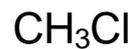


**Groupe d'Experts Toxicologues du Ministère de
l'Ecologie, de l'Energie, du Développement Durable et de
l'Aménagement du Territoire.**

Seuils de Toxicité aiguë

Chlorure de méthyle



n° CAS : 74-87-3

Date : 27 Mars 2009

TABLE DES MATIERES

1. RESUME	3
2. INTRODUCTION	5
3. VALEURS OFFICIELLES EXISTANTES	8
4. DONNEES DE TOXICITE CHEZ L'HOMME	10
4.1 Données épidémiocliniques.....	10
4.2 Données expérimentales chez les Volontaires Sains.....	11
5. DONNEES DE TOXICITE CHEZ L'ANIMAL	13
5.1 Etude des effets létaux	13
5.1.1 Chez les Rongeurs : Rat, Souris et Cobayes.....	13
5.1.2 Chez le Lapin.....	15
5.1.3 Chez le chien	15
5.1.4 Chez les primates non humains.....	16
5.2 Etude des effets non létaux	17
5.2.1 Chez les Rongeurs : Rat, Souris et Cobayes.....	17
5.2.2 Chez le Lapin.....	18
5.2.3 Chez le Chien	18
5.2.4 Chez les Primates non humains	19
6. ANALYSE DES DONNEES DE TOXICITE	21
6.1 Analyse des données de mortalité.....	21
6.2 Analyse des effets non létaux.....	21
6.2.1 Synthèse des effets non létaux chez l'homme	21
6.2.2 Synthèse des effets non létaux chez l'animal.....	21
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	23
7.3 Seuils des effets irréversibles	23
7.4 Seuils des effets réversibles.....	24
7.5 Seuil de perception.....	24
8. CONCLUSION	25
9. REFERENCES	26
10. LISTE DES ANNEXES	28

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 groupe d'experts propose 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 chlorure de méthyle.

◆ **Seuils d'effets létaux**

Le chlorure de méthyle n'induit pas de mortalité, mais seulement des effets cliniques mineurs, chez des rats exposés pendant 4 heures à la concentration de 21,8 mg/l (10660 ppm) (Griffiths *et col.*, 2009). Les autres études de létalité ne fournissent pas de données individuelles de mortalité permettant de définir des seuils d'effets létaux.

◆ **Seuils d'effets irréversibles**

TEMPS (min)	S.E.I.	
	mg/m ³	ppm
1	15973	7830
10	7414	3634
20	5884	2884
30	5140	2520
60	4080	2000
120	3238	1587
240	2570	1260
480	2040	1000

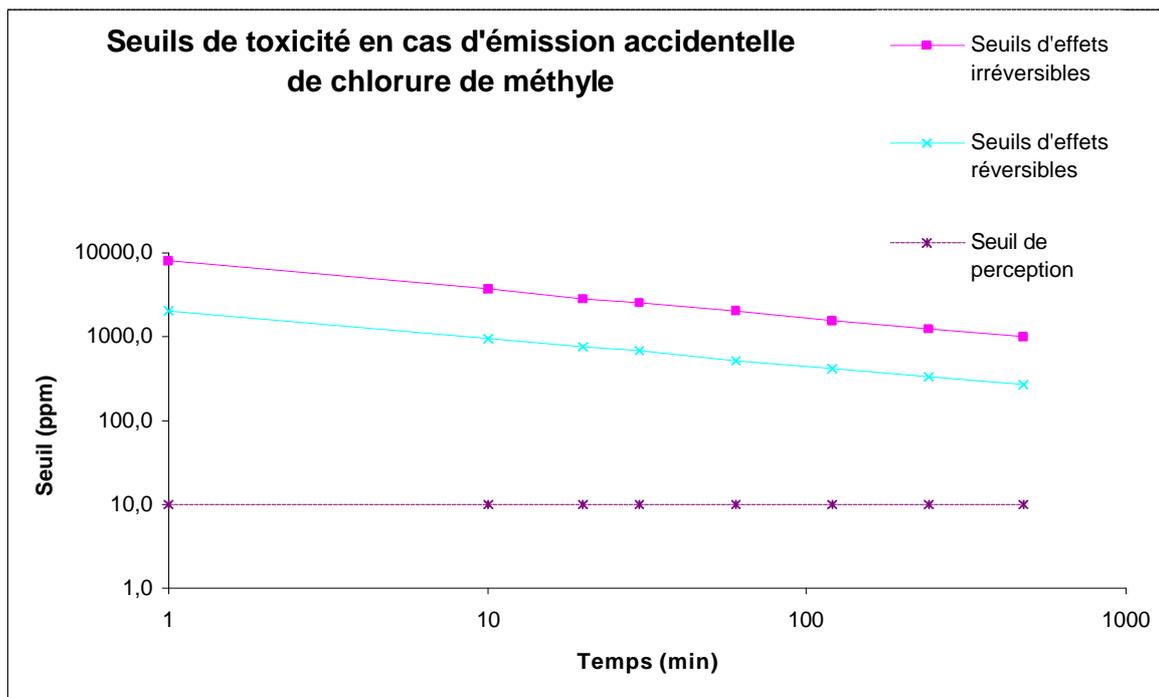
◆ **Seuils d'effets réversibles**

TEMPS (min)	S.E.R.	
	mg/m ³	ppm
1	4233	2075
10	1965	963
20	1559	764
30	1362	668
60	1081	530
120	858	421
240	681	334
480	541	265

◆ **Seuil de perception**

Une limite olfactive d'au moins 10 ppm a été rapportée (Rousselin et col.,1986).

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, de l'Energie, du Développement Durable et de l'Aménagement du Territoire et du Ministère de la Santé, de la Jeunesse, des Sports et de la Vie associative, 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 donnée, 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).*

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

Les principales caractéristiques physico-chimiques du chlorure de méthyle sont rassemblées dans le tableau ci-dessous :

Paramètre	Valeur/description	Référence
Nom chimique	Chlorométhane ou chlorure de méthyle	INRS (1997)
Numéro CAS	74-87-3	INRS (1997)
Numéro EINECS	200-817-4	INRS (1997)
Formule chimique	CH ₃ Cl	INRS (1997)
Etat physique	gazeux	INRS (1997)
Poids moléculaire	50,48 g.mol ⁻¹	INRS (1997)
Pression de vapeur	489,3 kPa (20°C)	INRS (1997)
Concentration de vapeur saturante	100 % à 20°C et 1033 hPa	Calculée
Solubilité	9 g/L (eau, 20°C)	Patty's (1981)
Températures d'ébullition/fusion	-23,7 °C / -97,7 °C	INRS (1997)
Point d'éclair	-20 °C en coupelle ouverte en coupelle fermée	INRS (1997)
Limites d'explosibilité	Limite inférieure : 7,1 % Limite supérieure : 18,5 %	INRS (1997)
Facteurs de conversion à 25°C et 1013 hPa	1 ppm = 2,04 mg/m ³ 1 mg/m ³ = 0,489 ppm	ACGIH (2001)

