

RAPPORT D'ÉTUDE
DRC-08-94398-08674A

06/2008

**Seuils de Toxicité aiguë
Méthanol**

Seuils de Toxicité aiguë - Méthanol

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

Client (ministère, industriel, collectivités locales) : Ministère de l'Ecologie et du développement Durable - Ministère de la Santé, de la Famille et des Personnes Handicapées

Liste des personnes ayant participé à l'étude : Sylvie TISSOT

PREAMBULE

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

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

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

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

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

	Rédaction	Vérification	Approbation
NOM	S. TISSOT	F. BOIS	C. BOUDET
Qualité	Ingénieur	Conseiller scientifique	Responsable d'unité
Visa			

TABLE DES MATIERES

1. RÉSUMÉ.....	4
2. INTRODUCTION	7
3. VALEURS OFFICIELLES EXISTANTES	10
4. DONNÉES DE TOXICITÉ CHEZ L'HOMME	12
4.1 Données de métabolisme et toxicocinétique	12
4.2 Données épidémiocliniques	12
4.3 Données expérimentales chez les Volontaires Sains.....	13
5. DONNÉES DE TOXICITE CHEZ L'ANIMAL	15
5.1 Etude des effets létaux.....	15
5.2 Etude des effets non létaux.....	17
6. ANALYSE DES DONNÉES DE TOXICITÉ	18
6.1 Analyse des données de mortalité	18
6.2 Analyse des effets non létaux	20
7. REVUE DES RESULTATS	22
7.1 Extrapolation des données expérimentales de l'animal à l'homme	22
7.2 Seuils d'effets létaux chez l'homme	22
7.3 Seuils des effets irréversibles.....	23
7.4 Seuils des effets réversibles.....	23
7.5 Seuil de perception	24
8. CONCLUSION.....	25
9. RÉFÉRENCES	27
10. LISTE DES ANNEXES	29

1. RESUME

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

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

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

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

◆ **Seuils d'effets létaux**

TEMPS (min)	SEL ₀₅	
	mg/m ³	ppm
1	215 143	164 231
10	99 860	76 229
20	79 259	60 503
30	69 240	52 855
60	54 956	41 951
120	43 618	33 296
240	34 619	26 427
480	17 309	13 213

TEMPS (min)	SEL ₀₁	
	mg/m ³	ppm
1	198 044	151 179
10	91 924	70 171
20	72 960	55 695
30	63 737	48 654
60	50 588	38 617
120	40 152	30 650
240	31 868	24 327
480	15 934	12 163

◆ **Seuils d'effets irréversibles**

En l'absence de données disponibles dans la littérature, il n'a pas été possible de déterminer des seuils des effets irréversibles pour le méthanol.

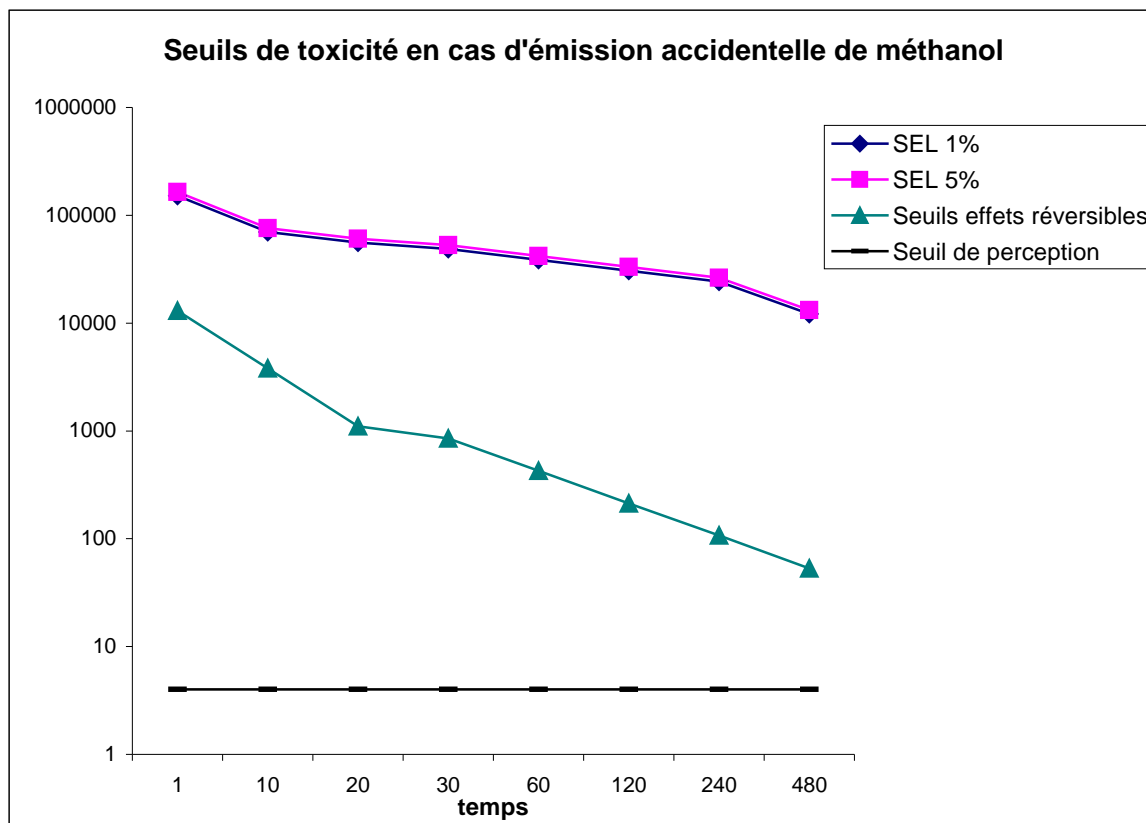
◆ **Seuils d'effets réversibles**

TEMPS (min)	SER	
	mg/m ³	ppm
1	17 025	12 996
10	4 978	3 800
20	1 446	1 104
30	1 119	854
60	559	427
120	279	213
240	140	107
480	69	53

◆ **Seuil de perception**

Seuil de perception olfactive : 4 ppm (5 mg/m³)

Graphe récapitulatif des seuils de toxicité aiguë



2. INTRODUCTION

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

Les définitions des seuils de toxicité ont été actées le 20 août 2003, au sein du groupe d'experts toxicologues composé de représentants et d'experts toxicologues du Ministère de l'Ecologie et du Développement Durable et du Ministère de la Santé, de la Famille et des Personnes Handicapées, de l'INERIS, de l'INRS, de l'IRSN, de Centres Hospitalo-Universitaires et de l'Industrie et sont reprises dans la méthodologie révisée 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" (S.E.L.S), les "seuils des premiers effets létaux" (S.P.E.L), les "seuils des effets irréversibles" (S.E.I.), les "seuils des effets réversibles" (S.E.R.) et le "seuil de perception" (S.P.).

