

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

**Seuils de Toxicité aiguë
Méthylmercaptan
CH₃SH**

Seuils de Toxicité aiguë

Méthylmercaptan (N° CAS : 74-93-1)

PREAMBULE

Le présent rapport a été établi à partir du rapport INERIS référencé DRC-11-112093-04642A « Seuils de Toxicité aiguë pour le Méthylmercaptan (N° CAS : 74-93-1) » et amendé suite à son examen par le groupe d'experts toxicologues du Ministère de l'Ecologie, du Développement Durable, des Transports et du Logement.

Il a été examiné en séance du groupe de travail en avril et juin 2010, et mars 2011. Ce dossier a été validé au cours de la séance du 03 mars 2011 par les experts présents puis par mail le 25 mars 2011 (selon le compte rendu daté du 12 mai 2011 de la réunion des experts toxicologues). Le présent rapport a été mis en ligne sur le portail des substances chimiques de l'Ineris en janvier 2021.

TABLE DES MATIÈRES

1. RESUME.....	4
2. INTRODUCTION.....	7
3. VALEURS OFFICIELLES EXISTANTES	10
4. DONNEES DE TOXICITE CHEZ L’HOMME	12
4.1 Données épidémiocliniques.....	12
4.2 Données expérimentales chez les Volontaires Sains.....	12
5. DONNEES DE TOXICITE CHEZ L’ANIMAL	13
5.1 Etude des effets létaux.....	13
5.2 Etude des effets non létaux.....	19
6. ANALYSE DES DONNEES DE TOXICITE	20
6.1 Analyse des données de mortalité	20
6.2 Analyse des effets non létaux	22
7. REVUE DES RESULTATS.....	23
7.1 Extrapolation des données expérimentales de l'animal à l'homme	23
7.2 Seuils d'effets létaux chez l'homme	23
7.3 Seuils des effets irréversibles	24
7.4 Seuils des effets réversibles.....	25
7.5 Seuil de perception	25
8. CONCLUSION	26
9. REFERENCES.....	28
10. LISTE DES ANNEXES	30

1. RESUME

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

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

Dans ce contexte, le ministère de l'Ecologie, de l'Energie, du Développement Durable et de l'Aménagement du Territoire souhaite disposer des seuils des effets létaux significatifs (SELS), des "seuils des premiers effets létaux" (SPEL), des "seuils des effets irréversibles" (SEI), des "seuils des effets réversibles" (SER) et un "seuil de perception" (SP) pour le méthylmercaptopan.

L'objet du présent rapport est la présentation de seuils de toxicité aiguë validés par le groupe d'experts toxicologues sur la base d'une proposition de l'INERIS.

♦ Seuils d'effets létaux significatifs

TEMPS (min)	SELS	
	mg/m ³	ppm
1	5719	2918
10	1970	1005
20	1429	729
30	1184	604
60	859	438
120	623	318
240	452	231
480	328	167

◆ **Seuils des premiers effets létaux**

TEMPS (min)	SPEL	
	mg/m ³	ppm
1	4809	2454
10	1656	845
20	1201	613
30	996	508
60	722	369
120	524	267
240	380	194
480	276	141

◆ **Seuils d'effets irréversibles**

TEMPS (min)	SEI	
	mg/m ³	ppm
1	1603	818
10	552	282
20	400	204
30	332	169
60	241	123
120	175	89
240	127	65
480	92	47

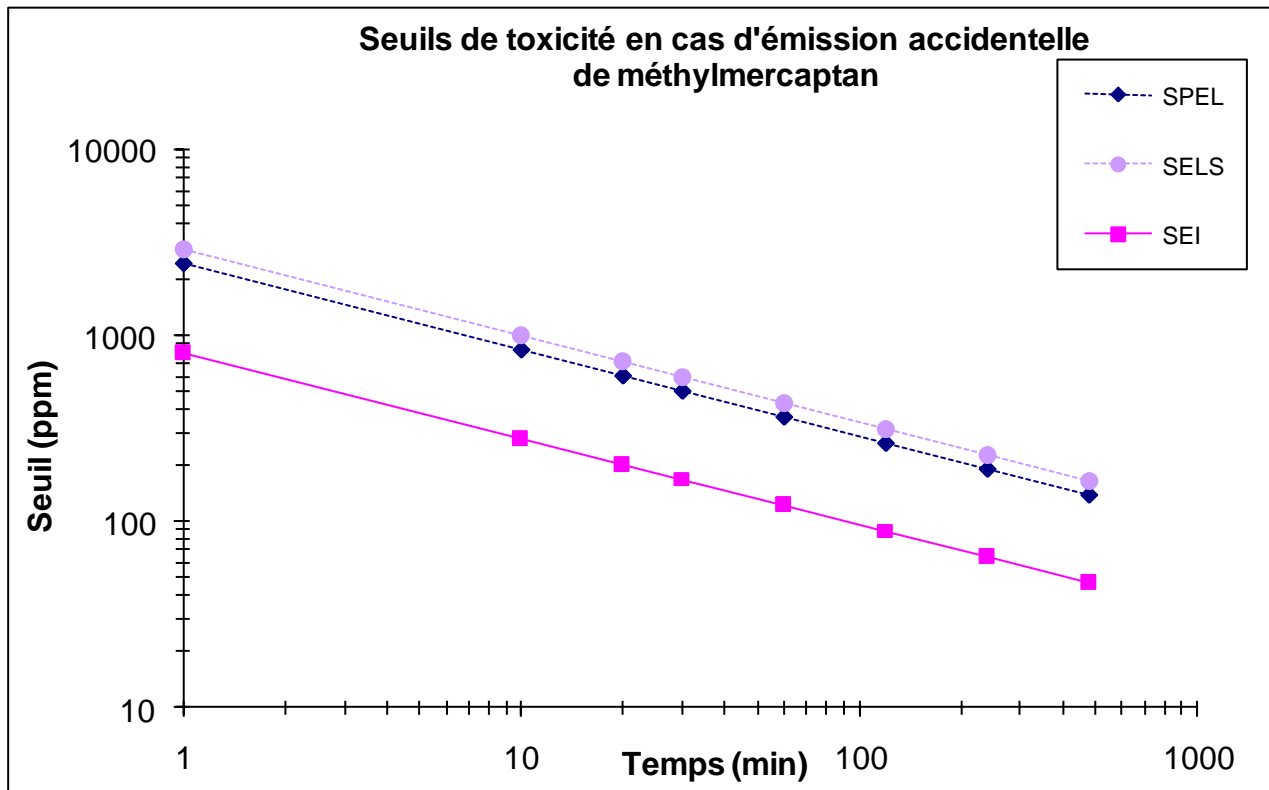
◆ **Seuils d'effets réversibles**

Les données de la littérature ne sont pas suffisantes pour déterminer des seuils des effets réversibles pour le méthylmercaptan.

