

CHLOROMETHANE – N° CAS : 74-87-3

IDENTIFICATION DE LA SUBSTANCE

| | |
|---------------------------------------|---------------------------------|
| Substance chimique | Chlorométhane |
| Autres dénominations/synonymes | Chlorure de méthyle Fréon 40 |
| Numéro CAS | 74-87-3 |
| Formule moléculaire | CH ₃ Cl |
| Structure moléculaire | |

VTR RETENUES

| Type d'effet | Voie d'exposition | Facteur d'incertitude | Valeur de référence | Indice de confiance | Source, Année de révision |
|----------------|----------------------------|-----------------------|--------------------------------|---------------------|---------------------------|
| Effets à seuil | Inhalation (aigüe) | 100 | MRL = 1 020 µg.m ⁻³ | Elevé | ATSDR, 1998 |
| Effets à seuil | Inhalation (sub-chronique) | 300 | MRL = 408 µg.m ⁻³ | Moyen | ATSDR, 1998 |
| Effets à seuil | Inhalation (chronique) | 1 000 | DJT = 18 µg.m ⁻³ | Moyen | OMS CICAD, 2000 |

PRINCIPALES ÉTUDES

Le paragraphe rapporte les études sur lesquelles s'appuient les Valeurs Toxicologiques de Référence (VTR).

Effets à seuil

- **Inhalation**

Pour les études expérimentales

CIIT, 1981

Espèce étudiée : Rats F-344 et souris B6C3F1.

Sexe et nombre d'animaux par lot : 117 à 120/sexe/espèce/concentration.

Voie d'exposition : Inhalation.

Substance - forme chimique : chlorure de méthyle pur (pureté 99,97 %)

Temps et fréquence d'exposition : 6 h/j, 5 j/semaine pendant 24 mois.

Doses d'exposition / formes chimiques : 50 – 225 – 1 000 ppm (103 – 465 – 2 065 mg.m⁻³) à chlorure de méthyle pur ce qui correspond à des niveaux d'exposition ajustés de 8,9 – 40,2 – 178,6 ppm (18,4 – 83,0 – 368,8 mg.m⁻³).

Lot témoin : oui.

Protocole : Il n'est pas précisé mais semble suivre celui d'une étude d'exposition chronique de 2 ans.

Résultats / effets observés :

Chez les souris

La mortalité est augmentée de manière statistiquement significative par rapport aux témoins chez les femelles (à partir de 10 mois) à la concentration de 1 000 ppm mais pas aux autres concentrations. Des signes suggérant une toxicité du système nerveux central sont observés chez les souris uniquement à la concentration la plus élevée : tremblements et paralysie. Des altérations neurofonctionnelles (« *clutch response* ») sont retrouvées chez à peu près l'ensemble des souris des deux sexes après 18 à 22 mois d'exposition. Ces observations sont associées à des lésions du cervelet (dégénérescences et atrophie la couche granulaire) qui apparaissent à 1 000 ppm dès 18 mois. Ces effets et altérations ne sont pas retrouvés aux autres concentrations.

A la fin de l'exposition (22 ou 24 mois), il y a une différence d'incidence de gonflement axonal ou de dégénérescence dans des nerfs périphériques entre lots exposés et témoins. Ces effets sont plus marqués aux deux concentrations les plus basses.

Les lésions hépatocellulaires (vacuolisation, caryomégalie, cytomégalie, cellules multinuclées et dégénérescences) sont observées à partir de 6 mois chez les mâles exposés à 1 000 ppm. Une augmentation des niveaux d'ALAT est mesurée à 50 et 225 ppm chez les souris mâles et les femelles. La fréquence des lésions hépatiques augmente à 12 et 18 mois d'exposition majoritairement chez les mâles victimes d'une mort de cause non expliquée.

Une hyperplasie et caryomégalie de l'épithélium des tubules rénaux surviennent dès 12 mois chez les mâles exposés à 1 000 ppm. Une augmentation de l'incidence et de la sévérité de ces effets rénaux est rapportée à 21 mois.

Une dégénérescence et une atrophie statistiquement significatives des tubules séminifères sont observées chez les mâles exposés à 1 000 ppm.

Une atrophie splénique et une déplétion lymphocytaire sont observées à partir de 6 mois d'exposition à 1 000 ppm.

Chez les rats

Il n'a pas été observé de mortalité liée à l'exposition.