- ✓ 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 donné, au dessus de laquelle la population exposée pourraient présenter des effets réversibles.
- ✓ le « seuil de perception » (SP) correspond à la concentration dans l'air entraînant la détection sensorielle de la substance chimique par la population exposée.

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

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

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

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

Paramètre	Valeur/description	Référence
Nom chimique	Méthanol alcool méthylique, carbinol	-
Numéro CAS	67-56-1	INRS, 2003
Formule chimique	CH ₃ OH	INRS, 2003
Etat physique	Liquide incolore	INRS, 2003
Poids moléculaire	32,04 g.mol ⁻¹	INRS, 2003
Tension de vapeur	12,3 kPa à 20°C	INRS, 2003
Concentration de vapeur saturante à 20°C	162 g.m ⁻³ 212 220 ppm	Voir formule ¹
Densité vapeur (air=1)	1,11	INRS, 2003
Solubilité dans l'eau	Non disponible	-
Température d'ébullition/fusion	64,5°C/-97,8°C	INRS, 2003
Limite d'explosivité (ppm)	Limite inférieure : 67000 Limite supérieure : 365000	INRS, 2003
Conversion	1,31 mg/m ³ = 1 ppm 0,763 ppm = 1 mg/m ³ (25°C, 1011 hPa)	OMS IPCS, 1997

¹Calcul 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) = 12,3 kPa

MM (masse molaire) = 32,04 g.mol⁻¹

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

T (température) = 293,15 K

Le méthanol est la matière première pour la fabrication de formol et d'acide acétique. C'est un agent de méthylation en synthèse organique pour la fabrication de nombreux dérivés méthyliques. Il est utilisé également comme solvant pour les peintures, vernis, encres, colorants, adhésifs et films. C'est enfin un agent d'extraction en chimie organique (purification des essences, huiles, graisses, produits pharmaceutiques).

Le méthanol est un liquide incolore volatil, d'odeur plutôt agréable (pur). Il est miscible à l'eau (réaction exothermique) et à la plupart des solvants organiques. C'est un produit chimiquement stable mais son groupe hydroxyle est le plus mobile (par rapport aux autres alcools) lui conférant une capacité réactionnelle importante. Son oxydation brutale conduit au dégagement de CO₂ et eau alors qu'une oxydation partielle le transforme en formol puis acide formique. Il peut enfin réagir brutalement avec des oxydants puissants et les métaux alcalins (INRS, 2003).

3. VALEURS OFFICIELLES EXISTANTES

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

Temps (min)	10	20	30	60	120
Effets létaux	Interpolation de la CL ₅₀ (rat, 4h, 64 000 ppm, IUCLID)				
S.E.L. (ppm)	97 610	69 000	56 350	40 000	27 000
Effets irréversibles	Extrapolation de l'IDLH (1987)				
S.E.S. (ppm)	43 300	30 618	25 000	17 700	12 500
Odeur	Valeur tirée des fiches INRS				
S.P. (ppm)	3 à 5 900				

Par ailleurs, aux **Etats-Unis**, l'**A.I.H.A.** (American Industrial Hygienist Association) publie des valeurs **E.R.P.G.** (Emergency Response Planning Guidelines) en cas d'émission de substances toxiques pour une exposition d'une heure.

L'A.I.H.A. définit trois seuils d'effets correspondant à trois niveaux : E.R.P.G.-1, E.R.P.G.-2, E.R.P.G.-3. Les définitions (en anglais) sont les suivantes :

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

Pour le méthanol, les valeurs des E.R.P.G. (2005) sont :

- **E.R.P.G.-1** : 200 ppm
- **E.R.P.G.-2** : 1 000 ppm
- **E.R.P.G.-3** : 5 000 ppm

De plus, le comité **A.E.G.L.s** (Acute Exposure Guideline Levels) élabore les valeurs A.E.G.L.s du méthanol (février 2005). Ces valeurs ont le statut de « interim » A.E.G.L.s. Les définitions de ces valeurs A.E.G.L.s (en anglais) sont :

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

Les valeurs A.E.G.L.s pour le méthanol sont les suivantes :

Durée (min)	10	30	60	240	480
A.E.G.L.-1 (ppm)	670	670	530	340	270
A.E.G.L.-2 (ppm)	11 000	4 000	2 100	730	520
A.E.G.L.-3 (ppm)	40 000	14 000	7 200	2 400	1 600

Rappel : Il existe également une valeur seuil I.D.L.H. (1987) correspondant à un niveau d'exposition maximale en milieu professionnel pour une durée de 30 minutes n'entravant pas l'évacuation des individus, ni n'induisant d'effets nocifs irréversibles. Pour le méthanol, cette valeur était initialement de 25 000 ppm mais a été révisée à 6 000 ppm en 1995. La révision a été réalisée à partir de données de toxicité aiguë par inhalation chez l'animal (Izmerov et al. 1982), valeur conservatrice en raison d'un manque de données disponibles chez les travailleurs.

Classement du méthanol (annexe I de la directive 67/548/CEE)

F, t

R11: facilement inflammable.

R 23/24/25 : Toxique par inhalation, par contact avec la peau et par ingestion

R 39/23/24/25: Toxique: danger d'effets irréversibles très graves par inhalation, par contact avec la peau et par ingestion.

4. DONNEES DE TOXICITE CHEZ L'HOMME

4.1 DONNEES DE METABOLISME ET TOXICOCINETIQUE

Le méthanol est un toxique systémique dont la toxicité dépend de son métabolisme

Chez l'homme comme chez l'animal, il peut être absorbé par voie orale, cutanée et par inhalation. Chez l'homme, il a été montré que le taux d'absorption par inhalation est compris entre 53 et 85% (Leaf et Zatman, 1952 ; Sedivec *et al.*, 1981). Par ingestion, le pic d'absorption est observé 30 à 60 minutes après ingestion. Le méthanol se distribue uniformément dans les tissus et organes.