◆ **Seuil de perception**

Le seuil olfactif proposé se base sur l'étude Leonardo, *et al.* (1969) et est de 0,0021 ppm (0,0041 mg/m³)

Graphe récapitulatif des seuils de toxicité aiguë



Pour des raisons de lisibilité et de clarté, le seuil de perception, très bas (0,0021 ppm) n'a pas été représenté sur ce graphique.

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, du Développement et de l'Aménagement Durables et du Ministère de la Santé, de la Famille et des Personnes Handicapées, de l'INERIS, de l'INRS, de l'IRSN, de Centres Hospitalo-Universitaires et de l'Industrie et sont reprises dans la méthodologie révisée de décembre 2007.

Trois types d'effets toxiques ont été définis :

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

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

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

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

Les seuils ont été examinés et proposés par le 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 méthylmercaptan sont rassemblées dans le tableau ci-dessous :

Paramètre	Valeur/description	Référence
Nom chimique	Méthylmercaptan	
Numéro CAS	74-93-1	
Numéro EINECS	200-822-1	Akron, 2009
Formule chimique	CH ₃ SH	
Etat physique (température ambiante)	Gaz incolore	
Poids moléculaire	48,11 g.mol ⁻¹	
Tension de vapeur	1650 hPa @ 20 °C	Dossier REACH
Concentration de vapeur saturante à 20 °C	3257 g.m ⁻³ 1 661 076 ppm	Voir formule ¹
Densité vapeur (air=1)	1,73 @ 0 °C	Dossier REACH
Solubilité (eau)	Soluble dans l'eau (23,3 g/L à 20 °C) Très soluble dans l'alcool et l'éther	ACGIH, 1991
Température d'ébullition	5,95 °C @ 1013 hPa	Dossier REACH
Température de fusion	-123 °C	CSST, 1990
Limite d'explosivité	4,1% - 21%	Dossier REACH
Température d'auto-inflammation	364 ±5 °C @ 1013 hPa	Dossier REACH
Point éclair	-17,78 °C coupelle ouverte	Dossier REACH
Conversion	1 mg/m ³ = 0,51 ppm 1 ppm = 1,96 mg/m ³	AIHA, 2001

¹Calcul de la concentration de vapeur saturante à 20 °C :

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

avec P (pression de vapeur) = 165000 Pa

MM (masse molaire) = 48,11 g.mol⁻¹

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

T (température) = 293,15 K

Le méthylmercaptan (MeSH) est utilisé dans la synthèse de méthionine, comme intermédiaire dans la fabrication de pesticides. Le méthylmercaptan est un gaz incolore, odoriférant. Son odeur a été décrite comme étant proche de l'ail ou similaire au chou pourri dans les distillats de pétrole et les goudrons de houille. Il est également présent dans l'organisme chez l'homme comme produit de dégradation de la méthionine, et contribue largement à l'odeur de l'haleine.

3. VALEURS OFFICIELLES EXISTANTES

En France, la détermination de seuils accidentels pour le méthylmercaptopan n'avait pas encore fait l'objet d'un examen.

Aux Etats-Unis, l'A.I.H.A. (American Industrial Hygienist Association) publie des valeurs ERPG (Emergency Response Planning Guidelines) en cas d'émission de substances toxiques pour une exposition d'une heure.

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

- ✓ The **ERPG-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 **ERPG-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 **ERPG-3** is the maximum airborne concentration below which it is believed nearly all individuals could be exposed for up to 1 hour without experiencing or developing life-threatening health effects.

Pour le méthylmercaptopan, les valeurs des ERPG (2009) sont :

- ✓ **ERPG-1** : 0,005 ppm
- ✓ **ERPG-2** : 25 ppm
- ✓ **ERPG-3** : 100 ppm

De plus, le comité AEGL (Acute Exposure Guideline Levels) a publié au Federal Register d'octobre 2008 les valeurs AEGL du méthylmercaptopan. Ces valeurs ont le statut de "interim" AEGL. Les définitions de ces valeurs AEGL (en français - traduction par le comité AEGL) sont :

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

Les valeurs AEGL pour le méthylmercaptopan sont les suivantes :

Durée (min)	10	30	60	240	480
AEGL-1 (ppm)	NR	NR	NR	NR	NR
AEGL-2 (ppm)	59	59	47	30	19
AEGL-3 (ppm)	120	86	68	43	22

NR: Not Recommended

Par ailleurs, des valeurs s'apparentant aux ERPG mais basées sur une méthodologie spécifique, sont également disponibles. Il s'agit des **TEEL** (Temporary Exposure Emergency Limits) définis par le Ministère des transports. Ils sont destinés à évaluer les effets sur une population générale en cas d'exposition accidentelle pour une durée de 60 minutes. Ils sont définis sans facteur de sécurité et caractérisés comme suivant :

- ✓ **TEEL-0** : seuil pour lequel il n'y a aucun risque appréciable pour la santé
- ✓ **TEEL-1** : seuil d'irritation et d'effets mineurs
- ✓ **TEEL-2** : seuil d'effets irritants et réversibles
- ✓ **TEEL-3** : seuil d'effets sérieux, effets létaux possibles.

Pour le méthylmercaptopan, ces seuils sont :

- ✓ **TEEL-0** : 0,5 ppm
- ✓ **TEEL-1** : 6 ppm
- ✓ **TEEL-2** : AEGL 2, 60 minutes (soit 47 ppm)
- ✓ **TEEL-3** : AEGL 3, 60 minutes (soit 68 ppm)

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 le méthylmercaptopan, cette valeur était initialement de 400 ppm mais a été révisée à 150 ppm en 1995. Cette révision est basée sur une étude de toxicité aiguë par inhalation chez l'animal.

