de la fréquence des mictions, dilatation pupillaire, hyperactivité, tremblements et convulsions.	Singes Rhésus	Haun <i>et al.</i> , 1970
170				
75				
130		Réduction modérée de l'hématocrite, du taux d'hémoglobine, du nombre d'érythrocytes et une augmentation modérée des réticulocytes	Singe Ecureuil	

7. REVUE DES RESULTATS

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

Après absorption, la monométhyldiazine 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 monométhyldiazine n'est pas défini mais cette substance induit des effets irritants locaux au niveau respiratoire (œdème et hémorragie pulmonaire), cutané et oculaire, ainsi que des effets sur le système nerveux tels que des tremblements ou des convulsions. Des effets hématologiques ainsi que plus rarement hépatiques et rénaux sont également observés.

Aucune donnée disponible ne montre un effet cancérigène après une exposition aiguë à la monométhyldiazine. Des effets cancérigènes ont été observés chez la souris et le hamster exposés de façon répétée, principalement au niveau de l'appareil respiratoire. La majorité des essais *in vivo* chez la souris et le chien montre des résultats négatifs et semble indiquer que la substance n'est pas mutagène. La monométhyldiazine serait donc une substance cancérigène à seuil (non génotoxique). Par ailleurs, à des concentrations où la toxicité maternelle n'était pas observée, la monométhyldiazine n'a pas induit de toxicité sur le développement ou de tératogénicité. Ces éléments suggèrent donc qu'une exposition unique à la monométhyldiazine ne devrait pas entraîner le développement de tumeur ou d'effet sur la reproduction ou le développement.

Bien que le mécanisme de toxicité ne soit pas clairement identifié, la monométhyldiazine induit principalement des effets locaux au niveau pulmonaire ainsi que des effets systémiques (hématologiques, neurologiques...).

Le singe Ecureuil présente des caractéristiques physiologiques similaires à celles de l'homme, notamment au niveau respiratoire. Au vu de la grande similarité du singe Ecureuil avec l'homme, notamment au niveau respiratoire et nerveux, cibles des effets de la monométhyldiazine, ainsi que du fait qu'il s'agit de l'espèce la plus sensible, aucun facteur d'incertitude inter-espèce n'est retenu.

7.2 SEUILS D'EFFETS LETAUX CHEZ L'HOMME

L'annexe 6 donne les CL₀₁, CL₀₅ et CL₅₀ pour la monométhyldiazine 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	3 476	1	3 717
10	369	10	395
20	188	20	201
30	127	30	136
60	65	60	69
120	33	120	35
240	17	240	18
480	8,5	480	9,1

Comme indiqué dans la méthodologie française de détermination des seuils, la valeur du seuil de toxicité aiguë pour une exposition d'une minute est une donnée purement mathématique calculée sans réelle signification toxicologique. Cette valeur doit donc être considérée avec précaution. Ceci est d'autant plus vrai pour la monométhyldiazine pour laquelle les modélisations présentent des droites de régression avec une pente accentuée.

Bien que le mécanisme d'action de la monométhylhydrazine ne soit pas clairement identifié, cette substance induit des effets locaux et systémiques. Le singe Ecureuil est l'espèce la plus sensible et présente des caractéristiques physiologiques similaires à celles de l'homme, aucun facteur d'incertitude inter-espèce n'est retenu.

TEMPS (min)	SELS	
	mg.m ⁻³	ppm
1	6 988	3 717
10	743	395
20	378	201
30	256	136
60	130	69
120	66	35
240	34	18
480	17	9,1

TEMPS (min)	SPEL	
	mg.m ⁻³	ppm
1	6 535	3 476
10	694	369
20	353	188
30	239	127
60	122	65
120	62	33
240	32	17
480	16	8,5

$$Y = - 84,98 + 9,869 \log(C^{1,027}T)$$

$$n = 1,027 \quad IC95 [0,942 - 1,139]$$

Les droites de régression (mortalité) ayant des pentes très accentuées, les SELS et les SPEL sont très proches. La marge de sécurité est donc très étroite entre les premiers effets létaux et les effets létaux significatifs. Cela est d'autant plus vrai que le temps d'exposition est important.

7.3 SEUILS DES EFFETS IRREVERSIBLES

Aucune étude ne met en évidence d'effet irréversible à la suite d'une exposition unique par inhalation à la méthylhydrazine. 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 une approche alternative calculatoire qui consiste à retenir comme point de départ (POD) la limite inférieure de l'intervalle de confiance de la CL₀₁.