Par inhalation le temps de demie-vie est d'environ 1,5 à 2 heures pour des expositions chez l'homme de 8 heures à des concentrations de 38 à 800 ppm (Sedivec *et al.*, 1981 ; Batterman *et al.* 1998).

Après absorption, le méthanol est oxydé initialement en formaldéhyde soit par l'alcool déshydrogénase chez l'homme et les primates, soit par le système catalase-péroxydase chez les autres mammifères (Watkins *et al.* 1970 ; Horton *et al.*, 1992). La seconde étape (très rapide, le formaldéhyde n'est jamais mis en évidence) est la transformation du formaldéhyde en acide formique / formate. Enfin, la voie métabolique des composés à un atome de carbone conduit à la production de CO₂ qui est l'étape limitante de la biotransformation du méthanol.

Chez l'homme et le singe, le formate est à l'origine de l'acidose et des troubles ophtalmiques (effets primaires caractéristiques). Il est transformé chez les rongeurs et les lagomorphes pour lesquels ces effets n'apparaissent pas. Chez ces espèces, la mort est liée à une dépression du système nerveux central.

L'élimination du méthanol est effectuée par voie respiratoire (air exhalé, méthanol et CO₂) ou par voie urinaire (méthanol et formiates). La concentration urinaire en méthanol est corrélée au taux sanguin et est un bon marqueur d'imprégnation de l'organisme (OMS IPCS, 1997).

4.2 DONNEES EPIDEMIOCLINIQUES

Le seuil de détection olfactif du méthanol est très variable d'un individu à l'autre et les valeurs expérimentales chez l'homme s'étalent de 3 à 5 900 ppm (INRS, 2003 ; AIHA, 1989).

Les intoxications aiguës par inhalation ou voie dermique sont rares contrairement à celles fréquentes par ingestion (le plus souvent liée à la consommation d'alcool frelaté). L'intoxication par inhalation s'observe essentiellement dans l'industrie avec apparition des symptômes en 10-48 heures après absorption et diffusion dans l'organisme. Le tableau clinique est constitué de signes neurologiques (dépression du système nerveux central, état ébrieux), digestifs (douleurs abdominales, vomissements et nausées), visuels (névrite optique rétro-bulbaire pouvant entraîner une cécité) et biologiques (acidose métabolique). Il est observé également des signes respiratoires : irritation des muqueuses nasales et oculaires, blépharospasme, trachéite, bronchite.

Il a été reporté de nombreuses morts accidentelles après inhalation de méthanol en fin de 19^e siècle, début du 20^e. Dans la majorité des cas, les expositions ont lieu lors de manipulations de méthanol en tant que solvant industriel (industrie du bois). Les concentrations et durées d'exposition ne sont pas clairement définies (Buller et Wood, 1904 ; Posner, 1975 ; Becker, 1983 ; Frederick *et al.*, 1984).

◆ **ACGIH (1986)**

Le cas d'une intoxication fatale d'une femme en 1932 a été reporté. Cette salariée avait été exposée pendant 12 heures à des concentrations estimées entre 4 000 et 13 000 ppm. Le délai entre la fin d'exposition et la mort n'est pas reporté ni aucun autre détail.

◆ **Humperdick (1941)**

L'intoxication au méthanol d'un travailleur exposé à une atmosphère humide (concentrations mesurées comprises entre 1200 et 8300 ppm) est reportée. Cet homme n'avait jamais présenté auparavant de symptôme bien qu'il soit dans cette entreprise depuis 4 ans. Cet individu a présenté une cécité de l'œil droit ainsi qu'une forte altération du champ visuel de l'œil gauche. Aucune atteinte oculaire n'a été reportée chez les 22 autres salariés exposés, sans mention d'éventuels autres symptômes observés.

◆ **NIOSH (1981)**

Il est reporté les résultats d'une étude environnementale à un poste de travail. Des prélèvements d'air ont été effectués toutes les 5 minutes pendant 25 minutes. La concentration moyenne d'exposition de l'opérateur est de 1025 ppm. L'individu ainsi exposé a présenté des signes d'irritation oculaire au terme des 25 minutes d'exposition. Aucune information relative à l'intensité des symptômes, ni concernant la mise en évidence d'autres cas pour le même type d'expositions n'est reportée.

4.3 DONNEES EXPERIMENTALES CHEZ LES VOLONTAIRES SAINS

◆ **Flury et Wirth (1933)**

Deux à quatre sujets ont été exposés pendant 5 minutes à des concentrations de 760, 7600 et 65400 ppm en méthanol (concentrations nominales, absence de mesures analytiques). Le méthanol a été pulvérisé dans la chambre d'exposition et propagé dans celle-ci par un ventilateur. Une perception olfactive a été notée à la plus faible dose. A la concentration de 7600 ppm, de légers signes d'irritation nasale ont été observés. A 65400 ppm les individus ont présenté une forte irritation nasale (insupportable), des irritations oculaires intenses et une impossibilité de respiration profonde. La réversibilité des effets observés n'est pas mentionnée.

◆ **Leonardos et al. (1969)**

Un panel de quatre individus entraînés a été soumis à au moins 5 concentrations de méthanol (concentrations individuelles non reportées) via un système de chambre d'exposition associée à une anti-chambre alimentée par de l'air filtré afin de procéder à un « lavage » olfactif des sujets. Le seuil de détection du méthanol a été mesuré à 100 ppm pour ces individus.

◆ **Hellman et Small (1974)**

Ces auteurs ont déterminé les seuils de détection olfactive de 101 produits pétrochimiques chez un panel entraîné d'individus. Les détails de la procédure (mesures analytiques, système d'exposition, ...) ne sont pas reportés.

Pour le méthanol, la limite absolue de détectabilité a été déterminée pour 4,26 ppm. A cette concentration, 50 % du panel a été en mesure de détecter une odeur. Le seuil moyen de détection déterminé pour ce panel a été de 53,3 ppm pour le méthanol.