Les seules lésions histologiques qui ont été observées concernent les testicules : dégénérescence diffuse et atrophie bilatérale des tubules séminifères à 1 000 ppm.

A 18 mois, une hyperplasie interstitielle liée à l'âge et/ou des adénomes testiculaires ont été observés chez les lots témoins et exposés à 225 ppm. Ces lésions présentent une augmentation de l'incidence concentration dépendante.

Dose critique :

Souris : NOAEL = 225 ppm et LOAEL = 1 000 ppm pour les effets neurotoxiques, hépatotoxiques, rénaux et testiculaires pour expositions chroniques et LOAEC = 50 ppm pour les effets hépatiques après 6 mois d'exposition.

Rat : NOAEL = 225 ppm et LOAEL = 1 000 ppm pour les effets testiculaires dégénérescence et atrophie des tubules.

Qualité de l'étude : 2, étude présentant des limitations de qualité. Le rapport n'est pas publié mais peut être consulté uniquement sous forme de microfiches. L'analyse de l'étude menée par l'US EPA fait état d'erreurs concernant le sexage des animaux (quelques gestations en cours d'étude). Les investigateurs considèrent le problème comme sérieux mais n'altérant pas la validité de l'interprétation des résultats. Ces conclusions semblent raisonnables compte tenu des types d'effets et des niveaux auxquels ils surviennent et sont confirmées par plusieurs études de durées plus courtes.

LANDRY et al., 1985

L'étude de Landry et al. 1983 n'est pas publiée, il s'agit du rapport détaillé de l'étude.

Espèce étudiée : souris C57BL/6.

Sexe et nombre d'animaux par lot : femelles 12/lot pour les tests neurofonctionnels et 5/lot pour la nécropsie.

Voie d'exposition : Inhalation.

Substance - forme chimique : chlorure de méthyle

Temps et fréquence d'exposition : deux types d'exposition : continue 22 h/j et intermittente : 5,5 h/j pendant 11 jours.

Doses d'exposition / formes chimiques :

continue : 15 – 50 – 100 – 150 – 200 – 400 ppm (30 – 102 – 204 - 306 – 408 – 816 mg.m⁻³) et

intermittente : 150 - 400 – 800 – 1 600 – 2 400 ppm (306 – 408 – 1 632 – 3 264 – 4 896 mg.m⁻³)

Lot témoin : oui.

Protocole : Deux séries d'expositions ont été réalisées. Au cours de la première série, les souris ont été exposées à 0 - 100 – 200 - 400 ppm de manière continue et 0 – 400 – 800 – 1 600 ppm de manière intermittente. Au cours de la seconde série, les souris ont été exposées à 0 – 15 – 50 – 150 ppm de manière continue et 0 – 150 – 2 400 ppm de manière intermittente. Les animaux sont observés deux fois par jour.

Des sous-groupes de 5 souris exposés à 150 et 400 ppm de manière continue ou à 2 400 ppm de manière intermittente ont été sacrifiés à des durées d'exposition intermédiaires. Les souris ont été nécropsées 24 h après la fin de l'exposition.

Un test de motricité (rotarod)¹ a été réalisé 2 h à 2 h30 après exposition aux jours 4, 8 et 11.

Résultats / effets observés : Aucun effet n'est observé chez les souris pour une exposition continue à 50 ppm ou intermittente à 150 ppm.

Les lésions du cervelet apparaissent pour une exposition continue à 100 ppm, la sévérité de ces lésions est dose-dépendante. A 100 ppm, ces lésions correspondent à une dégénérescence des cellules granuleuses caractérisée par une pycnose nucléaire² et une carryorrhéxis³. A 150 ppm, aucune lésion histologique n'est retrouvée à 2 jours d'exposition mais à 4 jours, il est observé une vacuolisation modérée intracellulaire et extracellulaire des cellules du cervelet (purkinje et/ou cellules de la couche granulaire) et dans la substance blanche. Cette vacuolisation est transitoire et n'est pas retrouvée à 6 jours d'exposition et au-delà. Ces effets sont plus prononcés à 400 ppm. Ces effets histologiques sont accompagnés par une diminution de la performance au test de neurofonctionnel rotarod à partir de 150 ppm.

