



## **Seuils de Toxicité Aiguë**

### **Méthylamine (CH<sub>3</sub>NH<sub>2</sub>)**

Rapport **Final**

Ministère de l'Écologie et du Développement durable  
Ministère de la Santé, de la Famille et des  
Personnes Handicapées

*Michèle BISSON - Sylvie TISSOT - Annick PICHARD*

*Unité d'Expertise des Substances Chimiques (ETSC)  
Direction des Risques Chroniques*

Août 2003

# Seuils de Toxicité Aiguë

## Méthylamine (CH<sub>3</sub>NH<sub>2</sub>)

### Rapport Final

Ministère de l'Écologie et du Développement durable  
Ministère de la Santé, de la Famille et des Personnes  
Handicapées

**AOUT 2003**

#### PERSONNES AYANT PARTICIPE A L'ETUDE

Michèle BISSON - Annick PICHARD - Sylvie TISSOT - Chantal GILLET

	<b>Rédaction</b>	<b>Vérification</b>		<b>Approbation</b>
<b>NOM</b>	M. BISSON S. TISSOT	A. PICHARD	F. BOIS	M. NOMINE
<b>Qualité</b>	Toxicologue	Responsable Unité ETSC	Responsable Unité TOXI	Conseiller scientifique
<b>Visa</b>				

## 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 lors d'une réunion de concertation, le 4 juin 1998, entre les représentants de l'Administration, de l'INERIS et de l'Industrie Chimique.

Dans ce contexte, le ministère de l'Ecologie et du Développement Durable (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" (S.E.L.), des "seuils des effets irréversibles" (S.E.I.), des "seuils des effets réversibles" (SER) et un seuil de perception (SP) pour la méthylamine.

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)	CONCENTRATION	
	mg/m <sup>3</sup>	ppm
1	41 275	32 500
10	12 027	9 470
20	8 293	6 530
30	6 667	5 250
60	4 597	3 620

### ◆ Seuils d'effets irréversibles

TEMPS (min)	CONCENTRATION	
	mg/m <sup>3</sup>	ppm
1	10 394	8 184
10	3 054	2 405
20	2 112	1 663
30	1 702	1 340
60	1 177	927

◆ **Seuils d'effets réversibles**

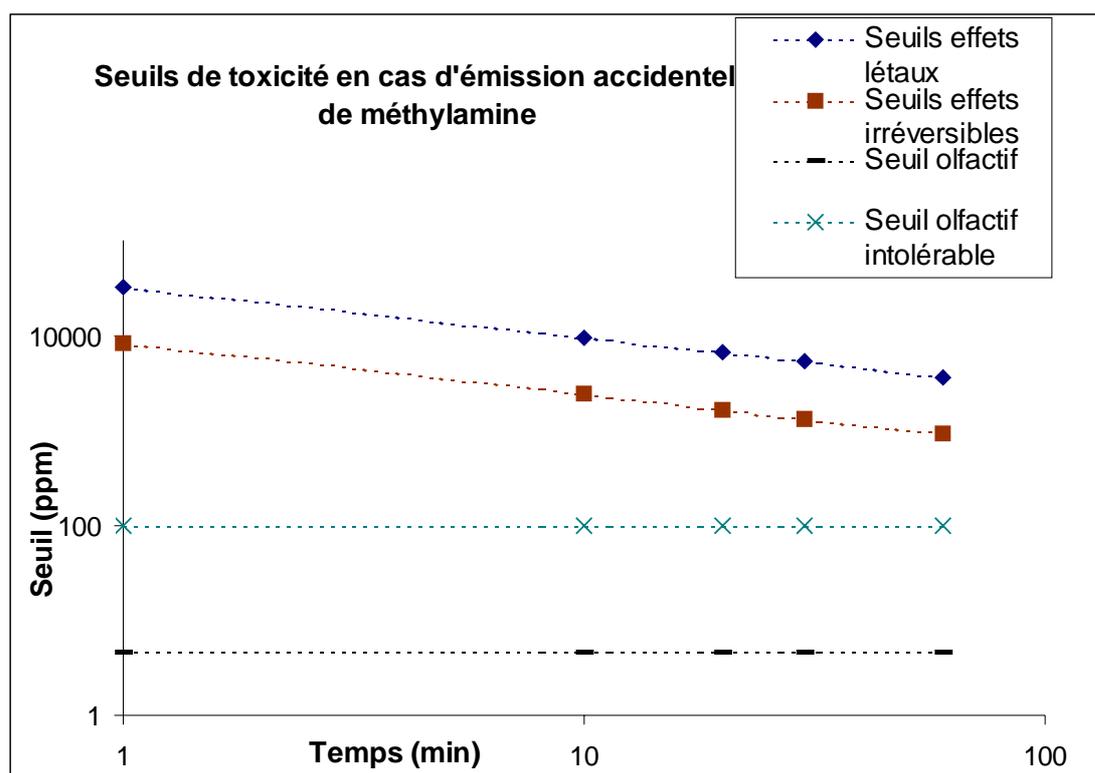
TEMPS (min)	CONCENTRATION	
	mg/m <sup>3</sup>	ppm
1	591	465
10	591	465
20	591	465
30	591	465
60	591	465

◆ **Seuil de perception**

Seuil olfactif < 4,7 ppm

N.B. : Seuil d'olfaction intolérable : 100 ppm

**Graphe récapitulatif des seuils de toxicité**



## TABLE DES MATIERES

<b>1. INTRODUCTION</b>	<b>5</b>
<b>2. VALEURS OFFICIELLES EXISTANTES</b>	<b>6</b>
<b>3. DONNÉES DE TOXICITÉ CHEZ L'HOMME</b>	<b>7</b>
3.1 Données épidémiocliniques	7
3.2 Données expérimentales chez des volontaires sains	7
<b>4. DONNÉES DE TOXICITE CHEZ L'ANIMAL</b>	<b>8</b>
<b>4.1 Etude des effets létaux</b>	<b>8</b>
4.1.1 Chez les Rongeurs : Rat, Souris et Cobayes	8
4.1.2 Chez le Lapin	10
4.1.3 Chez le Chien	10
4.1.4 Chez les Primates non humains	10
<b>4.2 Etude des effets non létaux</b>	<b>10</b>
4.2.1 Chez les Rongeurs : Rat et Souris	10
4.2.2 Chez le Lapin	12
4.2.3 Chez le chien	12
4.2.4 Chez les Primates non humains	12
<b>5. ANALYSE DES DONNÉES DE TOXICITÉ</b>	<b>13</b>
<b>5.1 Analyse des données de mortalité</b>	<b>13</b>
5.1.1 Etudes qualitatives	13
5.1.2 Analyse quantitative	13
<b>5.2 Analyse des effets non létaux</b>	<b>14</b>
<b>6. REVUE DES RESULTATS</b>	<b>15</b>
6.1 Extrapolation des données expérimentales de l'animal à l'homme	15
6.2 Seuils d'effets létaux chez l'homme	15
6.3 Seuils des effets irréversibles	15
6.4 Seuils des effets réversibles	16
6.5 Seuil de perception	17
<b>7. CONCLUSION</b>	<b>18</b>
<b>8. REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES</b>	<b>19</b>
<b>9. ANNEXES</b>	<b>20</b>