◆ **Cook et al. (1991)**

Douze jeunes hommes (étant leur propre témoin) ont été exposés en double aveugle à 190 ppm de méthanol pendant 75 minutes. Les fonctions visuelles, auditives et neuro-comportementales ont été testées (22 tests différents) avant, pendant et après exposition. Certains sujets ont présenté de la fatigue et des difficultés de concentrations. Des modifications mineures des potentiels évoqués auditifs et visuels, ont aussi été enregistrées. L'intensité de ces observations n'a pas permis de mettre en évidence des différences significatives liées à l'exposition au méthanol.

◆ **Chuwers et al. (1995)**

26 volontaires sains (15 hommes, 11 femmes) ont été exposés à 200 ppm de méthanol pendant 4 heures dans une chambre (étude en aveugle, avec un groupe exposé et l'autre non). Les concentrations d'exposition ont été mesurées continuellement au cours de l'exposition. Des tests visuels, comportementaux et neurophysiologiques ont été effectués avant et après exposition.

Les concentrations sanguines et urinaires de méthanol et de formate ont été déterminées de 15 à 240 minutes pendant l'exposition et 1, 2, 3 et 4 heures après exposition. Les taux de méthanol mesurés ont représenté la variabilité inter-individus : les variations dépendaient de l'âge, de la consommation d'alcool et de tabac. Aucune détection olfactive du méthanol, ni aucun signe clinique n'ont été enregistrés chez les volontaires exposés. Les tests réalisés n'ont pas montré de différence significative avec les individus témoins non exposés.

◆ **Batterman et al. (1998)**

Lors de cette étude de toxicocinétique, 4 femmes ont été exposées consécutivement à 800 ppm de méthanol pendant 30, 60 et 120 minutes. Un autre groupe de 3 femmes et 12 hommes ont été exposés à 800 ppm pendant 8 heures.

Les auteurs n'ont pas décrit l'éventuelle présence ou absence de signes cliniques chez ces volontaires.

◆ **Muttray et al. (2001)**

Douze étudiants hommes ont été exposés pendant 4 heures à des concentrations comprises entre 20 et 200 ppm. Les concentrations dans la chambre d'exposition ont été mesurées analytiquement. Des électroencéphalogrammes ont été effectués chez les sujets en fin d'exposition avec les yeux fermés ou ouverts et lors d'un stress visuel colorique. Des différences au niveau des EEG ont été enregistrées sur les sujets exposés ayant les yeux fermés. Des questionnaires basés sur 17 signes cliniques ont été renseignés par les sujets avant et 2 et 4 heures après exposition. L'intensité des symptômes ressentis étaient cotée de 0 (aucun) à 5 (sévère). Aucun signe clinique significatif n'a été mis en évidence suite à l'exposition au méthanol.

Les modifications observées sur l'EEG n'ont pas été considérées par les auteurs comme un effet adverse mais résultant d'un effet sub-clinique excitateur du méthanol.

5. DONNEES DE TOXICITE CHEZ L'ANIMAL

5.1 ETUDE DES EFFETS LETAUX

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

5.1.1 CHEZ LES RONGEURS : RAT, SOURIS ET COBAYES

5.1.1.1 CHEZ LE RAT

◆ Loewy et Von der Heide (1914) - cotation 4

Seul un résumé de cette étude est disponible ce qui justifie une cotation de Klimisch 4

Des rats (espèce et sexe non spécifiés) ont été exposés à différents couples temps-concentrations de méthanol. Il est reporté de la mortalité pour une exposition de 18-20 heures à 31 600 ppm. Les concentrations de 22 500 ppm pendant 8 heures et 50000 ppm pendant 150 minutes ont entraîné une narcose chez les animaux. Une exposition de 20 heures à 13 000 ppm s'est traduite par une prostration des rats. Des animaux léthargiques ont été observés pour une exposition de 8 heures à 8 800 ppm. Aucun effet n'a été observé à la concentration de 2 000 ppm pendant 8 heures.

◆ BASF (1980a, b) - cotation 2

Ces études ont été réalisées selon le respect des BPL avec un descriptif complet des conditions expérimentales et des résultats. Toutefois, les résultats analytiques montrent des limites de détection analytique pour les plus fortes concentrations justifiant une cotation de Klimisch 2

Des rats Sprague-Dawley (10/sexe/lot) ont été exposés à des concentrations de 87,6 à 151,1 mg/L soit de 66856 à 115320 ppm de méthanol pendant 240 minutes. Les animaux ont été exposés de manière oro-nasale. Les concentrations dans la chambre d'exposition ont été déterminées par analyse chromatographique. Les données individuelles de mortalité sont reportées en annexe (tableau 1). Des concentrations létales 50% ont été déterminées pour chacun des sexes et tous sexes confondus. Les résultats sont les suivants :

- CL₅₀ (240 min) mâle + femelle = 97 840 ppm
- CL₅₀ (240 min) mâle = 99 740 ppm
- CL₅₀ (240 min) femelle = 88 450 – 106 080 ppm

Dans une seconde étude, des rats Sprague-Dawley (10/sexe/lot) ont été exposés à des concentrations de 31,1 à 160 mg/L soit 23736 à 122112 ppm de méthanol pendant 360 minutes. Le dispositif d'exposition comprenait la tête et les nez des animaux. Les concentrations dans la chambre d'exposition ont été déterminées par analyse chromatographique. Les données individuelles de mortalité sont reportées en annexe. Des concentrations létales 50% ont été déterminées pour chacun des sexes et tous sexes confondus. Les résultats sont les suivants :

- CL₅₀ (360 min) mâle + femelle = 66 780 ppm
- CL₅₀ (360 min) mâle = 70 670 ppm

- CL₅₀ (360 min) femelle = 62 650 ppm

Lors de ces deux études, Les animaux ont présenté une hyper-sécrétion aqueuse au niveau des yeux et du nez, des difficultés respiratoires, une locomotion de type ébrieuse, de l'apathie et une narcose.

5.1.1.2 CHEZ LA SOURIS

◆ **Marshbitz et al. (1936) – cotation 3**

La génération de l'atmosphère et les autres conditions expérimentales de cette étude ne permettent pas une évaluation correcte des résultats ce qui justifie une cotation de Klimisch 3

Des souris blanches ont été exposées à des concentrations nominales de 40 à 200 mg/L soit 30 560 à 152 800 ppm de méthanol jusqu'à 4 heures. Les expositions ont été réalisées dans une chambre de 12 litres et les vapeurs de méthanol ont été générées par évaporation à partir d'un disque de papier filtre imbibé contenu dans une boîte de Pétri. Il n'est pas reporté si les concentrations dans la chambre d'exposition ont été contrôlées.