Classement du méthylmercaptopan (Règlement (CE) N° 1272/2008)

Flam. Gas. 1
Press. Gas
Acute Tox. 3 (*)
Aquatic Acute 1
Aquatic Chronic 1

H220 (gaz inflammable, catégorie 1)
H331 (Toxicité aiguë par inhalation, catégorie 3)
H400 (Dangereux pour le milieu aquatique, Danger aigu, catégorie 1)
H410 (Dangereux pour le milieu aquatique, Danger chronique, catégorie 1)

Classification selon l'annexe 1 de la Directive 67/548/CEE

F+; R12 - T; R23 - N; R50-53

4. DONNEES DE TOXICITE CHEZ L'HOMME

4.1 DONNEES EPIDEMIOCLINIQUES

- ✓ Farr & Kirwin, 1994 ; Deichman & Gerarde, 1973 ; Matheson, 1983 ; Waller, 1977

Le MeSH entraîne une dépression du système nerveux central et atteint les centres respiratoires, de la même façon que le sulfure d'hydrogène (H₂S, CAS No. 7783-06-4), en provoquant la mort par paralysie respiratoire. D'un point de vue cellulaire, le MeSH agit au niveau de la respiration cellulaire comme inhibiteur de la cytochrome-c-oxydase et bloque ainsi l'utilisation tissulaire d'oxygène.

Les signes cliniques d'une exposition aiguë sont l'irritation des yeux et des muqueuses, des maux de tête, des vertiges, une démarche titubante, des nausées et des vomissements. Une paralysie des muscles locomoteurs et un œdème pulmonaire ont aussi été décrits.

Les effets du méthylmercaptopan sont mixtes : effets locaux et systémiques.

- ✓ Shults *et al.*, 1970

Un travailleur de 53 ans, retrouvé dans le coma après avoir transporté des fûts de MeSH, a présenté une anémie hémolytique aiguë et une méthémoglobinémie, qui ont été atténuées par transfusion sanguine. Plus tard, un déficit en glucose-6-phosphate déshydrogénase (G6PD) a été détecté chez ce sujet, ce qui peut favoriser l'anémie hémolytique (cette enzyme étant nécessaire à la réduction du glutathion qui intervient dans le maintien de l'intégrité des membranes érythrocytaires). Des tremblements myocloniques aléatoires ont aussi été observés. Le décès du travailleur est survenu au 28^{ème} jour d'hospitalisation des suites d'une embolie pulmonaire.

- ✓ Shertzer, 2001

Un travailleur de 24 ans, retrouvé mort dans une usine, présentait de grandes quantités de MeSH dans le foie, les reins, les poumons, le sang, l'urine, ainsi que dans la solution de rinçage de sa trachée. Aucune information relative à la durée et aux concentrations d'exposition n'est précisée.

- ✓ Syntex Corporation, 1979

Après exposition à plus de 10 000 ppm de MeSH pendant quelques minutes, il est rapporté qu'un individu de 19 ans a trouvé la mort dans un délai de 45 minutes par arrêt respiratoire et insuffisance cardiaque. La concentration sanguine en MeSH était alors supérieure à 2,5 nmol.mL⁻¹.

4.2 DONNEES EXPERIMENTALES CHEZ LES VOLONTAIRES SAINS

Il n'existe aucune donnée expérimentale chez des volontaires sains dans la littérature.

5. DONNEES DE TOXICITE CHEZ L'ANIMAL

5.1 ETUDE DES EFFETS LETAUX

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

5.1.1 CHEZ LES RONGEURS : RAT, SOURIS ET COBAYES

- **Weinberg (2011a) - Cotation 1** (Etude BPL respectant les tests standardisés (OCDE, TG 403, etc.))
 - ✓ **Espèce étudiée** : rat Crl :CD(SD)
 - ✓ **Conditions expérimentales** : Les rats ont été exposés en « nose-only ». Les conditions expérimentales sont parfaitement contrôlées (température et humidité). Les atmosphères sont générées à partir d'un sac à gaz flexible contenant du méthylmercaptopur pur, lui-même placé dans une chambre pressurisée avec de l'azote. Les concentrations d'exposition sont analysées par chromatographie gazeuse, deux fois au cours de l'exposition. Les données de mortalité, signes cliniques, poids corporels sont enregistrés, et un examen macroscopique est réalisé lors des sacrifices.
 - ✓ **Concentrations d'exposition** : 1015 ppm, 1962 ppm, et 2922 ppm
 - ✓ **Temps d'exposition** : 1 heure
 - ✓ **Temps d'observation** : 14 jours
 - ✓ **Sexe et nombre d'animaux par lot** : 5 mâles et 5 femelles
 - ✓ **Lot témoin** : non
 - ✓ **Résultats** : Les résultats de mortalité sont donnés le tableau ci-dessous.

Concentration	Au cours de l'exposition		0-1 jour post-exposition		2-6 jours post-exposition		7-14 jours post-exposition		Mortalité totale		
	M	F	M	F	M	F	M	F	M	F	TOTAL
1015	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
1962	0	0	1	3	0	0	0	0	1	3	4
2922	5	5	-	-	-	-	-	-	5	5	10

Peu de signes cliniques ont été observés : seul un rat du lot exposé à 1962 ppm a présenté un réflexe vomitif (non productif). Chez plusieurs animaux, des concrétions claires sont observées au niveau du museau, du cou, des membres postérieurs et antérieurs, du tronc, des zones anale et urogénitale et/ou un écoulement rouge au niveau du nez. Les auteurs précisent qu'il s'agit d'observations communes au cours d'expositions nasales. Des selles molles ont été observées chez un animal du lot exposé à 1015 ppm, au cours des 14 jours d'observation. Aucune modification de poids corporel n'a été enregistrée. A l'autopsie, seul un animal mort avant la fin de la période d'observation

présentait des zones rouge sombre au niveau pulmonaire. Les auteurs ont calculé une CL₅₀ de 2006 ppm pour 1 heure d'exposition et pour les deux sexes.

- **Weinberg (2011b) - Cotation 1** (Etude BPL respectant les tests standardisés (OCDE, TG 403, etc.))

- ✓ **Espèce étudiée** : rat Crl :CD(SD)
- ✓ **Conditions expérimentales** : Les rats ont été exposés en « nose-only ». Les conditions expérimentales sont parfaitement contrôlées (température et humidité). Les atmosphères sont générées à partir d'un sac à gaz flexible contenant du méthylmercaptopur pur, lui-même placé dans une chambre pressurisée avec de l'azote. Les concentrations d'exposition sont analysées par chromatographie gazeuse, deux fois au cours de l'exposition. Les données de mortalité, signes cliniques, poids corporels sont enregistrés, et un examen macroscopique est réalisé lors des sacrifices.
- ✓ **Concentrations d'exposition** : 503 ppm, 892 ppm, et 1522 ppm
- ✓ **Temps d'exposition** : 4 heures
- ✓ **Temps d'observation** : 14 jours
- ✓ **Sexe et nombre d'animaux par lot** : 5 mâles et 5 femelles
- ✓ **Lot témoin** : non
- ✓ **Résultats** : Les résultats de mortalité sont donnés le tableau ci-dessous.