Le chlorure de méthyle est utilisé comme solvant, comme intermédiaire de synthèse pour la fabrication de silicones, du caoutchouc butyle, du plomb tétraméthyle, comme fluide réfrigérant, comme propulseur d'aérosol etc. (INRS,

1997). Il était auparavant utilisé comme anesthésique local en raison de ses propriétés narcotiques (ACGIH, 2006)

3. VALEURS OFFICIELLES EXISTANTES

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 sont les suivantes :

- ERPG-1: Concentration maximale d'une substance dangereuse dans l'air sous laquelle presque tous les individus peuvent être exposés jusqu'à une heure sans qu'il y ait d'effets sur la santé autres que des effets mineurs et transitoires ou sans que ces individus perçoivent une odeur clairement définie.
- ERPG-2: Concentration maximale d'une substance dangereuse dans l'air sous laquelle presque tous les individus peuvent être exposés jusqu'à une heure sans qu'il y ait d'effets sérieux et irréversibles sur la santé ou sans qu'ils éprouvent des symptômes qui pourraient les empêcher de se protéger.
- ERPG-3: Concentration maximale d'une substance dangereuse dans l'air sous laquelle presque tous les individus peuvent être exposés jusqu'à une heure sans qu'il y ait d'effets sur leur santé susceptibles de menacer leur vie.

Ces valeurs seuils sont pour le chlorure de méthyle :

ERPG 1	200
ERPG 2	750
ERPG 3	4000

Par ailleurs, le comité **A.E.G.L.s** (Acute Exposure Guideline Levels) a publié les valeurs A.E.G.L.s du chlorure de méthyle (<http://www.epa.gov/oppt/aegl/pubs/rest114.htm>). Ces valeurs ont le statut de « Interim » A.E.G.L.s. Ce sont des valeurs d'exposition maximales pour la population lors de situations d'urgence où l'exposition varie de moins d'une heure à huit heures. Trois AEGL sont développés pour chacune des quatre périodes d'expositions (30 minutes, une heure, quatre heures et huit heures). Chaque valeur correspond à un niveau de sévérité d'effets toxiques. L'EPA développe actuellement les AEGL pour plusieurs substances. Les AEGL proposés sont publiés dans le Federal Register américain.

- AEGL-1 Concentration d'une substance dangereuse dans l'air à partir de laquelle la population exposée, incluant les personnes sensibles mais excluant les hypersensibles, pourrait éprouver un inconfort important. Les concentrations inférieures au AEGL-1 représentent un niveau d'exposition associé à la perception d'une odeur modérée, d'un goût ou d'autres irritations sensorielles.
- AEGL-2 Concentration d'une substance dangereuse dans l'air à partir de laquelle la population exposée, incluant les personnes sensibles mais excluant les hypersensibles, pourrait développer des effets sérieux de longue durée ou irréversibles sur la santé ou nuisant à la capacité de fuir les lieux. Les

concentrations inférieures au AEGL-2 mais égales ou supérieures au AEGL-1 représentent un niveau d'exposition pouvant provoquer un inconfort important.

- AEGL-3 Concentration d'une substance dangereuse dans l'air à partir de laquelle la population exposée, incluant les personnes sensibles mais excluant les hypersensibles, pourrait développer des effets menaçant la vie ou entraînant la mort. Les concentrations inférieures au AEGL-3 mais égales ou supérieures au AEGL-2 représentent un niveau d'exposition pouvant provoquer des effets sérieux de longue durée ou irréversibles sur la santé ou nuisant à la capacité de fuir les lieux.

Les valeurs A.E.G.L.s (provisoires) pour le chlorure de méthyle sont les suivantes:

Durée (min)	10	30	60	240	480
A.E.G.L.-1 (ppm)	-	-	-	-	-
A.E.G.L.-2 (ppm)	1100	1100	910	570	380
A.E.G.L.-3 (ppm)	3800	3800	3000	1900	1300

L'US EPA a considéré que les données étaient insuffisantes pour déterminer des AEGL-1.

Rappel : Il existe également une valeur seuil I.D.L.H. (NIOSH, 1994). Cette valeur représente la concentration maximale de matière dangereuse à laquelle un travailleur peut être exposé pendant 30 minutes, lors d'une défaillance de son équipement respiratoire, sans subir d'effets qui l'empêcheraient de quitter les lieux ou d'effets irréversibles pour la santé. Pour le chlorure de méthyle, cette valeur est de 2000 ppm.

Classement du chlorure de méthyle

Directive 67/548/CEE (19^{ème} APT):

F+	Extrêmement inflammable
R 12	Extrêmement inflammable
Xn	Nocif
R40	Effet cancérigène suspecté; preuves insuffisantes
R48/20	Nocif: risque d'effets graves pour la santé en cas d'exposition prolongée par inhalation.

Règlement (CE) No 1272/2008

Flam. Gas 1
Press. Gas
Carc. 2
STOT RE 2 (*)

4. DONNEES DE TOXICITE CHEZ L'HOMME

4.1 DONNEES EPIDEMIOCLINIQUES

Les vapeurs de chlorure de méthyle possèdent une odeur éthérée, perceptible à environ 10 ppm (INRS, 1997).

Le chlorure de méthyle est un composé connu pour sa toxicité aiguë chez l'homme -en particulier ses propriétés narcotiques- et généralement consécutives à des fuites au niveau des systèmes réfrigérants, ayant conduit à des niveaux d'exposition élevés. La principale voie d'exposition est de loin l'inhalation. De nombreux cas d'intoxication accidentelle aux vapeurs de chlorure de méthyle ont été rapportés dans la littérature, parmi lesquelles une vingtaine de cas mortels (INRS, 1997).

La symptomatologie classique d'une intoxication au chlorure de méthyle est la suivante : les premiers signes apparaissent de manière retardée, après plusieurs heures de latence (ATSDR, 1998). L'intoxication se manifeste dans un premier temps par des signes digestifs (nausées, vomissements, diarrhées, douleurs abdominales) et une asthénie, puis par des signes neurologiques avec notamment un syndrome cérébelleux, des troubles de la vision, une confusion mentale avec possibilité de syndrome dépressif et instabilité émotionnelle. Une tachycardie peut survenir. Dans les cas très sévères, un coma convulsif, des troubles hémodynamiques (hypertension puis collapsus) et une atteinte tubulaire rénale apparaissent, associés de manière inconstante avec une cytolyse hépatique (MacDonald, 1964 ; INRS, 1997).