Au cours de l'exposition, les souris ont présenté une phase d'engourdissement, puis une phase d'excitation, suivie d'une période d'incoordination motrice puis finalement une narcose. L'apparition de la narcose est survenue après 190 à 89 minutes en fonction de la concentration d'exposition. Un taux de mortalité de 45% a été enregistré au cours du mois de suivi post-exposition.

◆ **Scott et al. (1981) – cotation 4**

Seul un résumé de cette étude est disponible ce qui justifie une cotation de Klimisch 4

Une concentration létale 50% (CL₅₀) de 41 000 ppm a été déterminée chez la souris male exposée 6 heures à du méthanol.

Une période d'observation de 24 heures des animaux a mis en évidence une kératoconjonctivite ainsi que des modifications morphologiques hépatiques à l'autopsie.

◆ **Izmerov et al. (1982) - cotation 4**

Seul un résumé de cette étude est disponible ce qui justifie une cotation de Klimisch 4

Une concentration létale 50% (CL₅₀) de 37 594 ppm a été déterminée chez la souris exposée pendant 2 heures à du méthanol

5.1.2 CHEZ LE LAPIN

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

5.1.3 CHEZ LE CHIEN

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

5.1.4 CHEZ LES PRIMATES NON HUMAINS

◆ Mac Cord (1931) – cotation 3

Cette étude ancienne, non BPL ne reporte aucune information concernant les mesures des concentrations d'exposition, la provenance des singes ou leur statut sanitaire, le nombre d'animaux par lot. Ce manque d'information ne permet pas d'assurer la qualité des données présentées d'où une cotation de Klimisch 3.

Des singes Rhésus (31 males et femelles) ont été exposés à des concentrations de 1000, 5000, 10000, 20000 et 40000 ppm. Aucune mesure des concentrations d'exposition dans la chambre n'est reportée. L'exposition pendant 4 heures à 40000 ppm entraîne une mortalité rapide. Une exposition de 1 heure à la même concentration a entraîné une altération de l'état général et une mortalité retardée de 2 à 3 jours. Un nombre total de 3 animaux a été exposé à 40000 ppm sans mention du nombre par durée d'exposition.

Les auteurs n'ont pas rapporté le nombre d'animaux exposés aux autres concentrations, ni les durées d'exposition, ainsi que les observations effectuées chez ces animaux.

5.1.5 CHEZ LES CHATS

◆ Flury et Wirth (1933) – cotation 4

Seul un résumé de cette étude est disponible ce qui justifie une cotation de Klimisch 4

Deux chats ont été exposés à des concentrations de 18200, 33400, 44800, 65400, 85900 et 107200 ppm pendant 6 heures. Il a été observé des mortalités retardées chez 1 des 2 chats pour l'exposition à 33400, 65400 et 107200 ppm et chez les 2 chats exposés à 85900 ppm.

5.2 ETUDE DES EFFETS NON LÉTAUX

5.2.1 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.) chez les rongeurs.

5.2.2 CHEZ LE LAPIN

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

5.2.3 CHEZ LE CHIEN

◆ Loewy et von der Heide (1914) – cotation 4

Seul un résumé de cette étude est disponible ce qui justifie une cotation de Klimisch 4

Des chiens (races, sexes et nombre non spécifiés) ont été exposés à des vapeurs de méthanol. Les conditions expérimentales et le suivi post-exposition n'ont pas été reportés.

Aux concentrations de 36700 ppm pour 8 heures et de 50000 ppm pour 1 heure, les animaux ont présenté une prostration et de l'incoordination motrice. Aucun signe clinique

n'a été observé aux concentrations de 2 000 ppm pendant 24 heures et 13 700 ppm pendant 4 heures.

5.2.4 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.).

Des données d'exposition sub-chroniques et chroniques sont toutefois disponibles mais leur exploitation pour la détermination des seuils de toxicité aiguë ne semble pas pertinente bien que le primate soit l'espèce de choix pour l'étude des effets du méthanol pour l'homme.

5.2.5 CHEZ LE CHAT

◆ Flury et Wirth (1933) – cotation 4

Seul un résumé de cette étude est disponible ce qui justifie une cotation de Klimisch 4

Des lots de 2 chats ont été exposés à des concentrations de 18 200, 33 400, 44 800, 65 400, 85 900 et 107 200 ppm pendant 6 heures. Une hypersialorrhée et des troubles de l'équilibre ont été observés à la concentration de 18 200 ppm. Une léthargie a été enregistrée chez les animaux en fin d'exposition pour les concentrations supérieures ou égales à 33 400 ppm. Une prostration des animaux a été observée après 4,4 - 4,1 et 4 heures d'exposition aux concentrations respectives de 65 400, 85 900 et 107 200 ppm.

6. ANALYSE DES DONNEES DE TOXICITE

6.1 ANALYSE DES DONNEES DE MORTALITE

6.1.1 ETUDES QUALITATIVES

Une étude répondant à des critères de qualité pertinents correspondant aux conditions d'exposition accidentelle (espèces, conditions expérimentales) et de résultats a été retenue. Cette étude est celle de :

◆ BASF (1980 a,b) - cotation 2

Les résultats de cette étude sont présentés dans le tableau en annexe (§10. Tableau 1).

6.1.2 ANALYSE QUANTITATIVE

Cette analyse quantitative a été effectuée à partir des études retenues en § 6.1.1.

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.

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 .

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)]. Le tableau 2 en Annexe (§ 9.) donne les valeurs obtenues.

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.

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.

Les données disponibles n'ont permis qu'une détermination de la dose toxique pour les temps de 240 et 360 minutes en raison d'une absence de convergence des données.

Ces doses toxiques s'expriment comme ci-après :

- Pour 240 minutes, dose = $8,264 \ln(\text{concentration}) - 94,876$
- Pour 360 minutes, dose = $5,714 \ln(\text{concentration}) - 63,509$

La concentration est exprimée en ppm

Il est ainsi déterminé des valeurs de CL 1%, 5% et 50% pour ces 2 temps d'exposition. Les autres temps d'exposition peuvent être déterminés par l'application de la loi de Haber en utilisant un valeur « n » par défaut de 3 ou 1 (cf méthodologie révisée de décembre 2007).