Concentration	Au cours de l'exposition		0-1 jour post-exposition		2-6 jours post-exposition		7-14 jours post-exposition		Mortalité totale		
	M	F	M	F	M	F	M	F	M	F	TOTAL
503	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
892	1	0	1	1	0	0	0	0	2	1	3
1522	4	5	0	-	0	-	0	-	4	5	9

Les signes cliniques observés après exposition sont une hypothermie, une diminution de la fréquence respiratoire, une prostration chez un rat exposé à 1522 ppm et une hypothermie, une respiration laborieuse, une hypoactivité, avec les yeux partiellement fermés chez un rat exposé à 892 ppm. Chez plusieurs animaux, des concrétions claires sont observées au niveau du museau, du cou, des membres postérieurs et antérieurs, du tronc, des zones anale et urogénitale et/ou un écoulement rouge au niveau du nez. Les auteurs précisent qu'il s'agit d'observations communes au cours d'expositions nasales. Aucun signe clinique n'est décrit au cours des 14 jours d'observation. Deux femelles exposées à 892 ppm ont présenté une perte de poids (2-3 g). A l'autopsie, un animal du lot exposé à 1522 ppm et mort pendant avant la fin de la période d'observation, présentait une vessie distendue. Chez une femelle survivante, une décoloration rouge sombre au niveau d'un ganglion nodal et un écoulement de fluide dans l'utérus ont été observés. Les auteurs ont calculé une CL₅₀ de 1048 ppm pour 4 heures d'exposition et pour les deux sexes.

- **Winegar (1997) - Cotation 1** (Etude BPL respectant les tests standardisés (OCDE, TG 403, TSCA TG40, etc.))
 - ✓ **Espèce étudiée** : Souris Swiss Webster
 - ✓ **Conditions expérimentales** : Les souris ont été exposées en « nose-only » à plusieurs concentrations de méthylmercaptan. Les concentrations en méthylmercaptan sont mesurées par chromatographie gazeuse toutes les heures, et les données physiques (température, hygrométrie et pression) sont mesurées toutes les 10 minutes
 - ✓ **Concentrations d'exposition** : 0, 114, 258 et 512 ppm
 - ✓ **Temps d'exposition** : 6 heures
 - ✓ **Temps d'observation** : jusqu'à 72h
 - ✓ **Sexe et nombre d'animaux par lot** : 15 mâles et 15 femelles
 - ✓ **Lot témoin** : témoins négatifs (air)
 - ✓ **Résultats** : Aucun signe clinique n'a été observé aux concentrations de 0 ou 114 ppm. A la concentration de 258 ppm, une brachypnée et une baisse d'activité ont été observées aux 4^e et 5^e heures d'exposition. La réversibilité était totale au jour 2. A la concentration de 512 ppm, une brachypnée aux 3^e et 4^e heures d'exposition et une baisse d'activité durant la 5^e heure d'exposition ont été observées. Une femelle est morte deux heures après l'exposition à 512 ppm. Deux femelles et deux mâles du lot exposé à 512 ppm ont été retrouvés morts au jour 2. Tous les autres animaux de ce lot ne présentaient plus de signes cliniques au jour 2.

- **Tansy *et al.* (1981) - Cotation 2** (Etude bien documentée et en accord avec les principes scientifiques, acceptable pour l'évaluation)
 - ✓ **Espèce étudiée** : Rats Sprague-Dawley
 - ✓ **Conditions expérimentales** : Les rats sont exposés corps entier dans des chambres de 75 L. La quantité de gaz est maintenue constante grâce à un débit mètre délivrant une pression constante de 15 psi. Tous les animaux ont été autopsiés en vu d'un examen général pathologique, avec notamment observation d'éventuelles hémorragies.
 - ✓ **Concentrations d'exposition** : 0, 400, 600, 650, 680, 690, 700 (2 lots exposés) et 800 ppm (valeurs nominales sans vérification analytique)
 - ✓ **Temps d'exposition** : 4 heures
 - ✓ **Temps d'observation** : 14 jours
 - ✓ **Sexe et nombre d'animaux par lot** : 10 (5 mâles et 5 femelles)
 - ✓ **Lot témoin** : oui
 - ✓ **Résultats** : Pour toutes les concentrations, la mortalité a été observée dans les 24 heures suivant l'exposition. La CL₅₀ pour 4 h d'exposition a été calculée à 675 ppm. L'incidence de la mortalité est détaillée dans le tableau ci-après. Chez les animaux morts ou survivants, il n'a été observé aucun signe hémorragique au niveau des orifices.

Concentrations (ppm)	Mortalité
0	0 / 10
400	0 / 10
600	2 / 10
650	5 / 10
680	4 / 10
690	4 / 10
700*	10 / 10
700*	10 / 10
800	10 / 10

- **Limperog (1992) - Cotation 3** (Déficiences méthodologiques significatives : nombre d'animaux exposés insuffisant, concentrations nominales)
 - ✓ **Espèce étudiée** : Rat albinos
 - ✓ **Conditions expérimentales** : Le méthylmercaptopan est mélangé à de l'air et passe ensuite dans une enceinte où sont situés les rats (exposition en corps entier). Les concentrations nominales sont calculées à partir des flux respectifs de méthylmercaptopan et d'air.
 - ✓ **Concentrations d'exposition** : 250, 500, 750, 1000 et 2000 ppm
 - ✓ **Temps d'exposition** : 20 minutes, 3,17h ; 3h à 3,5h ; et 4h
 - ✓ **Temps d'observation** : non précisé
 - ✓ **Sexe et nombre d'animaux par lot** : 2 mâles
 - ✓ **Lot témoin** : non
 - ✓ **Résultats** : La mortalité, les signes cliniques et les observations à l'autopsie sont synthétisés dans le tableau suivant

Concentration (ppm)	Durée (h)	Mortalité	Signes cliniques	Observations à l'autopsie
250	4	0 / 2	Irritation oculaire et nasale	Pneumonie (pour un des rats, considérée comme non liée à l'exposition)
500	4	0 / 2	Irritation oculaire et nasale Faible respiration	Atélectasie focale (pour un des rats, 9 jours après exposition)
750	3 - 3,5	2 / 2	Coma (quelques minutes avant la mort)	-
1000	3,17	2 / 2	Faible respiration, cyanose, coma dans les 3 heures	-
2000	0,33	2 / 2	Coma dans les 15 minutes	-

Les auteurs ont comparé les résultats d'étude de toxicité aiguë du méthylmercaptopan avec ceux du butyl mercaptopan et d'hydrogène sulfuré. Ce dernier apparaît comme plus toxique que le méthylmercaptopan tandis que le butylmercaptopan est moins toxique que le méthylmercaptopan. Ils précisent également que le méthylmercaptopan agit en priorité sur le système nerveux central (d'abord excité puis déprimé). Aux fortes concentrations, la mort est due à la paralysie respiratoire.