## 1. 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 lors d'une réunion de concertation, le 4 juin 1998, entre les représentants de l'Administration, de l'INERIS et de l'Industrie Chimique.

Les “ *effets létaux* ” correspondent à la survenue de décès chez la plupart des individus.

Les “ *effets irréversibles* ” correspondent à la persistance dans le temps d'une atteinte lésionnelle ou fonctionnelle, directement consécutive à une exposition en situation accidentelle (exposition unique et de courte durée ayant pour conséquence des séquelles invalidantes).

Les “ *effets réversibles* ” correspondent à un retour à l'état de santé antérieur à l'accident.

Le “ **seuil des effets létaux** ” correspond à la concentration maximale de polluant dans l'air pour un temps d'exposition donné en dessous de laquelle chez la plupart des individus<sup>1</sup>, on n'observe pas de décès.

Le “ **seuil des effets irréversibles** ” correspond à la concentration maximale de polluant dans l'air pour un temps d'exposition donné en dessous de laquelle chez la plupart des individus on n'observe pas d'effets irréversibles.

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 des “ **seuils des effets létaux** ” (S.E.L.), des “ **seuils des effets irréversibles** ” (S.E.I.), des “ **seuils des effets réversibles** ” et un “ **seuil de perception** ” pour la méthylamine.

Les seuils sont élaborés par un groupe de consensus en suivant la “ *Méthodologie de fixation des seuils des effets létaux et des effets irréversibles* ” lors d'émission accidentelle d'une substance chimique dans l'atmosphère qui a été adoptée le 03 Mai 2001 et consultable sur le site Internet de l'INERIS ([www.ineris.fr](http://www.ineris.fr)). Les seuils des effets réversibles et le seuil de perception sont définis dans la méthodologie en cours de révision qui sera mise à disposition sur le site Internet de l'INERIS dès que possible.

Ce présent rapport a été élaboré à l'issue de plusieurs réunions du groupe d'experts toxicologues regroupant les personnes suivantes :

Mmes Bisson (INERIS) - Dechariaux (DGS) - Pichard (INERIS) - Tissot (INERIS) - Verrhiest (MEDD).

MM. Baert (CAP Rennes) - Breton (Centre d'Etudes du Boucher) - Conte (IRSN) - De Rooij (SOLVAY) - Floch (RHODIA) - Lafon (INRS) - Lombard (ATOFINA) - Pierrat (UIC) - Gonnet (UFIP).

---

<sup>1</sup> Dans le cadre de la toxicité des substances impliquées dans des accidents chimiques, seuls sont pris en considération les effets se produisant chez la plupart des individus. La notion de “ la plupart des individus ” exclut les sujets “ hypersensibles ”, (par exemple : les insuffisants respiratoires etc.).

Selon les sources, les concentrations en méthylamine sont exprimées dans ce rapport en ppm ou en  $\text{mg}/\text{m}^3$ , et les facteurs de conversion sont les suivants :

- $1 \text{ mg}/\text{m}^3 = 0,776 \text{ ppm}$
- $1 \text{ ppm} = 1,27 \text{ mg}/\text{m}^3$

## 2. VALEURS OFFICIELLES EXISTANTES

---

En France, l'émission accidentelle de méthylamine n'a pas encore fait l'objet d'un examen.

Aux **Etats-Unis**, l'**AIHA** (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 la méthylamine, les valeurs d'**E.R.P.G** (1997) sont :

- **E.R.P.G-1** : 10 ppm ( $12,7 \text{ mg}/\text{m}^3$ )
- **E.R.P.G-2** : 100 ppm ( $127 \text{ mg}/\text{m}^3$ )
- **E.R.P.G-3** : 500 ppm ( $635 \text{ mg}/\text{m}^3$ )

De plus, le comité **A.E.G.Ls** (Acute Exposure Guideline Levels) n'a pas publié de valeur **AEGLs** de la méthylamine.

Rappel : Il existe également une valeur seuil **IDLH** (1987) correspondant à un niveau d'exposition maximale en milieu professionnel pour une durée de 30 minutes n'entravant pas l'évacuation des individus, ni n'induisant d'effets nocifs irréversibles. Pour la méthylamine, cette valeur est de 100 ppm ( $127 \text{ mg}/\text{m}^3$ ) (la valeur révisée reste inchangée).

### **3. DONNEES DE TOXICITE CHEZ L'HOMME**

---

La méthylamine est un gaz incolore, inflammable (4,9 % à 20,7 % (HSDB)) dans les conditions normales de température et de pression, à odeur caractéristique. Communément elle est décrite comme une odeur de poisson pour des concentrations supérieures à 10 ppm (12,7 mg/m<sup>3</sup>), une odeur ammoniacale intolérable pour des concentrations de 100 à 500 ppm (127 à 635 mg/m<sup>3</sup>) (Patty's, 2001). Le seuil de détection olfactive est estimé entre 0,0009 et 4,68 ppm (0,0011 et 5,94 mg/m<sup>3</sup>).

La méthylamine est un intermédiaire de synthèse de l'industrie pharmaceutique, des insecticides, des explosifs, des surfactants. Elle est également utilisée dans les teintures et le tannage ainsi que comme additif pétrolier.

La méthylamine n'est classée ni cancérigène ni génotoxique par l'Union Européenne (EINECS, 2002).