CL₀₁ INF (ppm)	
Temps (min)	
1	2154
10	269
20	140
30	95
60	48
120	24
240	12
480	5,6

Le singe Ecureuil est l'espèce la plus sensible et présente des caractéristiques physiologiques similaires à celles de l'homme, aucun facteur d'incertitude inter-espèce n'est retenu. Un facteur d'incertitude de 3 peut être utilisé pour prendre en compte la variabilité intra-espèce dans l'établissement des seuils d'effets irréversibles (calculatoires) :

TEMPS (min)	SEI _c	
	mg.m ⁻³	ppm
1	1350	718
10	168	90
20	88	47
30	60	32
60	30	16
120	15	7,9
240	7,2	3,9
480	3,5	1,9

7.4 SEUILS DES EFFETS REVERSIBLES

Les seuils d'effets réversibles pour la monométhyldiazine peuvent être calculés à partir des résultats de l'étude de MacEwen *et al.*, 1970. Parmi les 7 volontaires, une irritation des yeux, du nez et de la gorge (réversible dès la fin de l'exposition) a été rapportée à la concentration de 90 ppm pendant 10 minutes ainsi qu'une augmentation des corps de Heinz au 7^{ème} jour après exposition (réversible 2 semaines après).

Le point de départ (POD) de 90 ppm pour une exposition de 10 minutes a donc été retenu et les concentrations aux autres temps d'exposition ont été calculés en appliquant la loi de Haber (avec $n = 1,027$) tel que décrit dans la méthodologie française. Un facteur d'incertitude de 3 est proposé pour prendre en compte la variabilité intra-espèce dans l'établissement des seuils d'effets réversibles :

TEMPS (min)	SER	
	mg.m ⁻³	ppm
1	531	282
10	56	30
20	29	15
30	19	10
60	9,8	5,2
120	5,1	2,7
240	2,6	1,4
480	1,3	0,7

7.5 SEUIL DE PERCEPTION

Le seuil olfactif proposé se base sur les études suivantes : AEGL, 2001 ; CNESST, 1991 ; Jacobson *et al.*, 1955 ; Shaffer et Wands, 1973, et est de 1 à 3 ppm (1,9 à 5,6 mg.m⁻³).

8. CONCLUSION

◆ Seuils d'effets létaux

TEMPS (min)	SELS	
	mg.m ⁻³	ppm
1*	6 988	3 717
10	743	395
20	378	201
30	256	136
60	130	69
120	66	35
240	34	18
480	17	9,1

TEMPS (min)	SPEL	
	mg.m ⁻³	ppm
1*	6 535	3 476
10	694	369
20	353	188
30	239	127
60	122	65
120	62	33
240	32	17
480	16	8,5

$$Y = - 84,98 + 9,869 \log(C^{1,027}T)$$

$$n = 1,027 \quad IC95 [0,942 - 1,139]$$

◆ **Seuils d'effets irréversibles**

TEMPS (min)	SEIc	
	mg.m ⁻³	ppm
1*	1350	718
10	168	90
20	88	47
30	60	32
60	30	16
120	15	7,9
240	7,2	3,9
480	3,5	1,9

◆ **Seuils d'effets réversibles**

TEMPS (min)	SER	
	mg.m ⁻³	ppm
1*	531	282
10	56	30
20	29	15
30	19	10
60	9,8	5,2
120	5,1	2,7
240	2,6	1,4
480	1,3	0,7

◆ **Seuil de perception**

Le seuil olfactif proposé se base sur les études suivantes : AEGL, 2001 ; CNESST, 1991 ; Jacobson *et al.*, 1955 ; Shaffer et Wands, 1973, et est de 1 à 3 ppm (1,9 à 5,6 mg.m⁻³).

9. REFERENCES

AIAA (1999) - Fire, Explosion, Compatibility and Safety Hazards of Hypergols, Monométhylhydrazine, American Institute of Aeronautics and Astronautics, SP-085-1999.

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

AEGL (2006) - Acute Exposure Guideline Levels for Selected Airborne Chemicals, Volume 6, Monomethylhydrazine. Update of Monomethylhydrazine AEGLs. Committee on Acute Exposure Guidelines Levels, Committee on Toxicology, United States Environmental Protection Agency.

CNESST (1991) - Commission des normes, de l'équité, de la santé et de la sécurité du travail, Méthylhydrazine.

Haun C.C., MacEwen J.D., Vernot E.H. and Egan G.F. (1970) - Acute inhalation toxicity of monomethylhydrazine vapor. *Am. Ind. Hyg. Assoc. J.*, **31**, 667-677.