- **Latven (1977) - Cotation 3** (Document insuffisant pour l'évaluation, seul un résumé des résultats est disponible)
 - ✓ **Espèce étudiée** : Rat WBS/W
 - ✓ **Conditions expérimentales** : peu de détails expérimentaux sont disponibles. Les rats sont exposés en corps entier dans des chambres de 20L (2 rats par chambre d'exposition). Une petite quantité d'air est retirée de la chambre, et est remplacée par un même volume d'échantillon contenant le méthylmercaptopan (exposition statique).
 - ✓ **Concentrations d'exposition** : 1000, 1400, 2000 et 2800 ppm
 - ✓ **Temps d'exposition** : 1 heure
 - ✓ **Temps d'observation** : 7 jours
 - ✓ **Sexe et nombre d'animaux par lot** : 6 mâles
 - ✓ **Lot témoin** : non

- ✓ **Résultats** : Dyspnée, ataxie, perte du réflexe de retournement, dépression respiratoire progressive et cyanose ont été observés. Les rats survivants ont présenté uniquement de la dyspnée. L'incidence de la mortalité est détaillée dans le tableau ci-après.

Concentration (ppm)	Mortalité	Temps d'apparition de la mortalité (minutes)					
1000	0 / 6	-	-	-	-	-	
1400	1 / 6	-	-	-	-	-	51
2000	5 / 6	-	22	22	27	33	43
2800	6 / 6	10	11	11	12	13	13

- **Ljunggren *et al* (1942) - Cotation 3** (Déficiences méthodologiques significatives : un seul animal exposé, absence de lot témoin, temps d'exposition instable)
 - ✓ **Espèce étudiée** : Rat blanc
 - ✓ **Conditions expérimentales** : Chaque animal est placé l'un après l'autre dans la chambre d'exposition de 7,6 L. La mesure des concentrations se fait par iodométrie, suivie d'un titrage au thiosulfate de sodium.
 - ✓ **Concentrations d'exposition** : 500, 700, 1500 ou 10000 ppm
 - ✓ **Temps d'exposition** : 30 - 35 minutes
 - ✓ **Temps d'observation** : la durée du traitement et pour les survivants, 24 h
 - ✓ **Sexe et nombre d'animaux par lot** : 1 femelle
 - ✓ **Lot témoin** : non
 - ✓ **Résultats** : Une inactivité a été observée à 700 ppm, avec une réversibilité immédiate à l'arrêt de l'exposition. Après 15 minutes d'exposition à 1500 ppm, la rate a présenté des troubles de l'équilibre, et des tremblements généralisés à la fin de la période d'exposition. Ces troubles sont réversibles 5 minutes après l'exposition. A l'autopsie, un épaissement des parois alvéolaires et des lésions qualifiées d'"œdémateuses" (exsudation, hémorragies alvéolaires) ont été notés. Après une minute d'exposition à 10000 ppm, le rat a présenté des convulsions et une respiration accélérée et superficielle après 2 minutes. Un décubitus latéral a été observé après 6 minutes d'exposition, et une respiration irrégulière après 8 minutes. La mort est survenue après 14 minutes d'exposition. A l'autopsie, de légères hémorragies pulmonaires avec des alvéoles remplies d'érythrocytes et une exsudation alvéolaire importante ont été rapportés.

- **Zieve, *et al* (1974) - Cotation 3** (Document insuffisant pour l'évaluation, les données brutes ne sont pas toutes mentionnées, lectures graphiques des concentrations d'exposition)

Des rats mâles Holtzman ou Sprague-Dawley ont été exposés à des concentrations en MeSH de 800 à 2000 ppm (calculées d'après les doses injectées), jusqu'à survenue d'un état comateux ou jusqu'à 15 minutes après le début de l'exposition. Une dose induisant le coma chez 50% des animaux de 1600 ppm a été déterminée. Des concentrations sanguines supérieures à 0,5 nmol/mL ont été mesurées chez les animaux en état comateux. A la concentration de 1200 ppm, aucun état comateux ou léthargique n'a été observé.

- **Horiguchi, *et al* (1960) - Cotation 4** (Publication en langue japonaise, seul le résumé est disponible en anglais)

Après exposition de souris (souche et sexe non précisés) à des concentrations nominales de 1300, 1500, 1600, 1800, 1900, 2000 ou 2200 ppm de MeSH pendant 4 heures, avec une période d'observation de 24 heures, la CL₅₀ a été estimée à **1664 ppm**.

5.1.2 CHEZ LE LAPIN

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

5.1.3 CHEZ LE CHIEN

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

5.1.4 CHEZ LES PRIMATES NON HUMAINS

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

5.2 ETUDE DES EFFETS NON LÉTAUX

5.2.1 CHEZ LES RONGEURS : RAT, SOURIS ET COBAYES

Voir paragraphe 5.1.1. pour la description des signes cliniques.

5.2.2 CHEZ LE LAPIN

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

5.2.3 CHEZ LE CHIEN

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

5.2.4 CHEZ LES PRIMATES NON HUMAINS

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

6. ANALYSE DES DONNEES DE TOXICITE

6.1 ANALYSE DES DONNEES DE MORTALITE

6.1.1 ETUDES QUALITATIVES

Quatre études répondant à des critères de qualité pertinents correspondant aux conditions d'exposition accidentelle (espèces, conditions expérimentales) et de résultats ont été retenues. Ces études sont celles de :

- ✓ Weinberg (2011a, b), cotation 1 (1 heure et 4 heures d'exposition)
- ✓ Elf Atochem (1996), cotation 1
- ✓ Tansy *et al.* (1981), cotation 2

L'étude de Elf Atochem, bien que très documentée et exhaustive pour les données, ne peut pas être utilisée, car la mortalité observée est très faible ce qui ne permet pas de réaliser une étude statistique satisfaisante.