Pour une exposition intermittente, les lésions histologiques surviennent à partir de 400 ppm, elles demeurent légères jusqu'à 1 600 ppm et deviennent légères à modérées à 2 400 ppm ; elles sont également associées à des diminutions du test de performance à partir de 800 ppm.

L'exposition continue induit des lésions du cervelet correspondant à une dégénérescence des cellules de la couche granuleuse du cervelet avec des effets moins importants sur les autres tissus que ceux observés avec les expositions intermittentes. Des lésions hépatiques correspondant à une diminution de la taille des hépatocytes (apparemment due à une déplétion du glycogène) surviennent à 100 ppm pour une exposition continue pouvant évoluer en une nécrose localisée pour les niveaux d'exposition les plus élevés. Les effets hépatiques sont également observés lors d'une exposition intermittente, ils surviennent pour des expositions de 400 à 2 400 ppm et sont également attribués à une déplétion de glycogène mais sans dégénérescence hépatique ou nécrose. Des lésions rénales ne sont observées que lors d'une exposition intermittente à la dose la plus élevée : très légère dégénérescence multifocale et régénération des tubules.

A 2 400 ppm, les souris présentent des lésions rénales et hépatiques en plus des effets sur le cervelet. Ces souris présentent également une hémoglobinurie qui serait la conséquence d'une hémolyse intravasculaire.

Dose critique :

NOAEL = 50 ppm, LOAEL = 100 ppm pour les effets neurotoxiques pour une exposition continue.

NOAEL = 150 ppm, LOAEL = 400 ppm pour les effets neurotoxiques pour une exposition intermittente.

Qualité de l'étude : 2. Etude de bonne qualité, bien documentée. Une analyse de la concentration d'exposition et une analyse statistique ont été menées, la dose interne n'a cependant pas été mesurée.

¹ L'animal est placé sur un cylindre qui tourne à des vitesses toujours plus grandes, jusqu'à ce qu'il ne puisse plus se maintenir en place.

² Transformation du noyau d'une cellule en dégénérescence, caractérisée par une rétraction et une condensation de la chromatine.

³ Fragmentation du noyau d'une cellule avec dissémination des débris chromatiques dans le cytoplasme.

CLASSIFICATION

Les classifications du CLP, de l'IARC et l'US EPA sont rapportées. Elles peuvent être complétées si besoin par des éléments d'informations.

| | Classement Cancérogène Mutagène Reprotoxique | Source |
|--------------------------------------|---|--|
| Cancérogène | Classé catégorie 2 par l'union Européenne Classé comme un agent dont le potentiel cancérogène ne peut pas être déterminé Classé en groupe 3 | ECHA, 2008 US EPA, 2001 IARC, 1999 |
| Mutagène | Non classé | ECHA, 2008 |
| Toxicité pour la reproduction | Classé en catégorie 2 par l'Union Européenne | ECHA, 2008 |

VALEURS TOXICOLOGIQUES DE RÉFÉRENCE ET CHOIX DE VTR

| Substances chimiques (n°CAS) | Valeur de référence | Source, Année de révision |
|----------------------------------|---|---------------------------|
| EFFETS A SEUIL | | |
| <i>Inhalation (aiguë)</i> | | |
| Chlorométhane | MRL = 1 020 µg.m ⁻³ (0,5 ppm) | ATSDR, 1998 |
| <i>Inhalation (subchronique)</i> | | |
| Chlorométhane | MRL = 408 µg.m ⁻³ (0,2 ppm) | ATSDR, 1998 |
| <i>Inhalation (chronique)</i> | | |
| Chlorométhane | RfC = 90 µg.m ⁻³ | US EPA, 2001 |
| | MRL = 102 µg.m ⁻³ (0,05 ppm) | ATSDR, 1998 |
| | DJT = 18 µg.m ⁻³ | OMS CICAD, 2000 |

Justification scientifique des valeurs toxicologiques de référence

VTR à seuil

- Inhalation**

Exposition aiguë

ATSDR

L'ATSDR propose un MRL de 1 020 µg.m⁻³ (0,5 ppm) pour une exposition aiguë par inhalation au chlorométhane (ATSDR, 1998).

Cette valeur est établie à partir de l'étude expérimentale chez la souris de Landry et al., 1985. Une NOAEC de 50 ppm a été déterminée en l'absence d'effet sur la coordination motrice ou de dommage au niveau des cellules granulaires du cervelet.