INRS - CarAtex, caractéristiques ATEX de la méthylhydrazine. *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.

MacEwen J.D., Theodore J. and Vernot E.H. (1970) - Human exposure to EEL concentrations of monomethylhydrazine. Proceedings of the First Annual Conference on Environmental Toxicology. AMRL-TR-70-102. . *Aerospace Medical Research Laboratory*.

MacEwen J.D. and Vernot E.H. (1975) - Acute inhalation toxicity of hydrazine, monomethylhydrazine and unsymmetrical dimethylhydrazine in golden Syrian hamsters. Toxic Hazards Research Unit Annual Report. AMRL-TR-75-57. Aerospace Medical Research Laboratory.

NTP (1992) - National Toxicology Program Chemical Repository Database. Institute of Environmental Health Sciences, National Institutes of Health (NTP). Research Triangle Park, North Carolina: NTP. *National Toxicology Program*.

Shaffer C.B. and Wands R.C. (1973) - Guides for short-term exposure limits to hydrazines. In Proceedings of the Seventh Annual Conference on Environmental Toxicology, Fairborn, OH., 235-242.

Trochimowicz H.J. (1994) - Heterocyclic and miscellaneous nitrogen compounds. In Patty's Industrial Hygiene and Toxicology, 4th Ed., G.D. Clayton and F.E. Clayton, eds. New York: John Wiley & Sons., 3442-3445.

US EPA (1998) - Extremely Hazardous Substances (EHS) Chemical Profiles and Emergency First Aid Guides. Washington, D.C.: U.S. Government Printing Office. *U.S. Environmental Protection Agency*.

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

10. LISTE DES ANNEXES

Repère	Désignation	Nombre de pages
Annexe 1	Données de mortalité chez les rats Sprague-Dawley (Haun et al., 1970)	1
Annexe 2	Données de mortalité chez les souris ICR (2
Annexe 3	Données de mortalité chez le chien Beagle (Haun et al., 1970)	1
Annexe 4	Données de mortalité chez les singes écureuil (Haun et al., 1970)	1
Annexe 5	Données de mortalité chez les hamsters Doré (MacEwen et Vernot, 1975)	1
Annexe 6	Sortie du logiciel	3
Annexe 7	Critères pour la cotation de Klimisch (1997)	1

**Annexe 1 : Données de mortalité chez les rats Sprague-Dawley
(Haun *et al.*, 1970)**

Temps d'exposition (min)	Concentration d'exposition (ppm)	Mortalité
30	375 [344 - 380]	3/10
	400 [370 - 410]	6/10
	400 [390 - 415]	3/10
	425 [400 - 460]	2/10
	450 [400 - 476]	6/10
	475 [425 - 500]	8/10
60	200 [155 - 208]	2/10
	250 [195 - 260]	5/10
	268 [173 - 295]	7/10
120	100 [97 - 103]	0/10
	113 [110 - 122]	2/10
	125 [115 - 135]	5/10
	150 [140 - 155]	9/10
240	65 [55 - 75]	0/10
	70 [63 - 75]	0/10
	75 [68 - 80]	3/10
	85 [78 - 95]	9/10

Annexe 2 : Données de mortalité chez les souris ICR (Haun *et al.*, 1970)

Temps d'exposition (min)	Concentration d'exposition (ppm)	Mortalité
30	143 [80 - 168]	0/20
	135 [88 - 168]	0/20
	142 [88 - 155]	0/20
	143 [78 - 168]	0/20
	205 [130 - 243]	0/20
	200 [93 - 213]	4/20
	250 [118 - 315]	9/20
	250 [118 - 300]	7/20
	322 [220 - 360]	15/20
	324 [190 - 390]	13/20
	345 [98 - 413]	19/20
	380 [203 - 413]	18/20
60	85 [55 - 98]	0/20
	70 [53 - 83]	0/20
	100 [80 - 110]	10/20
	98 [85 - 110]	5/20
	113 [85 - 118]	4/20
	105 [70 - 115]	3/20
	120 [93 - 145]	16/20
	120 [90 - 145]	13/20
	145 [130 - 163]	12/20
	140 [88 - 170]	10/20
	155 [93 - 163]	15/20
	155 [90 - 163]	15/20
	180 [78 - 213]	20/20
	200 [80 - 225]	20/20