L'étude de Tansy, et al. (1981), malgré la qualité de la méthodologie et la clarté des données, n'est pas retenue au profit des études plus récentes et plus documentées de Weinberg (2011a, b).

Les études de Weinberg (2011a, b) sont les études qui sont retenues pour la détermination des seuils de toxicité aiguë pour le méthylmercaptopan. En effet, les résultats de ces deux études peuvent être combinées (mêmes conditions expérimentales, études menées en parallèle) afin d'augmenter la puissance statistique des modélisations.

6.1.2 ANALYSE QUANTITATIVE

Cette analyse quantitative a été effectuée à partir des études de Weinberg (2011a, b) citée en § 6.1.1.

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

La probabilité que la substance induise un effet néfaste (mortalité) peut s'écrire :

$$p = F\left(\frac{\log(C) + m \log(\tau) - \mu}{\sigma}\right)$$

p est donc la probabilité qu'un individu choisi au hasard et exposé à une concentration C de substance pendant un temps τ présente une réponse (mortalité). L'hypothèse de ce modèle est que la tolérance d'un individu à une substance chimique est distribuée selon une loi Normale au sein de la population générale.

F est la fonction de répartition de la loi Normale. Elle s'écrit :

$$F(x) = \frac{1}{\sqrt{2\pi}} \int_{-\infty}^x \exp\left(-\frac{t^2}{2}\right) dt$$

Pour faire fonctionner ce modèle mathématique, il convient de disposer des données suivantes :

- B : le nombre de groupe d'animaux (ou d'individus)
- C_i : la concentration d'exposition des animaux du groupe i
- b_i : le nombre d'animaux (ou d'individus) dans le groupe i et exposés à la concentration C_i
- y_i : le nombre d'animaux (ou d'individus) affectés par le traitement parmi les n_i exposés à la concentration C_i
- τ_i : le temps d'exposition du groupe i .

Sachant que plusieurs temps d'exposition sont disponibles, le logiciel probit permet d'obtenir une estimation de la valeur des $CL_{50\%}$, $CL_{05\%}$ et $CL_{01\%}$ pour l'ensemble des temps d'exposition.

Le calcul des $CL_{50\%}$, $CL_{05\%}$ et $CL_{01\%}$ en fonction du temps d'exposition, s'est basé sur l'estimation des paramètres de régression (m , μ et σ) ainsi obtenus par une analyse bayésienne. Les intervalles de confiance sont déterminés sous l'hypothèse d'une fonction de vraisemblance binomiale [FINNEY (1971)]. L'annexe 4 donne les résultats obtenus par le logiciel standard-probit.

Nous pouvons alors écrire :

$$CL_{1\%} = \exp(\mu - 2,33\sigma - m\log(\tau))$$

$$CL_{5\%} = \exp(\mu - 1,645\sigma - m\log(\tau))$$

$$CL_{50\%} = \exp(\mu - m\log(\tau))$$

L'utilisation du logiciel de statistiques (MCSim[®]) a permis d'obtenir les paramètres des équations probit.

L'équation probit établie pour les études de Weinberg (2011a, b), est la suivante :

$$Y = 3,953\ln(\text{concentration}) + 1,83\ln(\text{temps}) - 37,526$$

$$\text{avec } n = 2,16$$

Y est une fonction de l'équation probit.

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

6.2 ANALYSE DES EFFETS NON LETAUX

6.2.1 SYNTHÈSE DES EFFETS NON LETAUX CHEZ L'HOMME

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

6.2.2 SYNTHÈSE DES EFFETS NON LETAUX CHEZ L'ANIMAL

Espèces	Concentration (ppm)	Temps (min)	Effets	Références
Rat	1015	60	Aucun signe clinique	Weinberg, 2011a, b
	503	240	Aucun signe clinique	
Souris	258	360	Brachypnée, diminution de l'activité	Winegar, 1997
	512	360	Brachypnée, diminution de l'activité	

7. REVUE DES RESULTATS

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

Le méthylmercaptan a des effets toxiques similaires chez l'homme et les animaux. Il présente d'abord une toxicité pulmonaire directe (irritation respiratoire) puis systémique (action dépressive sur le système nerveux central). Les effets sont donc d'abord locaux puis systémiques.

Le mécanisme moléculaire de toxicité du MeSH (interruption du transport d'électrons par inhibition de cytochrome oxydases (Waller *et al*, 1977)) apparaît comme bien conservé entre les espèces de mammifères. Cependant, Il convient d'utiliser un facteur intra-espèce de 3 pour prendre en compte les différences de sensibilité entre les individus.

7.2 SEUILS D'EFFETS LETAUX CHEZ L'HOMME

Les valeurs obtenues pour les CL₀₁ et CL₀₅ pour des durées d'exposition de 1, 10, 20, 30, 60, 120, 240 et 480 minutes sont les suivantes :

CL ₀₁ (ppm)		CL ₀₅ (ppm)	
Temps (min)		Temps (min)	
1	7361	1	8754
10	2535	10	3015
20	1839	20	2187
30	1524	30	1813
60	1106	60	1315
120	802	120	954
240	582	240	692
480	422	480	502

Ainsi les experts toxicologues ont convenu de retenir ces valeurs pour la fixation des seuils des effets létaux en cas d'émission accidentelle de méthylmercaptan, après application d'un facteur d'incertitude de 3, pour tenir compte des variabilités intra-espèces :

TEMPS (min)	SELS	
	mg/m ³	ppm
1	5719	2918
10	1970	1005
20	1429	729
30	1184	604
60	859	438
120	623	318
240	452	231
480	328	167

TEMPS (min)	SPEL	
	mg/m ³	ppm
1	4809	2454
10	1656	845
20	1201	613
30	996	508
60	722	369
120	524	267
240	380	194
480	276	141

7.3 SEUILS DES EFFETS IRREVERSIBLES

Si l'on considère que les effets du méthylmercaptan sont liés à des effets systémiques il est possible de dériver des seuils des effets irréversibles en appliquant la méthodologie calculatoire. Cette méthode consiste à utiliser un tiers de la CL_{1%} obtenue à partir des données de mortalité chez l'animal par le logiciel probit standard. La méthodologie préconise l'utilisation d'un facteur d'incertitude de 9 dans le cas de substances ayant une toxicité systémique. Cependant, les données expérimentales montrent qu'un facteur 3 est suffisant (ceci étant lié aux données disponibles et au POD retenu (état comateux, potentiellement réversible)). En effet, les études montrent l'apparition d'un

coma chez 50% des animaux (CE_{50}^1) exposés à 1600 ppm de méthylmercaptan pendant 15 minutes. De plus, ce coma apparaît majoritairement réversible. Il convient donc d'ajouter un facteur d'incertitude de 3, prenant en compte les variabilités intra et inter-espèces. Ainsi, le groupe d'expert a convenu de retenir pour le seuil des effets irréversibles les valeurs suivantes :

TEMPS (min)	SEI	
	mg/m ³	ppm
1	1603	818
10	552	282
20	400	204
30	332	169
60	241	123
120	175	89
240	127	65
480	92	47

7.4 SEUILS DES EFFETS REVERSIBLES

Les données de la littérature ne sont pas suffisantes pour déterminer des seuils des effets réversibles pour le méthylmercaptan.