#### **3.1 DONNEES EPIDEMIOCLINIQUES**

La méthylamine est un irritant des yeux, du nez et du larynx pour de courtes durées d'exposition à des concentrations comprises entre 20 à 100 ppm (25,4 à 127 mg/m<sup>3</sup>). Ces symptômes transitoires ne sont pas retrouvés pour des expositions à des niveaux inférieurs à 10 ppm (12,7 mg/m<sup>3</sup>) (Patty's, 2001).

Un rapport non publié fait état d'un cas de bronchite allergique ou chimique chez un travailleur exposé à la méthylamine pour des niveaux d'exposition compris entre 2 et 60 ppm (2,54 et 76,2 mg/m<sup>3</sup>). Un masque ou un système de respiration assisté a été utilisé pour des expositions à des concentrations plus élevées (Patty's, 2001, ACGIH, 1991).

#### **3.2 DONNEES EXPERIMENTALES CHEZ DES VOLONTAIRES SAINS**

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

## 4. DONNEES DE TOXICITE CHEZ L'ANIMAL

---

### 4.1 ETUDE DES EFFETS LETAUX

Le détail des conditions expérimentales est donné en Annexe (cf. §9., Tableau 1). La cotation des études selon les critères de classification de Klimisch est reportée à la suite de la référence bibliographique pour les études faisant l'objet d'une analyse probit (cotation "x").

#### 4.1.1 Chez les Rongeurs : Rat, Souris et Cobayes

La plupart des études de détermination de la toxicité aiguë (CL<sub>50</sub>) par inhalation sont effectuées sur rongeurs. Les espèces généralement utilisées sont le rat et la souris.

Les rares résultats recueillis pour la méthylamine sont reportés ci-après :

##### ◆ Koch *et al.*, (1980) - cotation 2

Une étude expérimentale a été réalisée chez le rat femelle Wistar. 37 lots de 10 animaux ont été exposés pendant 4 heures à la méthylamine au cours de 3 séries d'expériences distinctes. Les conditions d'exposition sont rapportées mais les données individuelles de mortalité à 14 jours ne sont pas détaillées. Cette étude permet de déterminer une CL<sub>50</sub> de 4 400 ppm (5 588 mg/m<sup>3</sup>) à la température de 22 °C avec un intervalle de 4 386 à 4 892 ppm (5 570 à 6 212 mg/m<sup>3</sup>).

La létalité est essentiellement observée au 2<sup>ème</sup> et 3<sup>ème</sup> jour. La durée moyenne de survie est de 7,3 jours pour une exposition à la température de 22 °C, et de 4,9 jours à 29 °C.

Le tableau clinique d'une intoxication aiguë à la méthylamine correspond à une dyspnée inspiratoire observée dès la première heure d'exposition chez tous les animaux. Ce phénomène est plus accentué lorsque la température s'élève. Une agitation, une apathie et des phénomènes convulsifs sont également rapportés. Des altérations du pelage sont également notées. Ces symptômes s'accompagnent d'une irritation des muqueuses (buccales, nasales et oculaires) caractérisés par une sialorrhée, un écoulement nasal et une congestion des muqueuses et pouvant être associées à des hémorragies chez la plupart des animaux dès la première 1/2 heure d'exposition. Ces phénomènes d'apparition précoce sont observés pendant toute la durée de l'exposition.

La symptomatologie au cours de la période de récupération de 14 jours est caractérisée par une diminution de l'appétit au cours des 2 à 3 premiers jours et par la survenue d'une respiration sifflante témoignant d'une broncho-pneumonie dès le premier ou le deuxième jour. Ces symptômes dépendant de la dose persistent de 8 à 14 jours.

##### ◆ Izmerov *et al.*, (1982) - cotation 2

L'exposition par inhalation de 2 heures chez le souris à la méthylamine (base) permet la détermination d'une CL<sub>50</sub> de 2 400 mg/m<sup>3</sup> (1 860 ppm).

#### ◆ Klimisch et al. (1983) - cotation 2

Une exposition aiguë à la méthylamine a été réalisée chez des rats Wistar (10/lot/sexe) exposés aux concentrations de 656, 1 860, 2 620 ou 4 080 mg/m<sup>3</sup> (518, 1 469, 2 070 et 3 223 ppm) pendant 4 heures.

La mortalité au cours de l'exposition est faible : absente pour les concentrations de 656 et 1860 mg/m<sup>3</sup> (518 et 1 469 ppm), de 10 % pour 2 620 mg/m<sup>3</sup> (2 070 ppm) et de 20 % pour 4 080 mg/m<sup>3</sup> (3 223 ppm). 24 heures après l'exposition, la mortalité est faible pour les concentrations les plus faibles (20 % et 0 % respectivement chez les femelles et les mâles exposés à 656 mg/m<sup>3</sup> (518 ppm) et 30 % et 0 % respectivement chez les femelles et les mâles exposés à 1 860 mg/m<sup>3</sup> (1469 ppm)) et élevée pour les concentrations les plus élevées (20 % et 40 % respectivement chez les femelles et les mâles exposés à 2 620 mg/m<sup>3</sup> (2070 ppm) et 70 % et 70 % respectivement chez les femelles et les mâles exposés à 4 080 mg/m<sup>3</sup> (3 223 ppm)) ce qui correspond à une mortalité totale à 24 heures de 30 % et 50 % respectivement chez les femelles et les mâles exposés à 2 620 mg/m<sup>3</sup> (2 070 ppm) et de 90 % et 90 % respectivement chez les femelles et les mâles exposés à 4 080 mg/m<sup>3</sup> (3 223 ppm).

48 heures après l'exposition, les animaux ne sont retrouvés morts que pour des expositions aux concentrations les plus élevées (60 % et 30 % respectivement chez les femelles et les mâles exposés à 2 620 mg/m<sup>3</sup> (2 070 ppm) et 10 % et 10 % respectivement chez les femelles et les mâles exposés à 4 080 mg/m<sup>3</sup> (3 223 ppm)) ce qui correspond à une mortalité totale à 48 heures de 90 % et 80 % respectivement chez les femelles et les mâles exposés à 2 620 mg/m<sup>3</sup> (2 070 ppm) et de 100 % et 100 % respectivement chez les femelles et les mâles exposés à 4 080 mg/m<sup>3</sup> (3 223 ppm). Les seuls décès constatés au cours des jours suivants correspondent à 1 mâle (10 %) exposé à 1 860 mg/m<sup>3</sup> (1469 ppm) à 7 jour et 2 mâles (20 %) exposés à 1 860 mg/m<sup>3</sup> (1 469 ppm). Cette étude permet de déterminer une CL<sub>50</sub> comprise entre 1 860 et 2 620 mg/m<sup>3</sup> (1 496 et 2 070 ppm).