Temps d'exposition (min)	Concentration d'exposition (ppm)	Mortalité
120	58 [50 - 63]	0/20
	60 [58 - 80]	0/20
	68 [60 - 75]	1/20
	68 [58 - 75]	0/20
	83 [65 - 88]	6/20
	85 [75 - 88]	9/20
	105 [93 - 123]	15/20
	108 [95 - 120]	16/20
	120 [90 - 140]	20/20
	128 [100 - 250]	18/20
240	27 [10 - 35]	0/20
	25 [23 - 30]	0/20
	50 [48 - 53]	0/20
	50 [45 - 55]	0/20
	55 [50 - 58]	0/20
	55 [50 - 58]	1/20
	63 [55 - 70]	5/20
	60 [50 - 68]	2/20
	63 [48 - 68]	13/20
	63 [58 - 68]	10/20
	68 [63 - 75]	18/20
	66 [60 - 70]	13/20
	83 [60 - 113]	19/20
	83 [65 - 88]	18/20

Annexe 3 : Données de mortalité chez le chien Beagle (Haun et al., 1970)

Temps d'exposition (min)	Concentration d'exposition (ppm)	Mortalité
60	92 [83 - 96]	0/3
	107 [98 - 110]	3/3
30	180 [155 - 200]	0/2
	190 [148 - 200]	1/3
	200 [170 - 213]	2/2
15	380 [350 - 400]	0/2
	390 [345 - 410]	1/2
	400 [345 - 440]	3/5

**Annexe 4 : Données de mortalité chez les singes écureuil (Haun
et al., 1970)**

Temps d'exposition (min)	Concentration d'exposition (ppm)	Mortalité
15	300 [293 - 310]	1/4
	340 [296 - 345]	1/2
	376 [350 - 400]	3/3
30	130 [128 - 135]	0/3
	150 [135 - 155]	2/3
	170 [155 - 170]	2/2
60	75 [75 - 80]	0/2
	85 [70 - 95]	2/4
	90 [88 - 92]	2/2

**Annexe 5 : Données de mortalité chez les hamsters Doré
(MacEwen et Vernot, 1975)**

Temps d'exposition (min)	Concentration d'exposition (ppm)	Mortalité	Heure de décès
60	460	0/10	-
	620	2/10	18 h
	810	2/10	18 h
	910	2/10	2,5 h et 18 h
	1 110	7/10	3 à 1 h 4 à 17 h
	1 380	9/10	6 à 3 h 3 à 10 h

Annexe 6 : Sortie du logiciel

"VERSION 1.0"

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

Chemical: Monométhylhydrazine

Species: Singe Ecureuil

Study: Haun et. al, 1970

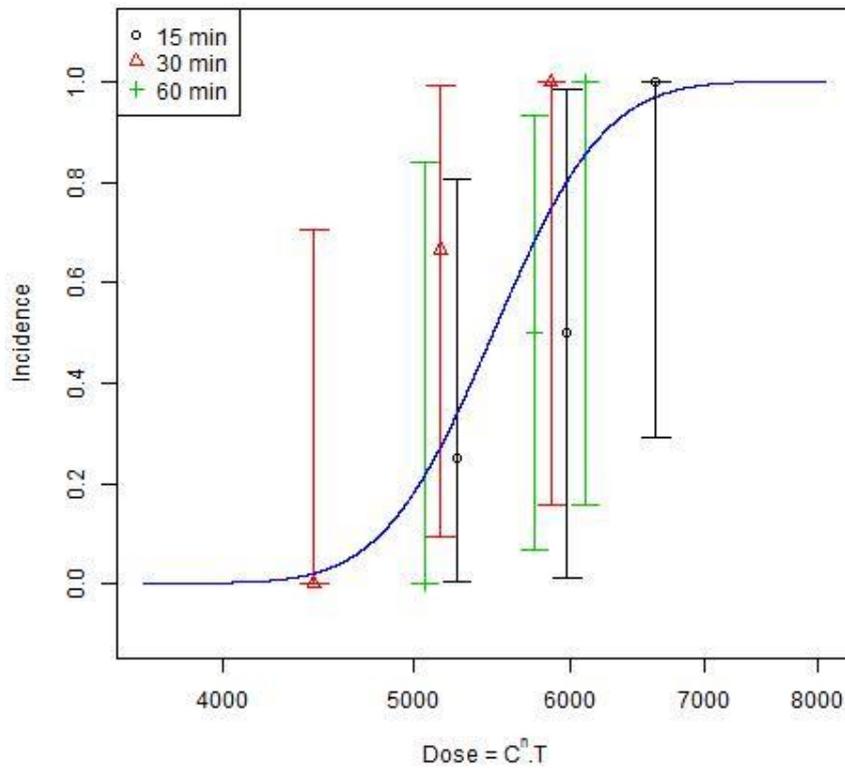
Data:

Concentration	Subjects	Incidence	Duration
300	4	1	15
340	2	1	15
376	3	3	15
130	3	0	30
150	3	2	30
170	2	2	30
75	2	0	60
85	4	2	60
90	2	2	60

Convergence of Parameter Estimation= converged

Parameter Estimates:

Parameter	Estimate	Lower Conf. Limit	Upper Conf. Limit
n	1.027	0.9415	1.139
slope (β)	9.869	4.438	16.89
intercept (α)	-84.98	-145.7	-38.66



Model fit:

Maximum Log Likelihood=-11.68

Scaled residuals:

-0.351
-1.05
0.313
-0.243
1.56
0.833
-0.731
-0.768
0.59

Chi-square=5.978

Goodness of Fit=0.5423

Benchmark Dose Computation (Confidence Level = 0.95):

Benchmark Response	exposure duration	BMD	BMDL	Difference between expected and observed loglikelihood at confidence interval lower limit
0.01	1	3476	2154	-3.221e-07
0.05	1	3717	2425	-3.102e-07
0.1	1	3853	2577	-3.019e-07
0.5	1	4372	3135	-2.657e-07
0.01	10	369.3	268.8	-2.955e-08
0.05	10	395	308.2	-2.573e-08
0.1	10	409.4	330.7	-2.315e-08
0.5	10	464.6	411.3	-1.279e-08
0.01	20	188.1	140.3	-1.451e-08
0.05	20	201.2	161.8	-1.224e-08
0.1	20	208.5	174.4	-1.066e-08
0.5	20	236.6	220.4	-3.973e-09
0.01	30	126.7	95	-9.644e-09
0.05	30	135.5	109.7	-8.07e-09
0.1	30	140.5	118.4	-6.995e-09
0.5	30	159.4	150.3	-2.232e-09
0.01	60	64.54	47.91	-4.891e-09
0.05	60	69.02	55.11	-4.137e-09
0.1	60	71.54	59.26	-3.624e-09
0.5	60	81.18	74.15	-1.688e-09
0.01	120	32.86	23.68	-2.537e-09
0.05	120	35.15	27.03	-2.227e-09
0.1	120	36.43	28.92	-2.024e-09
0.5	120	41.34	35.63	-1.31e-09
0.01	240	16.74	11.55	-1.338e-09
0.05	240	17.9	13.09	-1.221e-09
0.1	240	18.55	13.94	-1.147e-09
0.5	240	21.05	17.03	-8.874e-10
0.01	480	8.522	5.585	-7.097e-10
0.05	480	9.115	6.293	-6.682e-10
0.1	480	9.447	6.688	-6.427e-10
0.5	480	10.72	8.126	-5.494e-10

Annexe 7 : Critères pour la cotation de Klimisch (1997)

Cotation	Catégorie de validité
<p>1</p> <ul style="list-style-type: none"> - 1a - 1b - 1c - 1d 	<p>Valide sans restriction</p> <ul style="list-style-type: none"> - Etude BPL respectant les tests standardisés (OCDE, EC, EPA, FDA, etc.) - Comparable à des tests standardisés ("guidelines") - Protocole en accord avec méthode standardisée nationale (AFNOR, DIN, etc.) - Protocole en accord avec d'autres méthodes standardisées scientifiquement acceptées, et suffisamment détaillé.
<p>2</p> <ul style="list-style-type: none"> - 2a - 2b - 2c - 2d - 2e - 2f - 2g 	<p>Valide avec restriction</p> <ul style="list-style-type: none"> - Etude standardisée sans documentation détaillée - Etude standardisée avec restrictions acceptables - Comparable à une étude standardisée avec restrictions acceptables - Protocole en accord avec les méthodes standardisées nationales, avec restrictions acceptables - Etude bien documentée et en accord avec les principes scientifiques, acceptable pour l'évaluation - Méthode de calcul acceptée - Données provenant d'ouvrages de références et de collecte de données
<p>3</p> <ul style="list-style-type: none"> - 3a - 3b - 3c 	<p>Non valide</p> <ul style="list-style-type: none"> - Document insuffisant pour l'évaluation - Déficiences méthodologiques significatives - Protocole inconcevable
<p>4</p> <ul style="list-style-type: none"> - 4a - 4b - 4c - 4d - 4e 	<p>Non évaluable</p> <ul style="list-style-type: none"> - Résumé - Littérature secondaire - Référence originale non disponible - Référence originale dans un autre langage que la langage international - Documentation insuffisante pour l'évaluation