7.5 SEUIL DE PERCEPTION

Le seuil olfactif proposé se base sur l'étude Leonardo, *et al.* (1969) et est de 0,0021 ppm (0,0041 mg/m³).

¹ Concentration efficace 50% (concentration qui induit un effet chez 50% des animaux testés)

8. CONCLUSION

◆ Seuils d'effets létaux

TEMPS (min)	SELS	
	mg/m ³	ppm
1	5719	2918
10	1970	1005
20	1429	729
30	1184	604
60	859	438
120	623	318
240	452	231
480	328	167

TEMPS (min)	SPEL	
	mg/m ³	ppm
1	4809	2454
10	1656	845
20	1201	613
30	996	508
60	722	369
120	524	267
240	380	194
480	276	141

$$Y = 3,953\ln(\text{concentration}) + 1,83\ln(\text{temps}) - 37,526$$

◆ **Seuils d'effets irréversibles**

TEMPS (min)	SEI	
	mg/m ³	ppm
1	1603	818
10	552	282
20	400	204
30	332	169
60	241	123
120	175	89
240	127	65
480	92	47

◆ **Seuils d'effets réversibles**

Les données de la littérature ne sont pas suffisantes pour déterminer des seuils des effets réversibles pour le méthylmercaptan.

◆ **Seuil de perception**

Le seuil olfactif proposé se base sur l'étude Leonardo, *et al.* (1969) et est de 0,0021 ppm (0,0041 mg/m³).

9. REFERENCES

- Deichmann, W. B. and Gerarde, H. W. Toxicology of Drugs and Chemicals, Academic Press, New York, p. 371, 1973.
- Farr, C. H. and Kirwin, C. J. Organic Sulfur Compounds. Mercaptans. Patty's Industrial Hygiene and Toxicology. 4th ed. Vol. IIF. Toxicology. New York, NY. John Wiley & Sons, Inc. pp. 4311-4314, 1994.
- Horiguchi, M. An experimental study on the toxicity of methyl mercaptan in comparison with hydrosulfide. *J. Osaka City Med. Cent.* 9: 5257-5293, 1960.
- Klimisch H.J., Andreae E. and Tillmann U. A systematic approach for evaluating the quality of experimental and ecotoxicological data. *Reg. Tox. and Pharm.* 25: 1-5, 1997.
- Latven, A.R. Methyl Mercaptan. One-hour inhalation toxicity in rats. Toxicology report for Pennwalt Corporation by Pharmacology Research, Inc. Protocol Ref: PR#76-5317; RL34,67. April 25, 1977.
- Leonardo G., Kendall D. And Bamard N. Odor threshold determinations of 53 odorant chemicals. *J. Of Air Poll Contr Assoc.* 19 (2): 91-95, 1969.
- Limperog, G. Toxicity of Methyl Mercaptan. Medical Research Project No. MR-287. Haskell Laboratory for Toxicology and Industrial Medicine. June 24, 1992. DuPont.
- Ljunggren, G. and Norberg, B. On the effect and toxicity of dimethyl sulfide, dimethyl disulfide and methyl mercaptan. *Acta Physiol. Scand.* 5: 248-255, 1943.
- Matheson. Guide to Safe Handling of Compressed Gases (GSHCG). 2nd ed., Matheson Gas Products, Inc., East Rutherford, NJ. p. 16., 1983.
- Shertzer, H.G. Organic sulfur compounds. pp. 681-765 in Patty's Toxicology, Vol. 7. Glycols and Glycol Ethers/Synthetic Polymers/Organic Sulfur Compounds/Organic Phosphates, 5th Ed., E. Bingham, B. Cohrssen, and C.H. Powell, eds. New York: John Wiley & Sons, 2001.
- Shults, W. T., Fountain, E. N., and Lynch, E. C. Methanethiol Poisoning. *J. Am. Med. Assoc.* 211(13), 2153-4, 1970.
- Syntex Corporation. Unpublished accident report. TSCA Section 8E submission, TSCAT Accession No. 12079, Fiche No. 0000032-0, 1979.
- Tansy, M.F., Kendall, F.M., Fantasia, J., Landin, W.E., and Oberly, R. Acute and subchronic toxicity studies of rats exposed to vapors of methyl mercaptan and other reduced-sulfur compounds. *J. Toxicol. Environ. Health* 8: 71-88, 1981.
- Waller, R.L. Methanethiol inhibition of mitochondrial respiration. *Toxicol. Applied Pharmacol.* 42: 111-117, 1977.

- Weinberg, J.T. (2011a). Acute inhalation toxicity study (1 hour) of methyl mercaptan in albino rats, N°795002, Wil Research Laboratories, LLC ; ARKEMA-ADISSEO (données confidentielles).
- Weinberg, J.T. (2011b). Acute inhalation toxicity study (4 hours) of methyl mercaptan in albino rats, N°795001, Wil Research Laboratories, LLC; ARKEMA-ADISSEO(données confidentielles).
- Winegar, R.A. Bone marrow micronucleus assay in male and female Swiss-Webster mice following acute nose only inhalation exposure to methyl mercaptan. SRI International Study Number M020-95, 1997. Elf Atochem.
- Zieve, L., Doizaki, W.M., and Zieve, F.J. Synergism between mercaptans and ammonia or fatty acids in the production of coma: a possible role for mercaptans in the pathogenesis of hepatic coma. *J. Lab. Clin. Med.* 83: 16-28, 1974.