Les symptômes observés au cours de l'exposition à la méthylamine sont des irritations nasales et oculaires importantes accompagnées de difficultés respiratoires.

Après l'exposition, les difficultés respiratoires persistent et sont associées à des lésions des muqueuses nasales, oculaires et une opacification de la cornée.

L'autopsie des animaux révèle une congestion généralisée, un emphysème léger à modéré, une réduction de la quantité de mucus au niveau de la trachée, une hémorragie stomacale, une cyanose des gencives et de la langue, une altérations de la peau autour du museau et une nécrose du cortex rénal chez certaines femelles.

#### ◆ Air Products and Chemicals (1992) - cotation 1

Les rats mâles et femelles (5/lot/sexe) sont exposés 6, 20 ou 60 minutes à différentes concentrations de méthylamine. Les différentes concentrations sont 17 600, 22 500, 26 200, 26 500 et 35 200 ppm (22 352, 28 575, 33 274, 33 655 et 44 704 mg/m<sup>3</sup>) pour 6 minutes d'exposition, 10 600, 10 800, 11 000, 11 600, 13 900 et 17 ppm (13 462, 13 716, 13 970, 14 732, 17 653 et 22 098 mg/m<sup>3</sup>) pour 20 minutes d'exposition et 4 100, 6 370, 7 000, 7 100 et 8 670 ppm (5 207, 8 090, 8 890, 9 017 et 11 011 mg/m<sup>3</sup>) pour 60 minutes d'exposition. Pour chacune des concentrations étudiées et des durées d'exposition, le taux de mortalité est rapporté pour chaque sexe séparément; une relation dose-effet est clairement mise en évidence.

Les CL<sub>50</sub> obtenues sont de 24 400 ppm (30 988 mg/m<sup>3</sup>) pour 6 minutes, de 9 600 ppm (12 192 mg/m<sup>3</sup>) pour 20 minutes et de 7 110 (9 030 mg/m<sup>3</sup>) pour 60 minutes.

Le poids corporel de l'ensemble des animaux est diminué au cours de la première semaine suivant l'exposition, mais un retour à des valeurs normales est observé au cours de la deuxième semaine. Les signes cliniques chez l'ensemble des animaux sont des difficultés respiratoires, des râles et une opacification de la cornée qui persistent pendant toute la phase d'observation.

A l'autopsie, quels que soient le temps et la concentration d'exposition, les animaux présentent une congestion pulmonaire ainsi que des lésions de l'épithélium oculaire. Chez les animaux exposés pendant 60 minutes, une relation dose-réponse est établie pour la fréquence des congestions pulmonaires.

#### ◆ Sarkar et Sastry (1992) - cotation 3

Les rats femelles albinos sont exposées pendant 150 minutes à des vapeurs de méthylamine (solution à 40 %) aux concentrations de 100 à 500 ppm (127, 254, 381, 508 ou 635 mg/m<sup>3</sup>). Les observations sont réalisées 24 heures après l'exposition. Les symptômes sont des difficultés respiratoires, de la dyspnée, des larmoiements et un état d'excitation. Des irritations de la face témoignent de l'effet irritant de la méthylamine. Les poumons sont hémorragiques à l'autopsie. Les données individuelles de mortalité ne sont pas mentionnées.

La CL<sub>50</sub> est estimée à 0,448 mL/L (448 ppm ou 569 mg/m<sup>3</sup>) (avec un intervalle de confiance à 95 % compris entre 0,395 et 0,508 mL/L (entre 395 et 508 ppm ou entre 502 et 645 mg/m<sup>3</sup>)).

Les données expérimentales de cette étude ne peuvent être retenues pour la fixation des seuils de toxicité. En effet, le protocole utilisé n'est pas clairement décrit et le nombre d'animaux par lot n'est pas précisé.

#### 4.1.2 Chez le Lapin

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

#### 4.1.3 Chez le Chien

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

#### 4.1.4 Chez les Primates non humains

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

### 4.2 ETUDE DES EFFETS NON LETAUX

#### 4.2.1 Chez les Rongeurs : Rat et Souris

##### ◆ Kinney *et al.*, (1990) - cotation 1

Des rats adultes mâles (10/lot) ont été exposés oro-nasalement 6 heures par jour, 5 jours par semaine pendant 2 semaines aux concentrations de 75, 250 et 750 ppm (95, 317, 952 mg/m<sup>3</sup>). 5

rats ont été autopsiés à la fin de la dernière exposition, les 5 autres après une période de récupération de 14 jours.

Les rats exposés à 750 ppm (952 mg/m<sup>3</sup>) présentent une hyperactivité, une agressivité, une prostration, une respiration difficile, des suintements oculaires et nasaux, une sialorrhée, une pâleur, des diarrhées, un pelage abîmé et une chute des poils localisée au museau. 4 rats de ce lot ont été trouvés morts à la fin de la neuvième ou dixième exposition ou ont été sacrifiés moribonds. Tous les lots exposés ont présenté des écoulements et des irritations au niveau nasal, la sévérité des effets étant plus marquée pour des expositions aux concentrations de 250 ou 750 ppm (317 ou 952 mg/m<sup>3</sup>). Un autre rat exposé à 750 ppm (952 mg/m<sup>3</sup>) est mort au onzième jour de la période de récupération. Aucun autre signe clinique n'est observé chez les rats exposés à la concentration de 250 ou 75 ppm (317 ou 95 mg/m<sup>3</sup>).

Les poids corporels des rats exposés à 750 ppm (952 mg/m<sup>3</sup>) sont diminués de manière significative par rapport à ceux des rats du lot témoin dès le troisième jour d'exposition. Cette perte de poids persiste tout au long de la période de récupération. Ces effets ne sont pas observés pour les lots exposés aux concentrations de 75 ou 250 ppm (95 ou 317 mg/m<sup>3</sup>).