Dans les cas sévères n'ayant pas conduit au décès des individus, des séquelles neurologiques (neuropathies périphériques, tremblements, etc.) et psychiatriques ont pu persister, même plusieurs années après l'exposition, mais dans beaucoup de cas, les signes neurologiques se sont avérés réversibles (Macdonald, 1964 ; INRS, 1997).

Les concentrations en chlorure de méthyle et les durées d'exposition associées ayant conduit à des intoxications ne sont pas toujours précisément connues. Quelques données pertinentes d'exposition sont toutefois disponibles, qui sont rapportées ci-après:

- Un individu de 44 ans a été exposé à deux reprises à des concentrations en chlorure de méthyle comprises entre 1000 et 2000 ppm (durée d'exposition non communiquée). Il a souffert de troubles de la vision, de vertiges, de maux de tête, nausées, vomissements. Ces signes ont conduit à une hospitalisation et un arrêt de travail de 3 semaines, mais se sont avérés réversibles (Macdonald, 1964)

- Un homme a été exposé de manière intermittente pendant une à deux semaines à du chlorure de méthyle en concentrations excédant 10 000 ppm, puis à des concentrations plus faibles (2000 à 4000 ppm). L'individu a développé des signes d'intoxication comparables à ceux pré-cités, avec de plus une apparition tardive de troubles de la personnalité (syndrome dépressif) (Macdonald, 1964)
- Par ailleurs, quatre autres cas d'intoxication accidentelle ont été portés à la connaissance du département Toxicologie et Environnement d'ARKEMA (Elf Atochem, 1988). Des techniciens ont été exposés pendant trois journées de travail à des concentrations en chlorure de méthyle qui ont été mesurées à 1000 ppm le matin du 3^{ème} jour. Une exposition concomitante à de l'hydrogène et d'autres chlorométhanés n'a pu être exclue.. Cependant les signes cliniques observés ont été typiquement ceux d'une intoxication au chlorure de méthyle.
Un des techniciens a présenté une hypotension orthostatique. Deux autres techniciens ont présenté des céphalées et des troubles gastro-intestinaux fonctionnels bénins. Le dernier technicien a été hospitalisé en urgence devant un syndrome cérébro-cérébelleux grave évoquant une tumeur cérébrale (troubles de la coordination motrice, vertiges, vomissements, hoquet, obnubilation, désorientation etc.), et qui avait été précédé de troubles « alarmants » - mais non signalés - pendant les premiers jours d'exposition.
Aucune anomalie biologique n'a été mise en évidence chez les techniciens ; tous les individus ont guéri sans séquelles.
- Scharnweber et col. (1974) rapportent que plusieurs travailleurs ont été exposés entre 12 et 16 heures par jour à des concentrations allant d'environ 265 ppm pendant 3 semaines à plus de 300 ppm de chlorure de méthyle pendant plusieurs semaines avant que les premiers symptômes d'intoxication n'apparaissent : confusion, vision floue, problèmes de mémoire, tremblements, nervosité etc. Ces symptômes ont totalement disparu en maximum 2 ou 3 mois.

4.2 DONNEES EXPERIMENTALES CHEZ LES VOLONTAIRES SAINS

Plusieurs études ont été menées chez des volontaires sains et ont notamment permis de montrer que les voies métaboliques empruntées par le chlorure de méthyle étaient les mêmes chez l'homme et chez l'animal (ATSDR, 1998).

Parmi ces études, figure l'étude de Putz-Anderson et col. (1981a) : des volontaires sains ont été exposés pendant 3 heures à des concentrations en chlorure de méthyle de 0, 100 et 200 ppm. Après l'exposition, les volontaires ont été isolés et certaines tests de performance cognitifs ont été réalisés (dont le test de vigilance visuelle). Les résultats des tests ont indiqué qu'à 100 ppm les effets du chlorure de méthyle étaient nuls et qu'à 200 ppm, ils étaient négligeables. Des résultats comparables ont été observés pour une exposition de 200 ppm pendant 3h dans l'étude de Putz-Anderson et col. (1981b).

Enfin, dans l'étude de pharmacocinétique de Nolan et col. (1985), six volontaires sains ont été exposés pendant 6 heures à des concentrations de 10 et 50 ppm de chlorure de méthyle. Les taux sanguins en chlorure de méthyle et les concentrations dans l'air expiré ont été mesurés ; ces mesures ont permis de distinguer deux types d'individus, en accord avec les données métaboliques disponibles: des métaboliseurs lents et des métaboliseurs rapides. Cependant, d'après Nolan et col. (1985), ces différences métaboliques ne sont pas suffisantes pour conditionner la toxicité du chlorure de méthyle, qui est dans tous les cas rapidement éliminé et ne semble pas posséder pas de composante bio-accumulatrice.

Le tableau suivant synthétise l'ensemble des informations pertinentes disponibles chez l'homme :

	Etude	Nombre d'individus	Concentration d'exposition (ppm)	Durée d'exposition	Effet
Situations accidentelles	McDonald (1964)	1	1000-2000	ND	Syndrome cérébelleux, arrêt de travail de 3 semaines.
	McDonald (1964)	1	2000-4000 et jusqu'à 10000	ND	Syndrome cérébelleux, troubles de la personnalité
	Elf Atochem, 1988	4	1000	Au moins deux journées de travail	Syndromes cérébelleux avec hospitalisation
	Sharnweber et col. (1974)	plusieurs	265 à plus de 300 ppm	Entre 2 et 3 mois de travail à raison de 12 à 16 h par jour	Au bout de plusieurs semaines : confusion, vision floue, problèmes de mémoire, tremblements, nervosité
Volontaires sains	Putz-Anderson et col. (1981a,b)	56	0, 100 et 200 ppm	3 h	Aucun effet neurologique
	Anderson et col. (1981b).	84	200 ppm	3 h30	Aucun effet neurologique
	Nolan et col. (1985),	6	10 et 50 ppm	6 h	Etude de pharmacocinétique Pas d'effets rapportés.

ND : Non Déterminé

5. DONNEES DE TOXICITE CHEZ L'ANIMAL

5.1 ETUDE DES EFFETS LETAUX

Le détail des conditions expérimentales est donné en annexe. La cotation de la validité des études selon les critères de classification de Klimisch (Annexe 1) est reportée à la suite de la référence bibliographique (cotation "x") associée à une brève justification de la valeur de l'indice retenue.

5.1.1 CHEZ LES RONGEURS : RAT, SOURIS ET COBAYES

La plupart des études de détermination de la toxicité aiguë (CL₅₀) par inhalation sont effectuées sur des rongeurs. Pour le chlorure de méthyle, les espèces les plus souvent étudiées sont la souris et le rat.