Aucun ajustement sur le temps n'a été pratiqué, car il a été montré que le chlorométhane est aisément et rapidement absorbé au niveau des poumons aussi bien chez l'homme que chez l'animal.

Une valeur équivalente chez l'homme (NOAEC_{HEC}) a été calculée selon les recommandations de l'US EPA (1994). Le chlorométhane est un gaz de catégorie 2 mais la formule pour les effets extra-respiratoires étant en révision, l'équation qui est recommandée est celle des gaz de catégorie 3 :

$$\text{NOAEC}_{\text{HEC}} = \text{NOAEL}_{\text{ADJ}} \times \frac{(\text{Hb/g})_{\text{A}}}{(\text{Hb/g})_{\text{H}}}$$

Où : NOAEC_{HEC} = valeur équivalente chez l'homme

NOAEL_{ADJ} = valeur ajustée pour la durée d'exposition

(Hb/g)_A = coefficient de partage air sang chez l'animal

(Hb/g)_H = coefficient de partage air sang chez l'homme

Le rapport des coefficients de partage prend la valeur de 1 s'il n'est pas connu.

$$\text{NOAEC}_{\text{HEC}} = 50 \text{ ppm} \times 1 = 50 \text{ ppm}$$

Facteurs d'incertitude : Un facteur d'incertitude 100 a été appliqué correspondant à un facteur 10 pour tenir compte de l'extrapolation de l'animal à l'homme et d'un facteur 10 pour les variations au sein de la population humaine.

Calcul : 50 ppm x 1/100 = 0,5 ppm soit 1,02 mg.m⁻³ ou 1 020 µg.m⁻³

Indice de confiance : Cet organisme ne détermine pas d'indice de confiance.

➤ CHOIX DE L'INERIS

L'INERIS propose de retenir pour une exposition aiguë au chlorométhane par inhalation la VTR aiguë de 1 020 µg.m⁻³ de l'ATSDR.

Une seule valeur est disponible. Elle repose sur une étude de bonne qualité pour des expositions de 11 jours chez la souris femelle (Landry et al., 1985). L'effet critique retenu, effet neurotoxique, est pertinent. La méthode de construction de la valeur est clairement expliquée et le choix des facteurs d'incertitude est adapté. Cette valeur est retenue.

Indice de confiance : **Elevé**. L'étude est de bonne qualité, la durée et la voie d'exposition sont adaptées, l'effet critique et la méthode de construction sont pertinents.

Exposition sub-chronique

ATSDR

L'ATSDR propose un MRL de 408 µg.m⁻³ (0,2 ppm) pour une exposition subchronique par inhalation au chlorométhane (ATSDR, 1998).

Cette valeur est établie à partir de l'étude expérimentale chez la souris de CIIT, 1981. Une LOAEC de 51 ppm a été déterminée pour les effets hépatiques : augmentation des niveaux d'ALAT.

Aucun ajustement sur le temps n'a été pratiqué, car il a été montré que le chlorométhane est aisément et rapidement absorbé au niveau des poumons aussi bien chez l'homme que chez l'animal.

Une valeur équivalente chez l'homme (LOAEC_{HEC}) a été calculée selon les recommandations de l'US EPA (1994). Le chlorométhane est un gaz de catégorie 2 mais la formule pour les effets extra-respiratoires étant en révision, l'équation qui est recommandée est celle des gaz de catégorie 3 :

$$\text{LOAEC}_{\text{HEC}} = \text{LOAEL}_{\text{ADJ}} \times \frac{(\text{Hb/g})_{\text{A}}}{(\text{Hb/g})_{\text{H}}}$$

Où : $LOAEC_{HEC}$ = valeur équivalente chez l'homme

$LOAEL_{ADJ}$ = valeur ajustée pour la durée d'exposition

$(Hb/g)_A$ = coefficient de partage air sang chez l'animal

$(Hb/g)_H$ = coefficient de partage air sang chez l'homme

Le rapport des coefficients de partage prend la valeur de 1 s'il n'est pas connu.

$LOAEC_{HEC} = 51 \text{ ppm} \times 1 = 51 \text{ ppm}$

Facteurs d'incertitude : Un facteur d'incertitude 300 a été appliqué correspondant à un facteur 10 pour tenir compte de l'extrapolation de l'animal à l'homme, d'un facteur 10 pour les variations au sein de la population humaine et un facteur 3 pour l'utilisation d'une LOAEC.