Les animaux exposés à 750 ppm (952 mg/m<sup>3</sup>) présentent une augmentation du nombre d'érythrocytes, des neutrophiles et des monocytes, des concentrations en hémoglobine et de l'hématocrite, des activités sériques de l'alanine et de l'aspartate amino-transférase, des concentrations sanguine d'urée et de cholestérol. Ces effets sont accompagnés d'une diminution des protéines sériques totales. Le pH urinaire est diminué chez les rats des lots exposés à 250 et 750 ppm (317 et 952 mg/m<sup>3</sup>). La majorité des effets décrits ci-dessus sont observés à la fois chez les animaux sacrifiés immédiatement à la fin de l'exposition et ceux sacrifiés après la période de récupération.

Le poids de certains organes (foie, poumon, rein,...) est modifié juste après la dernière exposition mais retrouve des valeurs voisines de celles du lot témoin après la période de récupération.

Tous les animaux morts pendant l'exposition à la concentration de 750 ppm (952 mg/m<sup>3</sup>) ou sacrifiés soit lors de l'exposition soit au cours de la période de récupération présentent le même type d'altération tissulaire d'un point de vue micro- et macroscopique. Ces altérations consistent en une dilatation de tractus gastro-intestinal, une atrophie de la rate et du thymus liée à une déplétion lymphocytaire, une hypo-cellularité de la moelle osseuse, une nécrose hépatique, une congestion pulmonaire, une congestion des muqueuses nasales. Une dégénérescence nasale, une nécrose sévère pouvant aller jusqu'à une atrophie et une perforation du septum sont observées au niveau de la muqueuse des sinus.

A la concentration de 250 ppm (317 mg/m<sup>3</sup>), tous les animaux sacrifiés à l'issue de la dernière exposition présentent des érosions et/ou des ulcérations des sinus. Aucune autre lésion n'est observée chez les animaux exposés à la concentration de 250 ppm (317 mg/m<sup>3</sup>).

Pour des expositions à la concentrations de 75 ppm (95 mg/m<sup>3</sup>) les seules lésions rapportées correspondent à une irritation nasale modérée.

#### ◆ Air Products and Chemicals (1992) - cotation 1

Les conditions expérimentales de cette étude sont décrites au paragraphe précédent.

Chez les animaux survivants, une autopsie est également réalisée au terme des 14 jours d'observation. Une congestion pulmonaire ainsi qu'une atteinte oculaire sont observées. Concernant l'atteinte oculaire, celle-ci est présente quel que soit le niveau d'exposition. Cette

atteinte est également observable chez les animaux des lots dans lesquels aucune mortalité n'a été enregistrée c'est-à-dire pour les niveaux d'exposition 6 minutes/17600 ppm et 60 minutes/4100 ppm.

#### ◆ **Sarkar et Sastry (1992) - cotation 3**

Les conditions expérimentales de cette étude sont décrites au paragraphe précédent. L'étude de mortalité a été complétée par une étude d'activités enzymatiques.

Le dosage sérique des glutamate oxaloacétate transaminases, des glutamate pyruvate transaminases, des lactate déshydrogénases et phosphatases alcaline ne montre pas de différence entre les lots témoins et les lots exposés. Aucune trace de méthylamine n'est retrouvée au niveau musculaire pour les différentes concentrations étudiées. Une altération de la peroxydation lipidique pulmonaire estimée par la quantité de malonaldéhyde par gramme de tissu frais est observée pour les concentrations les plus élevées (0,4 et 0,5 mL/L (400 et 500 ppm ou 508 et 635 mg/m<sup>3</sup>)).

Les données expérimentales de cette étude ne peuvent être retenues pour la fixation des seuils de toxicité. En effet, le protocole utilisé n'est pas clairement décrit et le nombre d'animaux par lot n'est pas précisé.

#### ◆ **Jeevaratnam et Sriramachari (1994) - cotation 2**

Quatre rats mâles Wistar ont été exposés à des vapeurs de méthylamine (solution aqueuse à 40%) à la concentration de 19 µmol/L (soit 591 mg/m<sup>3</sup> ou 465 ppm) pendant 30 minutes. Aucune létalité n'est observée 24 heures après l'exposition. L'examen clinique ne révèle pas de signe anormal.

### **4.2.2 Chez le Lapin**

Il n'existe pas de données relatives aux effets non létaux publiées dans les bases de données bibliographiques et/ou toxicologiques (OMS, IARC, US EPA,...).

### **4.2.3 Chez le chien**

Il n'existe pas de données relatives aux effets non létaux publiées dans les bases de données bibliographiques et/ou toxicologiques (OMS, IARC, US EPA,...).

### **4.2.4 Chez les Primates non humains**

Il n'existe pas de données relatives aux effets non létaux publiées dans les bases de données bibliographiques et/ou toxicologiques (OMS, IARC, US EPA,...).

## 5. ANALYSE DES DONNEES DE TOXICITE

---

### 5.1 ANALYSE DES DONNEES DE MORTALITE

#### 5.1.1 Etudes qualitatives

Plusieurs études répondant à des critères de qualité de données (espèces, conditions expérimentales) et de résultats ont été retenues. Ces études sont celles de :

- ◆ **Air Products and Chemicals (1992) - cotation 1**
- ◆ **Klimisch et al., (1983) - cotation 2**

Les résultats de ces études sont présentés dans les tableaux en annexe (§9. Tableau 1).

#### 5.1.2 Analyse quantitative

Cette analyse quantitative a été effectuée à partir des études retenues en § 5.1.1.

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

L'utilisation du logiciel de statistiques (MCSim<sup>®</sup>) a permis d'obtenir les paramètres des équations probit. Le calcul des CL<sub>50</sub> et CL<sub>01</sub> en fonction du temps d'exposition, s'est basé sur l'estimation des paramètres de régression ainsi obtenus. Les intervalles de confiance sont déterminés sous l'hypothèse d'une fonction de vraisemblance binomiale [FINNEY (1971)] et les tableaux 2 et 3 en Annexe (§ 9.) donnent les valeurs obtenues.

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

Les résultats de ces études sont présentés dans les tableaux en annexe (§9. Tableau 1).

- **Rats (2 études)**       $Y = 1,79 \ln(\text{concentration}) + 1,29 \ln(\text{temps}) - 20,4$        $n = 1,79/1,29 = 1,39$
- **Rats (Air products)**       $Y = 3,81 \ln(\text{concentration}) + 2,03 \ln(\text{temps}) - 41,8$        $n = 3,81/2,03 = 1,88$

Y est une fonction de l'équation probit.

La concentration est exprimée en ppm et le temps en minutes.