Les principaux résultats disponibles sont reportés ci-après :

◆ **Griffiths et col. (2009) - cotation 1**

Cette étude a été réalisée selon la ligne directrice de l'OCDE 403 et la ligne directrice B2 de la Commission Directive 92/69/EEC et selon les bonnes pratiques de laboratoire.

- ✓ **Espèce étudiée** : rats HsdRccHanTM : WIST
- ✓ **Conditions expérimentales** : exposition nasale
- ✓ **Concentrations d'exposition**:

Nominale (mg/l)	Analytique (mg/l)
5,95	4,02 ± 0,08
11,1	8,42 ± 0,62
22,3	21,8 ± 0,65

- ✓ **Temps d'exposition** : 4 heures
- ✓ **Temps d'observation** : 14 jours
- ✓ **Sexe et nombre d'animaux par lot** : 5 mâles et 5 femelles
- ✓ **Groupe témoin** : Non
- ✓ **Résultats** :

Aucune mortalité n'a été observée.

Les signes cliniques liés à l'exposition au chlorure de méthyle sont :

- 4,02 et 8,42 mg/l: augmentation de la fréquence respiratoire durant l'exposition et jusqu'à une heure post-exposition.

- 21,8 mg/l: augmentation ou diminution de la fréquence respiratoire et respiration pénible. Ces signes sont totalement réversibles 1 heure après la fin de l'exposition.

Quatre femelles (deux à 8,42 mg/l et deux à 21,8 mg/l) et un mâle à 8,42 mg/l ont présenté des pertes de poids corporel ou une diminution du gain de poids corporel pendant la semaine 1, à l'exception d'une femelle à 21,8 mg/l (différence observée en semaine 2).

Des zones noires sur les poumons (2 femelles à 8,42 mg/l et 1 mâle et 3 femelles à 21,8 mg/l), ainsi qu'une apparence tachetée des reins (3 mâles à 4,02 mg/l) ont été observées à l'autopsie.

La LC₀ chez le rat après exposition de 4 heures a alors été déterminée comme étant supérieure à 21,8 mg/l (10660 ppm).

♦ **Chellman et col. (1986) - cotation 2**

Cette étude, non BPL, n'est pas une étude de toxicité aiguë sensu stricto puisque qu'elle a été conduite dans le but d'évaluer l'inhibition de la toxicité aiguë chez la souris mâle présentant une déplétion du stock de glutathion. Elle reste toutefois acceptable d'un point de vue scientifique, ce qui justifie sa cotation.

- ✓ **Espèce étudiée** : souris B₆C₃F₁ mâles
- ✓ **Conditions expérimentales** : corps entier
- ✓ **Concentrations d'exposition** : 500 à 2500 ppm par paliers de 500 ppm
- ✓ **Temps d'exposition** : 6 heures
- ✓ **Temps d'observation** : 18 heures
- ✓ **Sexe et nombre d'animaux par lot** : 5 souris mâle
- ✓ **Groupe témoin** : Pas de donnée
- ✓ **Résultats** : Les incidences de mortalité ne sont pas rapportées. Une CL₅₀ approximative de 2200 ppm (4,5 mg/l) a été calculée.

Les signes de toxicité –très peu détaillés- sont retrouvés principalement au niveau hépatique et nerveux :

- La mortalité des animaux est associée à des tremblements, une ataxie et une paralysie des membres, l'ensemble de ces signes suggérant une atteinte du cervelet.
- Lors d'une exposition à 1500 ppm de chlorure de méthyle pendant 6 heures, l'activité des enzymes hépatiques ALAT dans le sang a été mesurée 50 fois supérieure à l'activité enzymatique du groupe contrôle. Ce signe biologique s'accompagne de manifestations histologiques au niveau hépatique (nécrose hépatocellulaire et vacuolisation cytoplasmique).

Dans cette même étude, 15 souris mâles ont été exposées pendant 6 heures à une concentration en chlorure de méthyle de 2500 ppm sans inhibiteur de la synthèse du glutathion et 10 souris mâles ont été exposées pendant 6 heures à une concentration en chlorure de méthyle de 2500 ppm avec inhibiteur de la synthèse du glutathion, et la mortalité des animaux a été suivie pendant 18

heures. Seul un animal a survécu dans le groupe sans inhibiteur. Tous les animaux ont survécu dans le groupe avec inhibiteur.

Des résultats de la même étude mais non détaillés dans cet article, sont repris dans l'article de White et col. (1982). Ils précisent que la CL₅₀ de la souris femelle est de 8500 ppm. Les données individuelles de mortalité n'ont pas été retrouvées.

◆ Plusieurs données brutes de toxicité aiguë ont été retrouvées dans la littérature mais ne sont pas exploitables pour dériver des SPEL et SELS:

Cités dans RTECS:

LC₅₀ : 5300 mg/m³/4h (Rat)

LC_{Lo} (Lethal Concentration Low): 20000 ppm/2h (Cochon d'Inde)

TC_{Lo} (Toxic Concentration Low): 3500 ppm/1h (Rat)

LC₅₀ : 4900 mg/m³ (Rat)

5.1.2 CHEZ LE LAPIN

Il n'existe pas de données de mortalité publiées dans les bases de données bibliographiques et/ou toxicologiques.

5.1.3 CHEZ LE CHIEN

◆ Von Oettingen et col. (1950) - cotation 3

Cette étude, non BPL, présente des insuffisances méthodologiques.

- ✓ **Espèce étudiée** : chien
- ✓ **Conditions expérimentales** : Pas de donnée
- ✓ **Concentrations d'exposition** : 15 000 ppm
- ✓ **Temps d'exposition** : jusqu'à ce que mort s'en suive.
- ✓ **Temps d'observation** : Pas de donnée
- ✓ **Sexe et nombre d'animaux par lot** : Le nombre de chiens utilisés n'est pas rapporté.
- ✓ **Groupe témoin** : Pas de donnée
- ✓ **Résultats** : La durée moyenne de survie des animaux a été de 202 minutes. Le dernier animal est mort au court de la 5^{ème} heure de l'exposition.

A partir de la 3^{ème} heure d'exposition, les animaux ont vu leur pression sanguine et leur fréquence cardiaque chuter brutalement. Les réflexes cornéen et pupillaire n'ont pas été sensiblement modifiés lors de cette exposition, ne permettant pas de conclure quant à un effet narcotique. Le cœur des animaux morts s'est arrêté en systole.

L'étude suivante n'est pas une étude de toxicité aiguë mais est susceptible d'apporter des informations intéressantes.

♦ **Smith et col. (1947a et 1947b) - cotation 3**

Cette étude, non BPL, présente des insuffisances méthodologiques.