Calcul : $51 \text{ ppm} \times 1/300 = 0,17 \text{ ppm}$ arrondi à 0,2 ppm soit $408 \mu\text{g.m}^{-3}$

Indice de confiance : Cet organisme ne détermine pas d'indice de confiance.

➤ CHOIX DE L'INERIS

L'INERIS propose de retenir pour une exposition sub-chronique au chlorométhane par inhalation la VTR chronique de $408 \mu\text{g.m}^{-3}$ de l'ATSDR.

Cette valeur est la seule disponible. Elle a été élaborée à partir d'une étude de toxicité répétée de deux ans chez les souris et les rats. La qualité de l'étude présente des limitations mais est recevable. L'effet critique est un effet hépatique constaté à 6 mois d'exposition. Les différences de sensibilité des espèces testées ne sont cependant pas expliquées. La méthode de construction est expliquée, cependant un ajustement à une exposition continue aurait été souhaitable. Le choix des facteurs d'incertitude est adapté.

La valeur est retenue.

Indice de confiance : Moyen. L'étude est de qualité limitée et certaines limites de construction comme l'absence d'ajustement ont été identifiées même si elles sont argumentées. Les différences de métabolisme (cytochrome P450) pouvant influencer sur la toxicité du chlorométhane n'ont pas été discutées.

Exposition chronique

US EPA

L'US EPA propose une RfD de $90 \mu\text{g.m}^{-3}$ pour une exposition chronique par inhalation au chlorométhane (US EPA, 2001).

L'US EPA considère que les dysfonctionnements du système nerveux central sont les effets critiques du chlorométhane. Il indique qu'il existe une étude chronique mais qu'elle ne répond pas aux critères retenus par l'US EPA notamment en raison de plusieurs erreurs de procédures. Aussi, une étude répondant aux critères de qualité mais d'une durée d'exposition plus courte sera retenue

Cette valeur est établie à partir des études expérimentales chez la souris femelle de Landry et al., 1983, 1985. Une NOAEC de 50 ppm ($103,2 \text{ mg.m}^{-3}$) et une LOAEC de 100 ppm ($206,4 \text{ mg.m}^{-3}$) ont été déterminés pour la survenue de lésions du cervelet.

Un ajustement a été réalisé pour passer d'une exposition discontinue à continue :

$NOAEC_{ADJ} = NOAEC \times 22 \text{ h}/24 \text{ h} \times 7 \text{ j}/7 \text{ j} = 94,6 \text{ mg.m}^{-3}$

Une valeur équivalente chez l'homme ($NOAEC_{HEC}$) a été calculée selon les recommandations de l'US EPA (1994). Le chlorométhane est un gaz de catégorie 2 :

$NOAEC_{HEC} = NOAEC_{ADJ} \times \frac{(Hb/g)_A}{(Hb/g)_H}$

Où : $NOAEC_{HEC}$ = valeur équivalente chez l'homme

$NOAEC_{ADJ}$ = valeur ajustée pour la durée d'exposition

$(Hb/g)_A$ = coefficient de partage air sang chez l'animal

$(Hb/g)_H$ = coefficient de partage air sang chez l'homme

Le rapport des coefficients de partage a été estimé à environ 1.

$$NOAEC_{HEC} = 94,6 \text{ mg.m}^{-3} \times 1 = 94,6 \text{ mg.m}^{-3}$$

Facteurs d'incertitude : Un facteur d'incertitude 1 000 a été appliqué correspondant à un facteur 3 pour tenir compte de l'extrapolation de l'animal à l'homme, d'un facteur 10 pour les variations au sein de la population humaine, un facteur 10 pour l'utilisation d'une exposition de 11 jours et un facteur 3 en l'absence de données histopathologiques du cerveau chez les souris de la génération F1.

Calcul : $94,6 \text{ mg.m}^{-3} \times 1/1\ 000 = 0,0946 \text{ mg.m}^{-3}$ soit $94,6 \text{ }\mu\text{g.m}^{-3}$ arrondi à $90 \text{ }\mu\text{g.m}^{-3}$

Indice de confiance : L'US EPA accorde un indice de confiance élevé dans l'étude retenue, moyen dans la base de données et élevé dans la valeur élaborée.