6.2 ANALYSE DES EFFETS NON LETAUX

6.2.1 SYNTHÈSE DES EFFETS NON LETAUX CHEZ L'HOMME

Temps (min)	Concentration (ppm)	Effets	Référence
240	200	Aucune altération neurologique ni visuelle	Chuwers <i>et al.</i> (1995)
75	190	Aucune modification significative des résultats de tests neuro-comportementaux	Cook <i>et al.</i> (1991)
5	7600	Irritations légères nasales et oculaires	Flury et Wirth (1933)
5	65400	Forte irritation nasale	
	3 à 5900 ≈ 160	Seuil de détection olfactive	AIHA (1989)

6.2.2 SYNTHÈSE DES EFFETS NON LÉTAUX CHEZ L'ANIMAL

Espèce	Temps (min)	Concentration (ppm)	Effets	Référence
Chien	60 480	50 000 36 700	Prostration, incoordination motrice	Loewy et von der Heide (1914)
Rat	480	36 700	Narcose	Loewy et von der Heide (1914)
	190	50 000		
	20 h	13 000	Prostration	
Chat	360	18 200	Sialorrhée, troubles de l'équilibre	Flury et Wirth (1933)
		> 33 400	Léthargie	

7. REVUE DES RESULTATS

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

L'extrapolation des données animales à l'homme est étroitement liée aux données de métabolisme et de toxicocinétique (paragraphe 4.1). D'après ces données, il apparaît que l'espèce de choix (la plus proche de l'homme) est le primate. En effet, le métabolisme des rongeurs et lagomorphes est très différent ainsi que les métabolites toxiques produits. De ce fait, les symptômes et les effets toxiques (pouvant induire la mort) ne sont pas les mêmes.

7.2 SEUILS D'EFFETS LETAUX CHEZ L'HOMME

Le tableau n°2 en annexe (c.f §10, tableau 2) donne les CL_{01} , CL_{05} et CL_{50} pour le méthanol ainsi que leurs intervalles de confiance et pour des durées d'exposition de 240 et 360 minutes. Comme discuté en 6.1.2, l'application de la loi de Haber selon la méthodologie proposée dans le cadre d'ACUTEX permet de déterminer des valeurs de CL_{01} et CL_{05} pour les autres temps d'exposition.

Les valeurs obtenues pour les CL_{01} et CL_{05} sont les suivantes :

Temps (min)	CL_{01}	Temps (min)	CL_{05}
1	453 536	1	492 694
10	210 513	10	228 688
20	167 084	20	181 510
30	145 961	30	158 564
60	115 850	60	125 852
120	91 950	120	99 889
240	72 980	240	79 281
480	36 490	480	39 640

De plus, il convient de tenir compte des différences inter-espèces liées aux aspects de métabolisme et toxicocinétique (§ 7.1.1.). L'application de la même méthodologie recommande dans ce cas l'application d'un facteur d'incertitude de 3 lors de l'extrapolation de l'animal à l'homme. Les valeurs ainsi déterminées et retenues par le groupe d'experts toxicologues sont les suivantes :

TEMPS (min)	S.E.L. ₀₅	
	mg/m ³	ppm
1	215 143	164 231
10	99 860	76 229
20	79 259	60 503
30	69 240	52 855
60	54 956	41 951
120	43 618	33 296
240	34 619	26 427
480	17 309	13 213

TEMPS (min)	S.E.L. ₀₁	
	mg/m ³	ppm
1	198 044	151 179
10	91 924	70 171
20	72 960	55 695
30	63 737	48 654
60	50 588	38 617
120	40 152	30 650
240	31 868	24 327
480	15 934	12 163

7.3 SEUILS DES EFFETS IRREVERSIBLES

En l'absence de données disponibles dans la littérature concernant les effets irréversibles du méthanol par inhalation chez l'homme et l'animal, le groupe d'experts toxicologues a convenu de ne pas déterminer de seuils des effets irréversibles en cas d'émission accidentelle de méthanol.

Au vu des différences de métabolisme et de toxicocinétique, il n'a pas été jugé pertinent de dériver de seuils pour les effets irréversibles selon la méthode de calcul proposée dans la méthodologie.

7.4 SEUILS DES EFFETS REVERSIBLES

L'examen des études disponibles chez les volontaires sains (Flury et wirth, 1933 ; NIOSH, 1981) permet de mettre en évidence les effets réversibles suivants : des irritations oculaires et nasales réversibles pour des concentrations de 7 600 et 1 025 ppm et des durées d'exposition respectives de 5 et 25 minutes.

L'application de la loi de Haber permet de calculer les valeurs suivantes pour la détermination des seuils des effets réversibles du méthanol:

TEMPS (min)	SER	
	mg/m ³	ppm
1	17 025	12 996
10	4 978	3 800
20	1 446	1 104
30	1 119	854
60	559	427
120	279	213
240	140	107
480	69	53

7.5 SEUIL DE PERCEPTION

L'analyse des données disponibles dans la littérature montre que la détection olfactive du méthanol est très variable entre les individus et peut être comprise entre environ 3 et 5900 ppm (AIHA, 1989).

L'étude de Hellman et Small (1974) reporte un seuil limite de détection à 4 ppm. Et un seuil moyen de perception de 53,3 ppm.

Ainsi, le groupe d'experts toxicologues propose de retenir un seuil de perception de 4 ppm pour le méthanol.

8. CONCLUSION

◆ Seuils d'effets létaux

TEMPS (min)	SEL₀₅	
	mg/m³	ppm
1	215 143	164 231
10	99 860	76 229
20	79 259	60 503
30	69 240	52 855
60	54 956	41 951
120	43 618	33 296
240	34 619	26 427
480	17 309	13 213

TEMPS (min)	SEL₀₁	
	mg/m³	ppm
1	198 044	151 179
10	91 924	70 171
20	72 960	55 695
30	63 737	48 654
60	50 588	38 617
120	40 152	30 650
240	31 868	24 327
480	15 934	12 163

◆ Seuils d'effets irréversibles

En l'absence de données disponibles dans la littérature, il n'a pas été possible de déterminer des seuils des effets irréversibles pour le méthanol.