- ✓ **Espèce étudiée** : chien
- ✓ **Conditions expérimentales** : Pas de donnée
- ✓ **Concentrations d'exposition** : 500 et 2000 ppm
- ✓ **Temps d'exposition** : entre 6 heures par jour, 6 jours par semaine, jusqu'à ce que mort s'en suive.
- ✓ **Temps d'observation** : Pas de donnée
- ✓ **Sexe et nombre d'animaux par lot** : entre 4 et 10 selon les concentrations
- ✓ **Groupe témoin** : Pas de donnée
- ✓ **Résultats** : Les LT_{50} ont été les suivantes :
 - A 3000 ppm, LT_{50} = 3 jours (6 chiens exposés)
 - A 2000 ppm, LT_{50} = 4 jours (8 chiens exposés).
 - A 1000 ppm, LT_{50} = 6 jours (10 chiens exposés).
 - A 500 ppm, LT_{50} = 23 jours (4 chiens exposés).

Lors des premières expositions, les chiens ont présenté des vomissements et des spasmes.

5.1.4 CHEZ LES PRIMATES NON HUMAINS

Il n'existe pas de données de mortalité lors d'études de toxicité aiguë publiées dans les bases de données bibliographiques et/ou toxicologiques. En revanche, on dispose de quelques données de mortalité dans des études sub-chroniques. Les données sont présentées ci-dessous :

♦ **Smith et col. (1947a et 1947b) - cotation 2**

Cette étude, non BPL, présente des insuffisances méthodologiques mais reste acceptable d'un point de vue scientifique, ce qui justifie sa cotation 2.

- ✓ **Espèce étudiée** : Primates non humains
- ✓ **Conditions expérimentales** : Pas de donnée
- ✓ **Concentrations d'exposition** : 500 ou 2000 ppm
- ✓ **Temps d'exposition** : 6 heures par jour, 6 jours par semaine
- ✓ **Temps d'observation** : Pas de donnée
- ✓ **Sexe et nombre d'animaux par lot** : 2 ou 5 selon la concentration
- ✓ **Groupe témoin** : Pas de donnée

- ✓ **Résultats** : Deux singes ont été exposés à 500 ppm, et sont morts aux 16^{ème} et 17^{ème} semaine de l'exposition après avoir progressivement présenté une asthénie puis une perte de conscience, mais pas de convulsions.

Cinq singes, dont deux avaient préalablement été utilisés dans d'autres études de toxicité, ont été exposés à 2000 ppm afin d'évaluer la LT50 ; celle-ci a été estimée à 10 jours. Les singes sont morts à partir du 6^{ème} jour d'exposition. Pendant la nuit ayant suivi la 1^{ère} exposition, un singe a eu des convulsions, cogné sa tête contre sa cage, puis été inconscient,. De telles crises se sont répétées jusqu'à sa mort, le 6^{ème} jour de l'exposition.

5.2 ETUDE DES EFFETS NON LETAUX

5.2.1 CHEZ LES RONGEURS : RAT, SOURIS ET COBAYES

Le chlorure de méthyle est responsable d'effets sur le système nerveux central. Les données disponibles sont celles pré-citées dans le paragraphe 5.1.1

◆ **Dodd et col. (1981) - cotation 2**

Cette étude a été réalisée dans le but d'étudier les changements en NPSH (Non Protein Sulfhydryl compounds) consécutifs à une exposition aiguë par inhalation au chlorure de méthyle. Le protocole expérimental est cependant très satisfaisant, ce qui justifie la cotation de l'étude en 2.

- ✓ **Espèce étudiée** : rats Fisher-344
- ✓ **Conditions expérimentales** : Les poumons, le foie et les reins ont été pesés : aucune variation de poids n'a été mise en évidence. Il n'y a pas eu d'étude histologique des tissus. Par ailleurs, les NPSH tissulaires (poumons, foie, reins) et sériques ont été mesurées.
- ✓ **Concentrations d'exposition** : 0, 100, 500, 1500 ppm ou 500 ppm
- ✓ **Temps d'exposition** : 6 h ou 1h, 2h, 4h
- ✓ **Temps d'observation** : 0 et 18h
- ✓ **Sexe et nombre d'animaux par lot** : Pas de donnée
- ✓ **Groupe témoin** : Pas de donnée
- ✓ **Résultats** :
 - Tous les rats sont apparus normaux pendant et après l'exposition.
 - Immédiatement après la fin des expositions, les NPSH tissulaires ont été diminuées (d'autant plus que la concentration d'exposition était importante). Les NPSH tissulaires sont revenues à la normale entre 2h et 8h.
 - L'effet sur les NPSH peut être considéré comme nul pour une exposition de 100 ppm pendant 6 heures pour les trois organes étudiés.

- Les NPSH sériques ont été mesurées : aucune diminution de leur concentration n'a été observée, quelle que soit la durée et la concentration d'exposition.

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.

5.2.3 CHEZ LE CHIEN

Il n'existe pas de données de toxicité aiguë non létales publiées dans les bases de données bibliographiques et/ou toxicologiques. On dispose en revanche de quelques études de toxicité sub-aiguë.

♦ **Mc Kenna et col. (1981a) - cotation 2**

Cette étude, non BPL, est acceptable d'un point de vue scientifique.

- ✓ **Espèce étudiée** : chats et chiens
- ✓ **Conditions expérimentales** : Les paramètres biologiques (formule sanguine, transaminases, bilirubine, glucose etc.) ont été étudiés. Enfin, les animaux ont été autopsiés ; un examen histologique a été effectué (pancréas, parathyroïdes, cerveau, œsophage, foie, reins, intestins, etc.).
- ✓ **Concentrations d'exposition** : 0, 200 ou 500 ppm
- ✓ **Temps d'exposition** : 23h30 par jour pendant 3 jours
- ✓ **Temps d'observation** : 2 semaines pour les chats et 4 semaines pour les chiens
- ✓ **Sexe et nombre d'animaux par lot** : 3 mâles par lot
- ✓ **Groupe témoin** : oui
- ✓ **Résultats** : Aucun animal n'est mort suite à cette exposition. Les observations cliniques sont résumées dans le tableau suivant :

		Concentrations d'exposition (ppm)		
		0	200	500
Signes cliniques (3 animaux par groupe)	Chats	-	-	-
	Chiens	-	-	J1 : aucun signe clinique J2-J3 : Tremblements, paralysie, ataxie, salivation excessive (signes réversibles plusieurs jours après la fin de l'exposition)

Aucune perturbation biologique n'a pu être clairement imputée à l'exposition au chlorure de méthyle.

L'analyse histologique a révélé des lésions uniquement au niveau cérébral chez les chiens exposés à 500 ppm de chlorure de méthyle

♦ **McKenna et col. (1981b) – cotation 2**

Cette étude, non BPL, est acceptable d'un point de vue scientifique.