ATSDR

L'ATSDR propose un MRL de $102 \text{ }\mu\text{g.m}^{-3}$ (0,05 ppm) pour une exposition chronique par inhalation au chlorométhane (ATSDR, 1998).

Cette valeur est établie à partir de l'étude expérimentale chez la souris de CIIT, 1981. Une LOAEC de 51 ppm a été déterminée pour les effets neurologiques : gonflement axonal et une dégénérescence des axones de nerfs périphériques.

Aucun ajustement sur le temps n'a été pratiqué, car il a été montré que le chlorométhane est aisément et rapidement absorbé au niveau des poumons aussi bien chez l'homme que chez l'animal.

Une valeur équivalente chez l'homme ($LOAEC_{HEC}$) a été calculée selon les recommandations de l'US EPA (1994). Le chlorométhane est un gaz de catégorie 2 mais la formule pour les effets extra-respiratoire étant en révision, l'équation qui est recommandée est celle des gaz de catégorie 3 :

$$LOAEC_{HEC} = LOAEL_{ADJ} \times \frac{(Hb/g)_A}{(Hb/g)_H}$$

Où : $LOAEC_{HEC}$ = valeur équivalente chez l'homme

$LOAEL_{ADJ}$ = valeur ajustée pour la durée d'exposition

$(Hb/g)_A$ = coefficient de partage air sang chez l'animal

$(Hb/g)_H$ = coefficient de partage air sang chez l'homme

Le rapport des coefficients de partage prend la valeur de 1 s'il n'est pas connu.

$$LOAEC_{HEC} = 51 \text{ ppm} \times 1 = 51 \text{ ppm}$$

Facteurs d'incertitude : Un facteur d'incertitude 1 000 a été appliqué correspondant à un facteur 10 pour tenir compte de l'extrapolation de l'animal à l'homme, d'un facteur 10 pour les variations au sein de la population humaine et un facteur 10 pour l'utilisation d'une LOAEC.

Calcul : $51 \text{ ppm} \times 1/1\ 000 = 0,051 \text{ ppm}$ soit $102 \text{ }\mu\text{g.m}^{-3}$

Indice de confiance : Cet organisme ne détermine pas d'indice de confiance.

OMS CICAD

L'OMS CICAD propose une valeur de $18 \text{ }\mu\text{g.m}^{-3}$ (0,009 ppm) pour une exposition chronique par inhalation au chlorométhane (OMS CICAD, 2000).

Cette valeur est établie à partir de l'étude expérimentale chez la souris de CIIT, 1981. Une LOAEC de 50 ppm (103 mg.m^{-3}) a été déterminée pour les effets neurologiques : lésions histologiques des nerfs issus de la moelle épinière.

Un ajustement a été réalisé pour passer d'une exposition discontinue à continue :

$$NOAEL_{ADJ} = NOAEL \times 6 \text{ h}/24 \text{ h} \times 5 \text{ j}/7 \text{ j} = 18,39 \text{ mg.m}^{-3}$$

Facteurs d'incertitude : Un facteur d'incertitude 1 000 a été appliqué correspondant à un facteur 10 pour tenir compte de l'extrapolation de l'animal à l'homme, d'un facteur 10 pour les variations au sein de la population humaine et un facteur 10 pour l'utilisation d'un LOAEL et la faiblesse de la base de données.

Calcul : $18,39 \text{ mg.m}^{-3} \times 1/1\ 000 = 0,018 \text{ mg.m}^{-3}$ soit $18 \text{ }\mu\text{g.m}^{-3}$

Indice de confiance : Cet organisme ne détermine pas d'indice de confiance.

➤ **CHOIX DE L'INERIS**

L'INERIS propose de retenir pour une exposition chronique au chlorométhane par inhalation la VTR chronique de $18 \text{ }\mu\text{g.m}^{-3}$ de 2000.