Dans le Green Book (TNO, 1992), la méthylamine ne fait pas partie de la liste des substances étudiées. Il n'existe donc pas d'autres équations probit.

## 5.2

## ANALYSE DES EFFETS NON LETAUX

D'après les différentes études analysées, le groupe d'experts a retenu les études et les effets critiques suivants pour la détermination du seuil d'effets non létaux :

<b>Espèce</b>	<b>Concentration (ppm)</b>	<b>Temps (min)</b>	<b>Effets</b>	<b>Référence</b>
Rat	17 600	6	Opacification cornéenne persistante sans mortalité	Air Products (1992)
	4 100	60		
Rat	465	30	Absence de signes cliniques	Jeevaratnam (1994)
Rat	750	3 600	Déplétion lymphocytaire	Kinney <i>et al.</i> (1990)
	250	3 600	Nécrose de la muqueuse nasale	
	75	3 600	Absence de modifications pathologiques	

## 6. REVUE DES RESULTATS

### 6.1 EXTRAPOLATION DES DONNEES EXPERIMENTALES DE L'ANIMAL A L'HOMME

Les données disponibles chez l'homme permettent de constater que les effets pulmonaires induits par la méthylamine sont de même type chez l'homme et l'animal. Les mécanismes d'action toxique de cette substance sont proches mais le métabolisme présentant des variantes l'extrapolation des données animales à l'homme doit tenir compte de ces différences.

### 6.2 SEUILS D'EFFETS LETAUX CHEZ L'HOMME

Les tableaux N°2 et 3 donnent pour l'espèce étudiée (rat) la CL<sub>50</sub> et la CL<sub>01</sub> et leurs intervalles de confiance pour des durées d'exposition de 1, 10, 20, 30 et 60 minutes. Une analyse probit a été effectuée en couplant les deux études disponibles (Klimisch et Air products) ainsi qu'une autre avec uniquement l'étude d'Air Products. L'examen des résultats statistiques ainsi qu'une évaluation des conditions expérimentales des deux études conduisent à retenir la seconde analyse probit pour la fixation des seuils des effets létaux. En effet, l'étude de Klimisch *et al.* n'est réalisée que pour un seul temps d'exposition et qui plus est de 4 heures. L'étude d'Air products présente des données expérimentales de bonne qualité et un schéma expérimental dont les temps d'exposition correspondent à l'intervalle des seuils.

Ainsi, les experts toxicologues à partir de l'analyse probit des données expérimentales d'Air products ont retenu les valeurs de CL<sub>01</sub> suivantes pour la fixation des seuils des effets létaux :

CL <sub>01</sub>		
Temps (minutes)	mg/m <sup>3</sup>	ppm
1	41 275	32 500
10	12 027	9 470
20	8 293	6 530
30	6 667	5 250
60	4 597	3 620

D'après l'équation Probit  $Y = 3,81 \ln(\text{concentration}) + 2,03 \ln(\text{temps}) - 41,8$   $n = 1,88$

### 6.3 SEUILS DES EFFETS IRREVERSIBLES

L'analyse des données expérimentales permet de constater deux types d'effets irréversibles lors d'exposition à la méthylamine : une atteinte oculaire se caractérisant par une opacification cornéenne persistante (Air Products, 1992) et une atteinte du système lymphocytaire (Kinney *et al.*, 1990) chez le rat.

Toutefois, l'étude de Kinney *et al.*, est une étude de toxicité à administration répétée (5 fois/semaine pendant 2 semaines) contrairement à celle d'Air Products (exposition unique). Il est donc difficile d'évaluer le réel impact de la méthylamine sur le système lymphocytaire suite à

une exposition accidentelle. Il apparaît ainsi plus pertinent de retenir l'impact sur le système oculaire pour la fixation des seuils des effets irréversibles et donc les données de l'étude Air Products suivantes : opacification cornéenne persistante pour les couples temps / concentration 6 minutes/17600 ppm (cas 1) et 60 minutes/4100 ppm (cas 2).

En appliquant la loi de Haber à partir des résultats de cette étude en retenant comme valeur de "n" celle déterminée par l'analyse probit de ce rapport chez le rat, soit  $n = 1,88$ ; il est possible de calculer les seuils suivants pour l'apparition des effets irréversibles :

TEMPS (min)	CONCENTRATION (ppm)		
	CAS 1	CAS 2	Valeur moyenne
1	45 648	36 192	40 920
10	13 412	10 634	12 023
20	9 276	7 355	8 315
30	7 477	5 928	6 703
60	5 171	4 100	4 636

Il apparaît que ces valeurs sont localisées dans la zone des effets létaux. Il convient donc d'utiliser un facteur d'incertitude. L'examen des données expérimentales de Kinney *et al.*, (1990) montre une absence de signes pathologiques à 75 ppm pendant 30 minutes et la présence d'une nécrose de la muqueuse nasale à 250 ppm de méthylamine pendant 30 minutes. Ces valeurs permettent de déterminer un facteur de 3,33 entre l'observation d'effets réversibles et d'effets irréversibles.

Sur la base des ces observations, les experts toxicologues ont convenu de retenir un facteur d'incertitude de 5 pour la fixation des seuils des effets irréversibles suite à une exposition accidentelle à de la méthylamine qui sont ainsi les suivants :

TEMPS (min)	CONCENTRATION	
	mg/m <sup>3</sup>	ppm
1	10 394	8 184
10	3 054	2 405
20	2 112	1 663
30	1 702	1 340
60	1 177	927

#### 6.4 SEUILS DES EFFETS REVERSIBLES

L'analyse des données de la littérature scientifique permet de souligner une absence de signes cliniques chez des rats exposés pendant 30 minutes à 465 ppm de méthylamine (Jeevaratnam et Sriramachari, 1994). Le groupe d'experts toxicologues a convenu de retenir ces valeurs temps - concentration d'exposition pour la fixation des seuils des effets réversibles. Sachant que la méthylamine est avant tout un irritant des voies respiratoires, les experts considèrent que les

effets réversibles sont l'objet d'un effet seuil. Ainsi, la valeur de 465 ppm est retenue comme seuil quel que soit le temps d'exposition.