- ✓ **Espèce étudiée** : chien
- ✓ **Conditions expérimentales** : Pas de donnée
- ✓ **Concentrations d'exposition** : 0, 50, 150 et 400 ppm
- ✓ **Temps d'exposition** : 6h/jour, 5 jours/semaine pendant 90 jours.
- ✓ **Temps d'observation** : Pas de donnée
- ✓ **Sexe et nombre d'animaux par lot** : 4 chiens par groupe
- ✓ **Groupe témoin** : Pas de donnée
- ✓ **Résultats** : Aucune manifestation toxique univoque n'a pu être mise en évidence même à 400 ppm. Des perturbations biologiques mineures ont été observées à 400 ppm.

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.

Le tableau suivant regroupe les données disponibles pour la toxicité aiguë chez tous les animaux, et les données de toxicité sub-aiguë chez les animaux les plus pertinents (chiens, chats et singes) ainsi que certaines données disponibles chez le rongeur.

Animal	Concentration (ppm)	Durée d'exposition	Effets	Mortalité	Référence
Rats mâles et femelles	1965, 4120 et 10660	4 heures	Diminution de la fréquence respiratoire	Pas de mortalité	Griffiths et col., 2009
Souris mâles	0, 500, 1000, 1500, 2000, 2500	6 h (les souris ont été sacrifiées 18h après la fin de l'exposition)	tremblements, ataxie et paralysie des membres, (l'ensemble de ces signes suggérant une atteinte du cervelet) A 1500 ppm : toxicité hépatique (signes biologiques et histologiques)	LC ₅₀ =2200 ppm	Chellman et col. (1986)
Rats	200, 500, 1000, 2000	200 et 500 ppm : 48h 1000 et 2000 ppm : 72 h	A 200 et 500 ppm : aucun signe clinique A 1000 et 2000 ppm : rats moribonds ou morts	200 et 500 ppm : pas de mortalité 1000 ppm : 5% de mortalité 2000 ppm : rats moribonds ou morts	Burek et col. (1981)
Rats	0, 100, 500, 1500	6 h	Seulement à 500 et 1500 ppm, diminution du stock de NPSH tissulaire (foie, reins, poumons) mais pas sanguin ; retour à la normale en 2 à 8 heures Animaux « normaux »	Pas de mortalité 18 h après la fin de l'exposition	Dodd et col. (1981)
	500	1, 2, et 4h			
Chiens	15 000	Jusqu'à la mort de l'animal	Vomissements, spasmes	Durée moyenne de survie des animaux : 202 min	Von Oettingen et col. (1950)
Chiens	500	6h par jour, 6 jours par semaine	Vomissements, spasmes	LT50 = 23 jours	Smith et col. (1947a et 1947b)
	1000			LT50 = 6 jours	
	2000			LT50 = 4 jours	
	2500			LT50 = 3 jours	
Chiens	0, 200 ou 500	23h30 par jour pendant 3 jours	A 200 ppm : aucun signe clinique. Pas de lésions histologiques A 500 ppm : tremblements, paralysie, ataxie, salivation excessive à partir de J2. A l'histologie : lésions cérébelleuses	Pas de mortalité	Mc Kenna et col. (1981a)
Chiens	0, 50, 150 et 400	6h/jour, 5 jours/semaine pendant 90 jours	Aucune manifestation toxique univoque	Pas de mortalité	Mc Kenna et col. (1981b)
Chats	0, 200 ou 500	23h30 par jour pendant 3 jours	Aucun signe clinique	Pas de mortalité	Mc Kenna et col. (1981a)
Singes	500	6h par jour jusqu'à la mort de l'animal	Asthénie, perte de conscience	Les deux singes sont morts aux 16ème et 17ème jour	Smith et col. (1947a et 1947b)
Singes	2000	6h par jour jusqu'à la mort de l'animal	Asthénie, perte de conscience, convulsions	Mortalité à partir du 6ème jour	

6. ANALYSE DES DONNEES DE TOXICITE

6.1 ANALYSE DES DONNEES DE MORTALITE

Dans une étude récente, le chlorure de méthyle n'induit pas de mortalité, mais seulement des effets cliniques mineurs, chez des rats exposés pendant 4 heures à la concentration de 21,8 mg/l (10660 ppm) (Griffiths *et col.*, 2009). Les autres études de létalité ne fournissent pas de données individuelles de mortalité permettant de définir des seuils d'effets létaux.

6.2 ANALYSE DES EFFETS NON LETAUX

6.2.1 SYNTHÈSE DES EFFETS NON LETAUX CHEZ L'HOMME

Le chlorure de méthyle est responsable d'effets narcotiques chez l'homme. Lors d'intoxications au chlorure de méthyle, les individus présentent un syndrome cérébelleux précédé de signes digestifs. Des troubles neurologiques peuvent persister pendant plusieurs années. De manière inconstante, des lésions rénales et/ou hépatiques peuvent survenir, pour des expositions à de très fortes concentrations. Des concentrations comprises entre 1000 et 4000 ppm pendant plusieurs heures sont responsables de ces effets, pouvant mener jusqu'à l'hospitalisation de la personne intoxiquée, mais ont été le plus souvent réversibles (ATSDR, 1998 ; Macdonald, 1964 ; Elf Atochem, 1988).

Des concentrations allant jusqu'à 265 ppm et même plus de 300 ppm de chlorure de méthyle en exposition sub-aiguë ne sont pas responsables d'effets toxiques chez des travailleurs (Scharnweber *et col.*, 1974). Chez des volontaires sains, aucun effet significatif n'est mis en évidence pour une exposition de 200 ppm pendant 5h30 (Putz-Anderson *et col.*, 1981).

6.2.2 SYNTHÈSE DES EFFETS NON LETAUX CHEZ L'ANIMAL

Les données d'effets non létaux disponibles chez l'animal lors d'une exposition aiguë sont très limitées. Le rat et la souris présentent des symptômes comparables à ceux observés chez l'homme : syndrome cérébelleux et atteinte hépatocellulaire (Chellman *et col.*, 1986, Landry *et col.*, 1985)

7. REVUE DES RESULTATS

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

Le chlorure de méthyle est rapidement absorbé par les poumons et atteint rapidement un état d'équilibre dans le sang. En raison de son métabolisme rapide et de sa volatilité, il est difficile de connaître la quantité qui se distribue dans les tissus et organes.

Le chlorure de méthyle est faiblement éliminé sous forme inchangée, par voie respiratoire. Il est surtout métabolisé au niveau hépatique, avec formation de méthanethiol, de formaldéhyde, d'acide formique et de dioxyde de carbone. La demi-vie plasmatique est inférieure à 1 heure. Deux voies métaboliques seraient mises en jeu :

- Une voie glutathion-dépendante, dans ce cas précis non détoxifiante, avec formation de méthanethiol et de formaldéhyde, qui seraient responsables d'une grande partie des effets toxiques (INRS, 1997). L'administration d'un inhibiteur de la synthèse du glutathion, préalablement à une exposition aiguë ou sub-aiguë à du chlorure de méthyle diminue d'ailleurs amplement la toxicité de ce produit (Chellman et col., 1986)
- Une voie cytochrome P450 dépendante, responsable de la formation de formaldéhyde et d'acide formique entrant dans le cycle du carbone pour former du CO₂.