Trois organismes ont développé des valeurs l'US EPA (2001), l'ATSDR (1998) et l'OMS CICAD (2000). Ces trois valeurs sont basées sur deux études expérimentales celle de Landry et al., (1985) qui est une étude de 11 jours chez la souris femelle pour l'US EPA et celle du CIIT (1981) qui est une étude de toxicité chronique à doses répétées chez les rats et souris de 2 ans pour l'ATSDR et l'OMS CICAD. L'US EPA a choisi de retenir une autre étude car il considère que l'étude du CIIT ne remplit pas tous les critères de qualité. Ce choix de l'US EPA est compréhensible, cependant, il aussi acceptable de privilégier les résultats d'une étude chronique plutôt que ceux d'une étude de 11 jours. De manière générale, il est plus pertinent de retenir les effets d'expositions chroniques pour l'élaboration d'une VTR chronique

Dans tous les cas, l'effet critique est une neurotoxicité chez la souris survenant à la concentration de 50 ppm qui est prise comme NOAEC par l'US EPA et comme LOAEC pour les deux autres organismes. L'effet critique et la concentration sont pertinents mais il paraît plus pertinent de retenir une LOAEC pour une exposition chronique qu'une NOAEC pour d'une exposition de 11 jours.

La construction de VTR est bien détaillée par les différents organismes. L'US EPA et l'OMS CICAD ont réalisé un ajustement d'une durée d'exposition discontinue à continue. L'ATSDR considère que cet ajustement mais n'est pas nécessaire. L'utilisation d'un ajustement sur le temps est généralement utilisée et paraît justifiée ici. L'US EPA et l'ATSDR ont calculé une LOAEC équivalent pour l'homme alors que l'OMS CICAD ne le propose pas.

Enfin, les trois organismes appliquent un facteur d'incertitude global de 1 000 mais la répartition des facteurs d'ajustement est différente. Les facteurs utilisés par chacun des organismes sont recevables au regard de la construction de la VTR.

Tableau de comparaison des facteurs d'incertitude pour les VTR développées pour des expositions chroniques par inhalation

| | US EPA | ATSDR | OMS CICAD |
|-----------------|--------|-------|-----------|
| UF _A | 3 | 10 | 10 |
| UF _H | 10 | 10 | 10 |
| UF _L | - | 10 | 10 |
| UF _S | 10 | - | - |
| UF _D | 3 | - | - |

UF_A : extrapolation des données animales à l'homme, UF_H : variation au sein de la population humaine, UF_L : utilisation d'une LOAEC, UF_S : utilisation d'une étude sub-chronique, UF_D : limitations de la base de données

L'étude clé retenue par l'US EPA ne semble pas la mieux adaptée. A partir de la même étude, l'ATSDR et l'OMS CICAD ont développé des valeurs très proches à l'issue d'une construction quasi similaire. La seule différence réside dans la réalisation d'un ajustement d'une durée discontinue à continue pratiquée par l'OMS CICAD mais par l'ATSDR, cet ajustement nous paraît nécessaire.

La valeur retenue est celle de l'OMS CICAD.

Indice de confiance : **moyen**. limité par la qualité de l'étude clé.

BIBLIOGRAPHIE

- ATSDR** (1998) - Toxicological Profile for chloromethane. Agency for Toxic Substances and Disease Registry, Atlanta, GA: U.S department of Health and Human Services, Public Health Services. <http://www.atsdr.cdc.gov/toxprofiles/tp.asp?id=587&tid=109>.
- CIIT** (1981) - Final report on a chronic inhalation toxicology study in rats and mice exposed to methyl chloride. Unpublished study prepared by Battelle-Columbus Laboratories, Submission Document ID 408120717. Microfiche 511310. Columbus.
- ECHA** (2008) - Harmonised Classification. Annexe VI of Regulation n°1272/2008 European Chemicals Agency. <http://echa.europa.eu/fr/information-on-chemicals/cl-inventory-database/-/cl-inventory/view-notification-summary/115449>.
- IARC** (1999) - Re-evaluation of some organic chemicals, hydrazine and hydrogen peroxide. Lyon, International Agency for Research on Cancer, vol 71, pp. 739-747.
- LANDRY T.D., QUAST J.F., GUSHOW T.S. and MATTSSON J.L.** (1985) - Neurotoxicity of Methyl Chloride in Continuously versus Intermittently Exposed Female C57BL/6 Mice. *Toxicological Sciences*, **5**, 1, 87-98.
- OMS CICAD** (2000) - Concise International Chemical Assessment Document 28. Methyl Chloride. World Health Organization. Geneva. <http://www.inchem.org/documents/cicads/cicads/cicad28.htm>
- US EPA** (2001) - TOXICOLOGICAL REVIEW for Methyl Chloride. In Support of Summary Information on the Integrated Risk Information System (IRIS). U.S. Environmental Protection Agency. Washington.