Pour la méthylamine, les seuils des effets réversibles sont alors :

TEMPS (min)	CONCENTRATION	
	mg/m <sup>3</sup>	ppm
1	591	465
10	591	465
20	591	465
30	591	465
60	591	465

## 6.5 SEUIL DE PERCEPTION

Le seuil de perception correspond au seuil de détection olfactive qui pour la méthylamine est inférieur à 4,7 ppm.

Il convient de noter que l'olfaction est intolérable pour des concentrations de 100 ppm et au delà.

## 7. CONCLUSION

---

◆ **Seuils d'effets létaux**

TEMPS (min)	CONCENTRATION	
	mg/m <sup>3</sup>	ppm
1	41 275	32 500
10	12 027	9 470
20	8 293	6 530
30	6 667	5 250
60	4 597	3 620

◆ **Seuils d'effets irréversibles**

TEMPS (min)	CONCENTRATION	
	mg/m <sup>3</sup>	ppm
1	10 394	8 184
10	3 054	2 405
20	2 112	1 663
30	1 702	1 340
60	1 177	927

◆ **Seuils d'effets réversibles**

TEMPS (min)	CONCENTRATION	
	mg/m <sup>3</sup>	ppm
1	591	465
10	591	465
20	591	465
30	591	465
60	591	465

◆ **Seuil de perception**

Seuil olfactif < 4,7 ppm

N.B. : Seuil d'olfaction intolérable : 100 ppm

## 8. REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

---

---

**ACGIH** (1991) - TA:ACGIH. Documentation of the threshold limit values and biological exposure indices. 6th.PG:939-40 YR

**Air Products and Chemical** (1992) - Monomethylamine, anhydrous International Research and Development Corporation. 214-053.

**BASF** (1983) -. BASF, Department of Toxicology. 82/234 - non publié, mais cité dans IUCLID 2001.

**EINECS** (2002) - Methylamine. European Inventory of Existing Chemicals. <http://spweb.silverplatter.com/C97813>.

**Green Book TNO** (1992) - Methods for the determination of possible damage, TNO, vol CPR 16E

**IUCLID** (2001) - Methylamine. International Uniform Chemical Information Database, European Commission ISPRA.

**Izmerov N.F., Sanotsky I.V. and Sidorov K.K.** (1982) - Toxicometric parameters of industrial toxic chemicals under single exposure. GKNT, Centre of International Projects. Moscow 81.

**Jeevaratnam K. and Sriramachari S.** (1994) - Comparative toxicity of methyl isocyanate and its hydrolytic derivatives in rats. I. Pulmonary histopathology in the acute phase. *Arch Toxicol*, **69**, 1, 39-44.

**Jeevaratnam K., Sugendran K. and Vaidyanathan C.S.** (1993) - Influence of methylamine and N,N'-dimethylurea, the hydrolysis products of methyl isocyanate, on its systemic toxicity. *Journal of Applied Toxicology*, **13**, 1, 15-18..

**Kinney L.A., Valentine R., Chen H.C., Everett R.M. and Kennedy G.L.** (1990) - Inhalation toxicology of methylamine. *Inhal Toxicol*, **2**, 29-39.

**Klimisch H.J., Hildebrand B. and Freisberg O.** (1983) - "Akute inhalationstoxizität LC50 4h (ratte) Dampf-versuch von monomethylamin" unveröffentl. BASF. Ludwigshafen.

**Koch F., Melhorm G., Kliche R. and Lang R.** (1980) -. Karl-Marx-Univ., Leipzig 463.

**Patty's** (2001) - Patty's Industrial Hygiene and Toxicology. 5<sup>th</sup> Ed, vol II

**Sarkar S.N. and Sastry M.S.** (1992) - Studies on the acute inhalation toxicity of methylamine vapours in rats. *J Environ Biol*, **13**, 4, 273-276.

## 9. ANNEXES

**Tableau 1** : principales données expérimentales sur la mortalité induite par la méthylamine.

Etudes	Espèces	Durée d'exposition (min)	Concentration (ppm)	Nombre de décès	Nombre d'animaux par lot	Validité
KLIMISCH <i>et al.</i> (1983)	Rat Wistar (mâles et femelles)	240	518	2	20	1
			1 469	5	20	
			2 070	17	20	
			3 223	20	20	
<b>CL<sub>50</sub> 240 min &gt; 2 709- 3 741 ppm</b>						
Air Products and Chemicals (1992)	Rat CD (mâles)	6	17 600	0	5	2
			22 500	2	5	
			26 200	5	5	
			26 500	3	5	
			35 200	4	5	
		20	10 600	2	5	
			10 800	4	5	
			11 000	4	5	
			11 600	5	5	
			13 900	3	5	
		60	17 400	5	5	
			4 100	0	5	
			6 370	1	5	
			7 000	4	5	
			7 100	3	5	
		8 670	5	5		

**Tableau 1 :** principales données expérimentales sur la mortalité induite par la méthylamine (suite).

Etudes	Espèces	Durée d'exposition (min)	Concentration (ppm)	Nombre de décès	Nombre d'animaux par lot	Validité
Air Products and Chemicals (1992)	Rat CD (femelle)	6	17 600	0	5	2
			22 500	1	5	
			26 200	4	5	
			26 500	3	5	
			35 200	5	5	
		20	10 600	1	5	
			10 800	2	5	
			11 000	2	5	
			11 600	5	5	
			13 900	5	5	
			17 400	4	5	
		60	4 100	0	5	
			6 370	1	5	
			7 000	0	5	
			7 100	3	5	
8 670	4		5			
<b>CL<sub>50</sub> 6 min = 24 400 ppm</b> <b>CL<sub>50</sub> 20 min = 9 600 ppm</b> <b>CL<sub>50</sub> 60 min = 7 110 ppm</b>						

**Tableau 2 et 3 : Seuils des effets létaux déterminés pour la méthylamine**

**Tableau 2 : Résultats chez le Rat (Air Products and Chemicals, 1992)**

Temps	CL1% [IC95]	CL50% [IC95]
<b>1</b>	32 500 [22 300 – 41 700]	58 700 [47 800 – 70 500]
<b>10</b>	9 470 [6 990 – 11 300]	17 100 [15 700 – 18 200]
<b>20</b>	6 530 [3 950 – 6 280]	11 700 [11 000 – 12 400]
<b>30</b>	5 250 [3 950 – 6 280]	9 480 [8 860 – 10 000]
<b>60</b>	3 620 [2 740 – 4 350]	6 540 [5 980 – 7 150]