◆ **Seuils d'effets réversibles**

TEMPS (min)	SER	
	mg/m ³	ppm
1	17 025	12 996
10	4 978	3 800
20	1 446	1 104
30	1 119	854
60	559	427
120	279	213
240	140	107
480	69	53

◆ **Seuil de perception**

Seuil de perception olfactive : 4 ppm (3 mg/m³)

9. RÉFÉRENCES

ACGIH (1986) Documentation of the Threshold Limit Values and Biological Exposure Indices. *In: American Conference of Governmental Industrial Hygienists*, Cincinnati, OH, USA, Eds, pp.372.

ACUTEX (2006) - ACUTEX Technical Guidance Document - methodology to develop AETLs. European R&D project.1-162

AIHA (1989) - Odor thresholds for chemicals with established occupational health standards. American Industrial Hygiene Association. Fairfax, VA, USA.

AIHA (2005) - Emergency response planning guideline - Methanol - AIHA emergency Response Planning Guideline Committee. American Industrial Hygiene Association. Akron.

BASF (1980a) - Bestimmung der akuten Inhalationstoxizität LC50 von Methanol (Merck min. 99,8%) als Dampf bei 4stündiger Exposition an Sprague-Dawley-Ratten.

BASF (1980b) - Bestimmung der akuten Inhalationstoxizität LC50 von Methanol (Merck min. 99,8%) als Dampf bei 6stündiger Exposition an Sprague-Dawley-Ratten.

Batterman S.A., Franzblau A., D'Arcy J.B., Sargent N.E., Gross K.B. and Schreck R.M. (1998) - Breath, urine, and blood measurements as biological exposure indices of short-term inhalation exposure to methanol. *Int Arch Occup Environ Health*, **71**, 325-335.

Becker C.E. (1983) - Methanol poisoning. *J Emerg Med*, **1**, 51-58.

Buller F. and Wood C.A. (1904) Poisoning by wood alcohol. Eds Press of American medical association, Chicago.

Chuwers P., Osterloh J., Kelly T., D'Alessandro A., P. Q. and Becker C. (1995) - Neurobehavioral effects of low-level methanol vapor exposure in healthy human volunteers. *Environ Res*, **71**, 141-150.

Cook M.R., Bergman F.J., Cohen H.D., Gerkovich M.M., Graham C., Harris R.K. and Siemann L.G. (1991) - Effects of methanol vapor on human neurobehavioral measures. *Res Rep Health Eff Inst*, **42**, 1-45.

Frederick L.J., Schulte A. and Apol A. (1984) - Investigation and control of occupational hazards associated with the use of spirit duplicators. *Am Ind Hyg Assoc J*, **45**, 51-55.

Flury F. and Wirth W. (1933) - Zur toxikologie der Lösungsmittel. *Arch Gewerbepath Gewerbehyg*, **5**, 1-90.

Hellman T.M. and Small F.H. (1974) - Characterization of the odor properties of 101 petrochemicals using sensory methods. *J Air Pollution Control Assoc*, **24**, 979-982.

Horton V.L., Higuchi M.A. and Rickert D.E. (1992) - Physiologically based pharmacokinetic model for methanol in rats, monkeys and humans. *Toxicol Appl Pharmacol*, **117**, 26-36.

Humperdinck K. (1941) - Über das Problem der chronischen Intoxikation mit Methanoldämpfen (cited in NIOSH, 1976). *Arch Gewerbepath Gewerbehyg*, **10**, 569-574.

INRS (2003) - Fiche toxicologique n°5 - Méthanol. Institut National de Recherche et de Sécurité. http://www.inrs.fr/index_fla.html.

Izmerov N.F., Sanotsky I.V. and Sidorov K.K. (1982) - Toxicometric parameters of industrial toxic chemicals under single exposure. Centre of International Projects, GKNT. Moscow.

Leaf G. and Zatman L.J. (1952) - A study of the conditions under which methanol may exert a toxic hazard in industry. *Brit J Ind Med*, **9**, 19-31.

Leonardos G., Kendall D. and Barnard N. (1969) - Odor threshold determinations of 53 odorant chemicals. *J Air Pollution Control Assoc*, **19**, 991-995.

Loewy A. and von der Heide R. (1914) - Die Aufnahme von Methylalkohol durch Inhalation [The uptake of methyl alcohol by inhalation]. *Biochem Ztg*, **65**, 230-252.

Marshbitz L.M., Sklianskaya R.M. and Urieva F.I. (1936) - The relative toxicity of acetone, methyl alcohol and their mixtures. II. Their action on white mice. *J Ind Hyg Toxicol*, **18**, 117-122.

Muttray A., Kürten r., Jung D., Schicketanz K.-H. and Konietzko J. (2001) - Acute effects on the human EEG after an external Exposure to 200 ppm methanol. *Int Arch Occup Environ Health*, **74**, 43-48.

NIOSH (1987) - IDLH documentation - Methanol. <http://www.cdc.gov/niosh/idlh>.

NRC (2005) - Acute exposure guideline levels for Methanol. National Research Council - National Academy of Sciences. Washington. interim report.35 p.

OMS IPCS (1997) - Monograph EHC 196. World Health Organisation, International Programme on Chemical Safety. <http://www.inchem.org/fullist.htm>.

Posner H.S. (1975) - Biohazards of methanol in proposed new uses. *J Toxicol Environ Health*, **1**, 153-171.

Scott J.B., Smith F.A. and Garman R.H. (1981) - Exposure of mice to CH₂Cl₂ and CH₃OH alone and in combination. *Toxicol Appl Pharmacol*, **48**, A105.

Sedivec V., Mraz M. and Flek J. (1981) - Biological monitoring of persons exposed to methanol vapours. *Int Arch Occup Environ Health*, **48**, 257-271.

Watkins W.D., Goodman J.I. and Tephly T.R. (1970) - Inhibition of methanol and ethanol oxidation by pyrazole in the rat and monkey in vivo. *Mol Pharmacol*, **6**, 567-572.