Dans les études de toxicité sub-aiguë et sub-chronique, la souris mâle est l'espèce étudiée la plus sensible, suivie du rat, puis de la souris femelle (CIIT, 1982). La différence de sensibilité entre la souris mâle et la souris femelle semble liée à un effet différentiel du chlorure de méthyle sur le rein.

Les données disponibles chez les volontaires sains et chez les personnes intoxiquées laissent supposer que l'homme est un peu moins sensible que les rongeurs au chlorure de méthyle.

Un certain nombre d'études de toxicité sub-aiguë (études sur quelques jours à quelques semaines) ont été retrouvées. Bien qu'elles ne servent pas directement de point de départ pour dériver des SEL, elles peuvent apporter des informations intéressantes pour des composés tels que le chlorure de méthyle, où il n'existe pas d'études de toxicité aiguë fiables. Elles permettent entre autres de confirmer que les effets observés chez le rat, la souris, le cochon d'Inde, le chien, sont comparables aux effets observés chez l'homme. Les concentrations en chlorure de méthyle n'induisant pas de signes cliniques sont relativement dans le même ordre de grandeur (légèrement inférieures toutefois) que celles n'induisant pas d'effets chez l'homme. Ainsi, chez la souris aucun effet clinique n'est observé pour une exposition continue de 100 ppm ou intermittente de 400 ppm (5h30/jour) pendant 11 jours (Landry et col., 1985).

Par ailleurs les études histologiques dans ces études de toxicité sub-aiguë ont mis en évidence des lésions neurodégénératives, en particulier au niveau du cervelet (picnose et caryorrhexis au niveau des cellules granulaires), pour des expositions continues (100 ppm) ou intermittentes (400 ppm 5h30/jour) pendant 11 jours

(Landry et col., 1985). Ces lésions histologiques précèdent les premiers signes cliniques, qui ont été mis en évidence pour des concentrations légèrement supérieures.

Enfin, ces études de toxicité sub-aiguë peuvent être indicatives sur la mortalité des animaux. Par exemple, dans l'étude de Chapin et col. (1984), des rats Fischer 344 adultes ont été exposés à 3500 ppm de chlorure de méthyle 6h/jour pendant 5 jours afin d'étudier les effets sur la spermatogenèse. Aucune mortalité n'a été rapportée.

7.2 SEUILS D'EFFETS LÉTAUX CHEZ L'HOMME

Le chlorure de méthyle n'induit pas de mortalité, mais seulement des effets cliniques mineurs, chez des rats exposés pendant 4 heures à la concentration de 21,8 mg/l (10660 ppm) (Griffiths *et col.*, 2009). Les autres études de létalité ne fournissent pas de données individuelles de mortalité permettant de définir des seuils d'effets létaux.

7.3 SEUILS DES EFFETS IRREVERSIBLES

Il est proposé de se baser sur les données toxicologiques disponibles chez l'homme pour évaluer des seuils d'effets irréversibles. Lors des expositions accidentelles, des concentrations allant de 1000 à 10000 ppm ont été rapportées, pour des durées d'exposition allant souvent jusqu'à plusieurs jours. Dans les cas d'intoxication rapportés par Elf Atochem (1988), plusieurs ouvriers ont été exposés à au moins 1000 ppm pendant plusieurs journées de travail. Il est donc proposé de retenir le couple 1000 ppm-8 heures et d'extrapoler vers les temps d'exposition plus court avec un n=3, comme cela est suggéré dans la méthodologie.

Il n'est pas proposé d'utiliser de facteurs de sécurité supplémentaires étant donné que ce couple temps exposition est déjà protecteur (la concentration de 1000 ppm est la plus faible des concentrations retenues, et la durée d'exposition de 8 heures est défavorable en comparaison avec plusieurs journées de travail).

Les SEI obtenus sont les suivants :

TEMPS (min)	S.E.I.	
	mg/m ³	ppm
1	15973	7830
10	7414	3634
20	5884	2884
30	5140	2520
60	4080	2000
120	3238	1587
240	2570	1260
480	2040	1000

7.4 SEUILS DES EFFETS REVERSIBLES

Il est proposé de partir de données disponibles chez l'homme pour déterminer des SER.

Dans l'étude de Scharnweber et col. (1974), la plus faible concentration rapportée à laquelle des travailleurs ont été exposés pendant plusieurs semaines, et ayant entraîné des effets réversibles, est de 265 ppm pendant plusieurs journées de travail. Il est donc proposé de prendre comme point de départ le couple temps-concentration de 8 heures-265 ppm, et d'extrapoler vers les courtes durées d'exposition avec un $n=3$, comme cela est proposé dans la méthodologie. Il n'est pas proposé d'utiliser de facteurs de sécurité supplémentaires. Les SER obtenus sont donc les suivants :

TEMPS (min)	S.E.R.	
	mg/m ³	ppm
1	4233	2075
10	1965	963
20	1559	764
30	1362	668
60	1081	530
120	858	421
240	681	334
480	541	265

7.5 SEUIL DE PERCEPTION

Le chlorure de méthyle est décrit comme étant un composé à odeur éthérée et douce. Une limite olfactive d'au moins 10 ppm a été rapportée (Rousselin et col., 1986). Cependant, dans l'étude de Nolan et col. (1985), six volontaires sains ont été exposés à 50 ppm de chlorure de méthyle et n'on pas détecté d'odeur pour ce produit à cette concentration. Il est possible que la limite olfactive soit donc en réalité bien supérieure à ces valeurs.

8. CONCLUSION

◆ Seuils d'effets létaux

Dans une étude récente, le chlorure de méthyle n'induit pas de mortalité, mais seulement des effets cliniques mineurs, chez des rats exposés pendant 4 heures à la concentration de 21,8 mg/l (10660 ppm) (Griffiths *et col.*, 2009). Les autres études de létalité ne fournissent pas de données individuelles de mortalité permettant de définir des seuils d'effets létaux.

◆ Seuils d'effets irréversibles

TEMPS (min)	S.E.I.	
	mg/m ³	ppm
1	15973	7830
10	7414	3634
20	5884	2884
30	5140	2520
60	4080	2000
120	3238	1587
240	2570	1260
480	2040	1000

◆ Seuils d'effets réversibles

TEMPS (min)	S.E.R.	
	mg/m ³	ppm
1	4233	2075
10	1965	963
20	1559	764
30	1362	668
60	1081	530
120	858	421
240	681	334
480	541	265

◆ Seuil de perception

Une limite olfactive d'au moins 10 ppm a été rapportée (Rousselin *et col.*, 1986).