Unités: temps en minutes, CL en ppm

Equation probit :  $P = \Phi (3,81 \times \ln(\text{concentration}) + 2,03 \times \ln(\text{temps}) - 41,8)$

**Tableau 3 : Résultats chez le Rat (Air Products and Chemicals, 1992 et KLIMISCH *et al.*, 1983)**

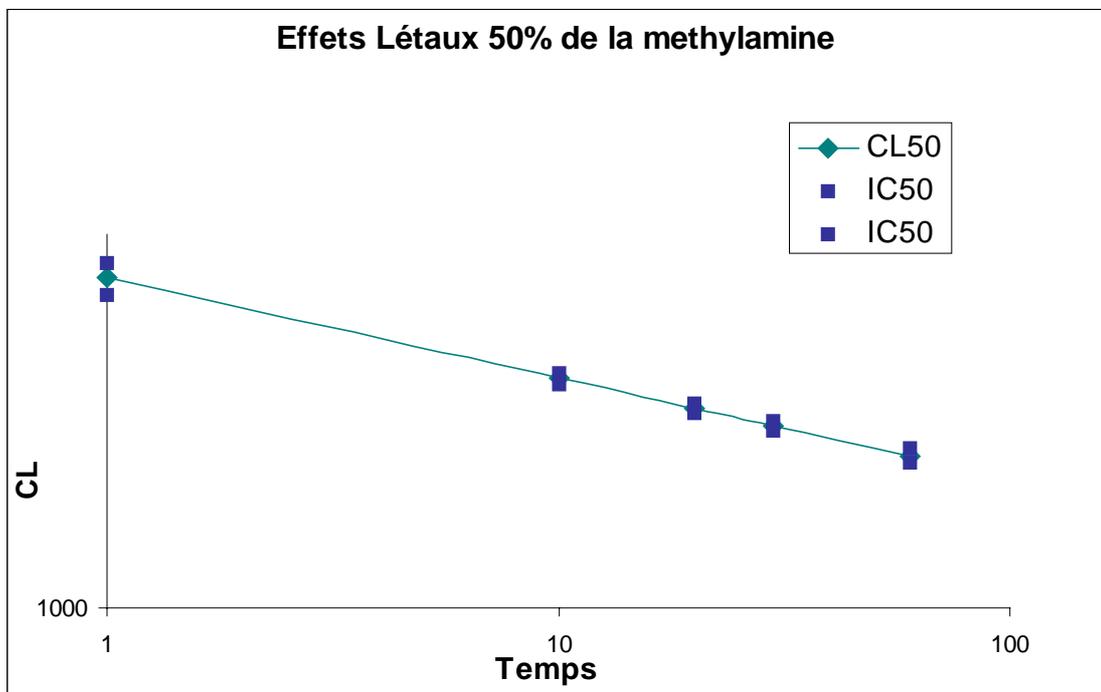
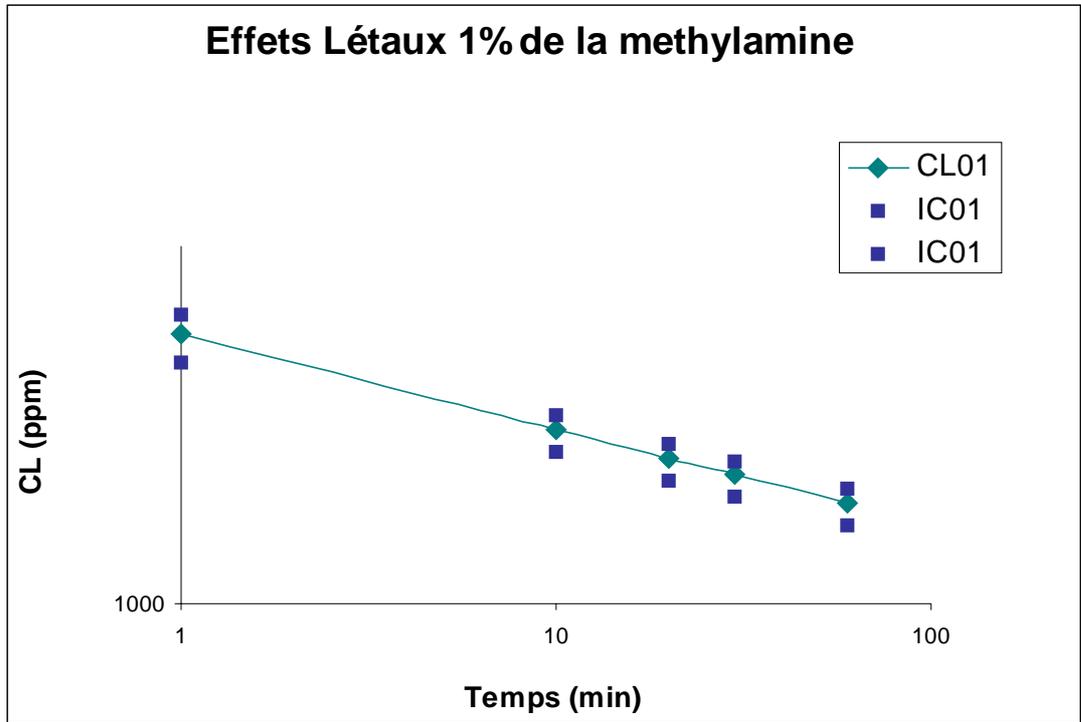
Temps	CL1% [IC95]	CL50% [IC95]
<b>1</b>	25100 [14000 - 38600]	90300 [66700 - 119000]
<b>10</b>	4810 [2830 - 6860]	17100 [14700 - 19600]
<b>20</b>	2910 [1720 - 4120]	10300 [9230 - 11500]
<b>30</b>	2180 [1270 - 3070]	7760 [6950 - 8580]
<b>60</b>	1320 [782 - 1850]	4710 [4190 - 5210]

Unités: temps en minutes, CL en ppm

Equation probit :  $P = \Phi (1,79 \times \ln(\text{concentration}) + 1,29 \times \ln(\text{temps}) - 20,4)$

## Graphes : Seuils des effets létaux déterminés pour la méthylamine

Effets Létaux chez le Rat (Air Products and Chemicals, 1992)



## Graphes : Seuils des effets létaux déterminés pour la méthylamine

Effets Létaux chez le Rat (Air Products and Chemicals, 1992 et KLIMISCH ET AL., 1983)