10. LISTE DES ANNEXES

Tableau 1 : principales données expérimentales sur la mortalité induite par le méthanol

Etudes	Espèces	Durée d'exposition (min)	Concentration (ppm)	Nombre de décès	Nombre d'animaux par lot	Valeur
BASF	Rat	240	115 320*	20	20	2
			115 167	18	20	
			106 085	16	20	
			88 455	3	20	
			66 856	0	20	
CL ₅₀ (240 min) mâle + femelle = 97 840 ppm CL ₅₀ (240 min) mâle = 99 740 ppm CL ₅₀ (240 min) femelle = 88 450 – 106 080 ppm						
BASF	Rat	360	122 112*	20	20	2
			72 046	19	20	
			67 436	18	20	
			63 498	5	20	
			50 753	2	20	
			49 776	0	20	
			48 997	0	20	
			23 736	0	20	
CL ₅₀ (360 min) mâle + femelle = 66 780 ppm CL ₅₀ (360 min) mâle = 70 670 ppm CL ₅₀ (360 min) femelle = 62 650 ppm						

* : limite de détection analytique – validité du résultat ?

Tableau 2 : seuils des effets létaux déterminés pour le méthanol chez

Le tableau suivant présente pour chaque durée d'exposition, la valeur du mode, de la moyenne ainsi que des bornes de l'intervalle de confiance.

Temps	CL1%	CL5%	CL50%
	estimate	estimate	estimate
	[IC95]	[IC95]	[IC95]
240	72 980,3	79 280,6	96 722,4
	[59200 ;77100]	[67500 ;83100]	[90900 ;101000]
360	44 619,2	50 314	67 137,6
	[35300 ;48500]	[42900 ;53500]	[64200 ; 72700]

La détermination des autres valeurs de CL₀₁ et CL₀₅ pour les temps d'exposition de 1, 10, 20, 30, 60, 120, et 480 est réalisée en appliquant la loi de Haber $C^n.t = k$ et en retenant les valeurs par défaut de $n = 3$ et $n = 1$ selon la méthodologie d'ACUTEX.

Les valeurs ainsi calculées sont les suivantes :

Temps (min)	CL₀₁	Temps (min)	CL₀₅
1	453 536	1	492 694
10	210 513	10	228 688
20	167 084	20	181 510
30	145 961	30	158 564
60	115 850	60	125 852
120	91 950	120	99 889
240	72 980	240	79 281
480	36 490	480	39 640

Simulations output

Binary regression with the single tau standard probit model

1/ The data

Substance : methanol

Species : rat

Study reference : basf

Number of groups : 5

Concentration	Time	N_obs	N_incid
115320	240	20	20
115167	240	20	18
106085	240	20	16
88455	240	20	3
66856	240	20	0

2/ Model parameter estimates and their confidence intervals

Model parameter estimates

	Estimate*	95% Confidence Interval
mu	11.48	[11.4,11.5]
sigma	0.121	[0.106,0.194]

* The estimate is obtained from maximum posterior vector.

Effective toxic dose is approximately :

$$8.264 \ln(C) - 94.876$$

3/ Reference concentrations and their 95% confidence intervals

Reference concentrations LC1% and their 95% confidence intervals

Time	estimate	95% Confidence Interval
240	72980.3	[59200,77100]

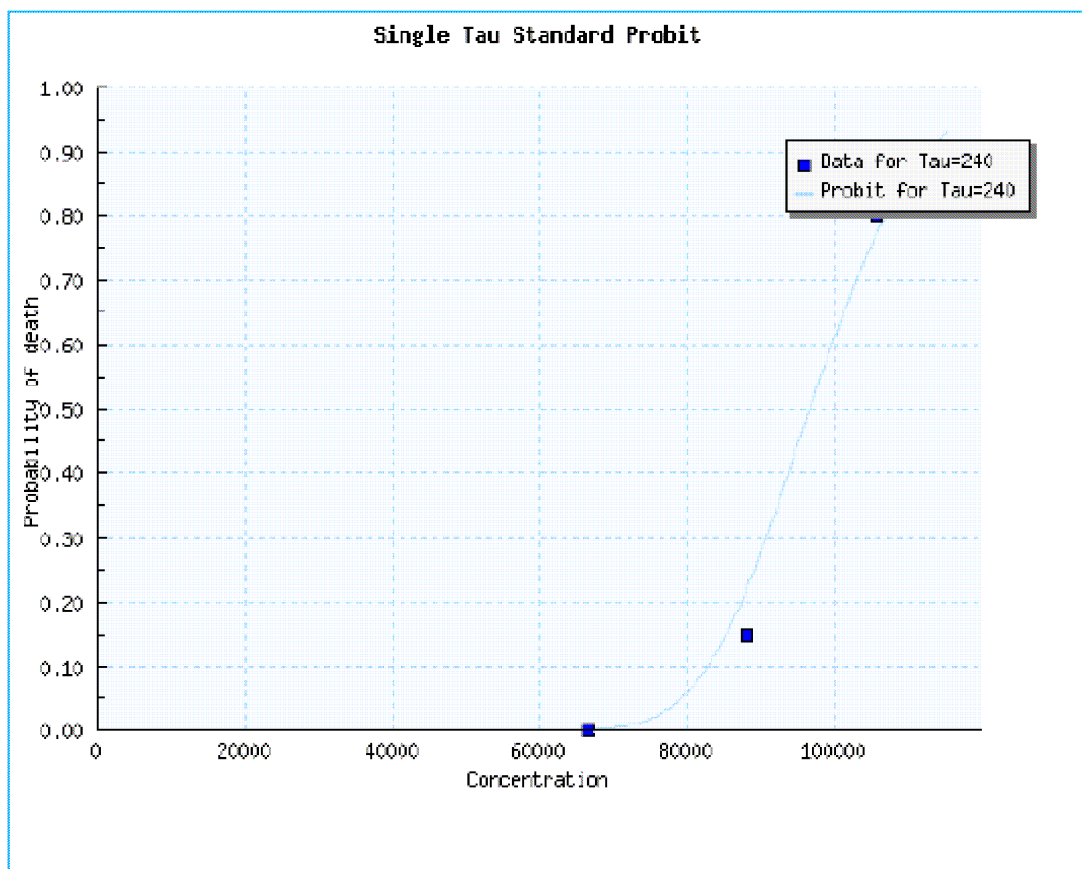
Reference concentrations LC5% and their 95% confidence intervals

Time	estimate	95% Confidence Interval
240	79280.6	[67500,83100]

Reference concentrations LC50% and their 95% confidence intervals

Time	estimate	95% Confidence Interval
240	96722.4	[90900,101000]

4. Probability of an adverse response of all the simulation



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