9. REFERENCES

American Conference of Governmental Industrial Hygienists (ACGIH) (2001) TLVs and BEIs. Based on the Documentation of the Threshold Limit Values for Chemical Substances and Physical Agents.

ATSDR (1998) Toxicological profile for chloromethane

Burek, J.D., W.J. Potts, T.S. Gushow, et al. (1981) Methyl chloride: 48 and 72 hour continuous inhalation exposure in rats followed by up to 12 days of recovery. Microfiche 511317, Toxicology Research laboratory, Dow Chemical Company, Midland, MI.

Chellman G.J., White R.D., Norton R.M., Bus J.S. (1986) Inhibition of the acute toxicity of methyl chloride in male B6C3F1 mice by glutathione depletion; Toxicol Appl Pharmacol. 86(1):93-104

CIIT (1982) A chronic inhalation toxicology study in rats and mice exposed to methyl chloride. CIIT Docket N°12712

Dodd D. E., Bus J. S., Barrow C. (1981) Nonprotein sulfhydryl alterations in F-344 rats following acute methyl chloride inhalation; Toxicology and applied pharmacology 62, 228-236

Elf Atochem (1988) Fiches de toxicovigilance.

Griffiths DR et Watson P (2009) Methyl chloride : acute inhalation toxicity (nose-only) study in the rat. Rapport de Harlan Laboratories Ltd. N° 2680/0001 (étude non publiée d'Arkema France).

Gudmundsson G. (1977) Letter. Methyl chloride poisoning 13 years later, letters to the editor, Arch. Environ. Health 32 236-237.

INERIS (2007) Méthodologie de détermination des valeurs seuils de toxicité aiguë françaises en cas d'émission accidentelle de substances chimiques dans l'atmosphère. Rapport d'étude 19/12/2007 N°DRC-07-82347-07520A.

INRS (1997) Fiche toxicologique n° 64 sur le chlorométhane, disponible sur le site de l'INRS, <http://www.inrs.fr/>

Klimisch, H.-J., Andreae, M., and Tillmann, U. (1997) A systematic approach for evaluating the quality of experimental toxicological and ecotoxicological data. Regulatory Toxicology and Pharmacology 25, 1-5.

Landry T.D., Quast J.F., Gushow T.S., Mattsson J. (1985); Neurotoxicity of methyl chloride in continuously versus intermittently exposed female C57BL/6 mice; Fundamental and applied toxicology 5, 87-98.

Macdonald J.D.C (1964) Methyl chloride intoxication, report of 8 cases; Journal of occupational medicine, 6 81-84.

Mc Kenna M.J., Gushow T.S., Blogg C.D., Burek J.D. (1981a) Methyl chloride: a 72 hour continuous inhalation toxicity study in dogs and cats OTS 0206-129, study conducted by Dow Chem. Co.

Mc Kenna M.J., Burek J.D., Henck J.M., Wackerle D.L., ChildR.C. (1981b) Methyl chloride: a 90day inhalation toxicity in rats, mice and Beagles dogs OTS 0511-317, study conducted by Dow Chem. Co.

Nolan R.J., Rick D.L., Landry T.D., McCarty L.P, Agin G.L., Saunders J.H. (1985) Pharmacokinetic of inhaled methyl chloride (CH₃Cl) in male volunteers; *Fundamental and applied toxicology* 5, 361-369.

Patty's industrial hygiene and toxicology, 3rd rev. (1981), Vol 2B. pp. 3436-3442.

Putz-Anderson V., Setzer J.V., Croxton J;S., Philipps F.C. (1981a) Methyl chloride and diazepam effects on performance; *Scand. J. Work Environ. Health* 7 8-13.

Putz-Anderson V., Setzer J.V., Croxton J;S. (1981b) Effects of alcohol, caffeine and methyl chloride on man; *Psychological reports* 48, 715-725.

Repko J. D; Neurotoxicity of methyl chloride (1981) *Neurobehavioral toxicology and teratology* 3 425-429.

Rousselin X. Falcy M. (1986) Le nez, les produits chimiques et la sécurité ; *Cahier de notes documentaires de l'INRS* 124 331-345.

Scarnweber H ;C., Spears M.D., Cowles S.R. (1974) Chronic methyl chloride intoxication in six industrial workers; *J. Occup. Med.* 16 112-113.

Smith W.W., Von Oettingen (1947a) The acute and chronic toxicity of methyl chloride, *Journal Ind Hyg Toxicol*, 29, 47-52.

Smith W.W. and Von Oettingen, (1947b) The acute toxicity of methyl chloride. II Symptomatology of animals poisoned by methyl chloride *J Ind Hyg Toxicol* 29: 123-128.

TRGS 900, Arbeitsplatzgrenzwerte Technische Regeln für Gefahrstoffe, Ausschuss für Gefahrstoffe (AGS), Januar 2006

US EPA (2001) Toxicological profile of methyl chloride EPA/635/R01/003.

Von Oettingen W.F.; Powell C.C. (1950) Comparative studies of the toxicity and pharmacodynamic action of chlorinated methanes with special reference to their physical and chemical characteristics; *Arch. Int. Pharmacodyn. Ther.* 81 17-34.

White R.D., Norton R., Bus J.S. (1982) Evidence for S-methyl glutathion metabolism in mediating the acute toxicity of methyl chloride; *Pharmacologist* 24 172.

10. LISTE DES ANNEXES

Annexe 1 : Critères pour la détermination de la cotation d'une étude 29

Annexe 1 : Critères pour la détermination de la cotation d'une étude

Adapté de Klimisch et al (1997) et Rosner (1994)

Code	Category of reliability
1	Reliable without restriction
1a	GLP guideline study (OECD, EC, EPA, FDA, etc...)
1b	Comparable to guideline study
1c	Test procedure in accordance with national standard methods (AFNOR, DIN, etc...)
1d	Test procedure in accordance with generally accepted scientific standards and described in sufficient detail
2	Reliable with restrictions
2a	Guideline study without detailed documentations
2b	Guideline study with acceptable restrictions
2c	Comparable to guideline study with acceptable restrictions
2d	Test procedure in accordance with national standard methods with acceptable restrictions
2e	Study well documented, meets generally accepted scientific principles, acceptable for assessment
2f	Accepted calculation method
2g	Data from handbook or collection of data
3	Not reliable
3a	Documentation insufficient for assessment
3b	Significant methodological deficiencies
3c	Unsuitable test system
4	Not assignable
4a	Abstract
4b	Secondary literature
4c	Original reference not yet available
4d	Original reference in language (e.g. Russian)
4e	Documentation insufficient for assessment