10. LISTE DES ANNEXES

Repère	Désignation	Nombre de pages
Annexe 1	Sortie du logiciel	3
Annexe 2	Critères pour la cotation de Klimisch (1997)	1

Annexe 1 : Sortie du logiciel

Simulations output

Binary regression with the standard probit model

1/ The data

Substance : MSH

Species : rat

Study reference : arkema

Number of groups : 6

Concentration	Time	N_obs	N_incid
1015	60	10	0
1962	60	10	4
2922	60	10	10
503	240	10	0
892	240	10	3
1522	240	10	9

2/ Model parameter estimates and their confidence intervals

Model parameter estimates

	Estimate*	95% Confidence Interval
n	2.16	[1.656,4.717]
mu	9.494	[8.26,10.2]
sigma	0.253	[0.197,0.567]

* The estimate is obtained from maximum posterior vector.

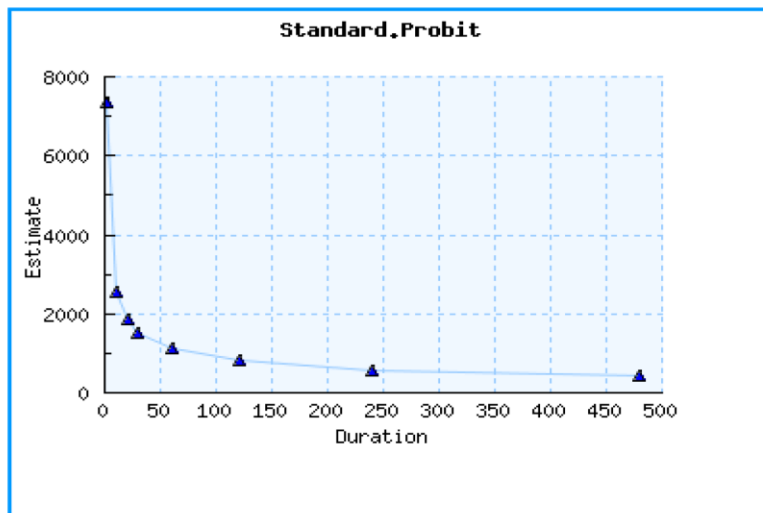
Effective toxic dose is approximately :

$$3.953 \ln(C) + 1.83 \ln(\text{Time}) - 37.526$$

3/ Reference concentrations and their 95% confidence intervals

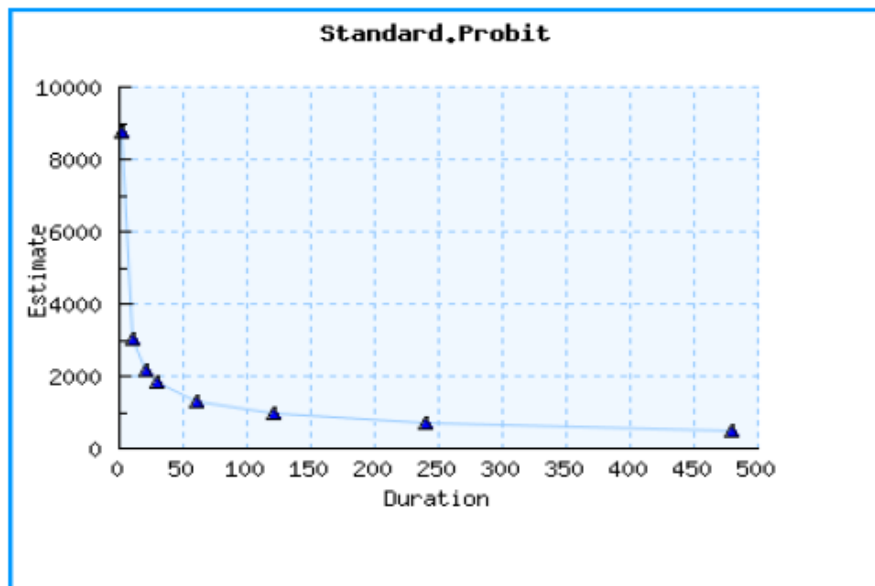
Reference concentrations LC1% and their 95% confidence intervals

	estimate	95% Confidence Interval
1	7360.69	[1440,13300]
10	2534.77	[809,3500]
20	1838.94	[677,2380]
30	1524.2	[598,1910]
60	1105.78	[483,1320]
120	802.231	[379,941]
240	582.008	[282,695]
480	422.238	[203,545]



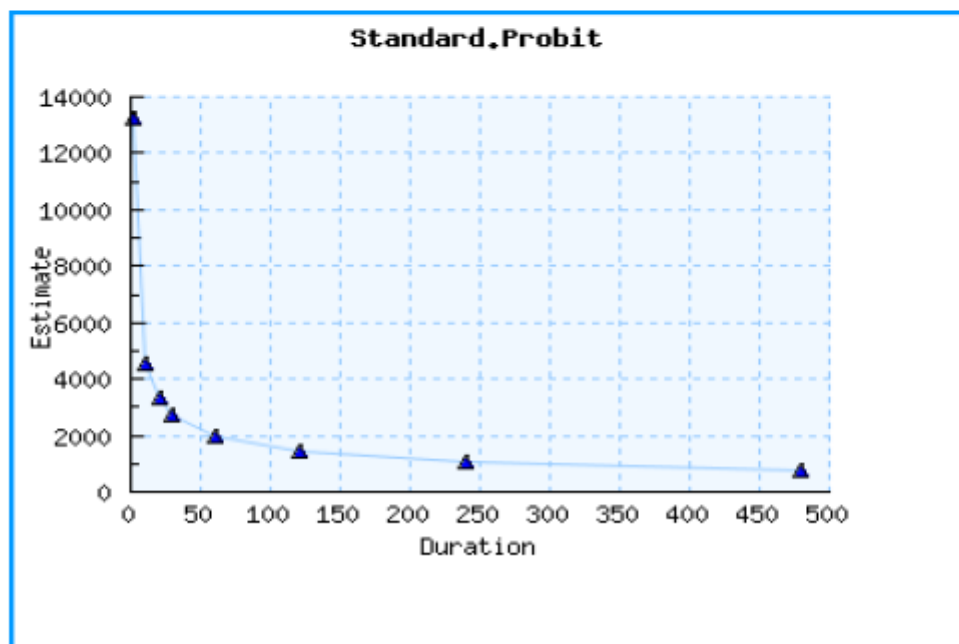
Reference concentrations LC5% and their 95% confidence intervals

	estimate	95% Confidence Interval
1	8754.07	[1930,16100]
10	3014.6	[1150,4160]
20	2187.05	[960,2790]
30	1812.73	[866,2230]
60	1315.11	[697,1530]
120	954.092	[545,1090]
240	692.181	[406,810]
480	502.168	[291,647]

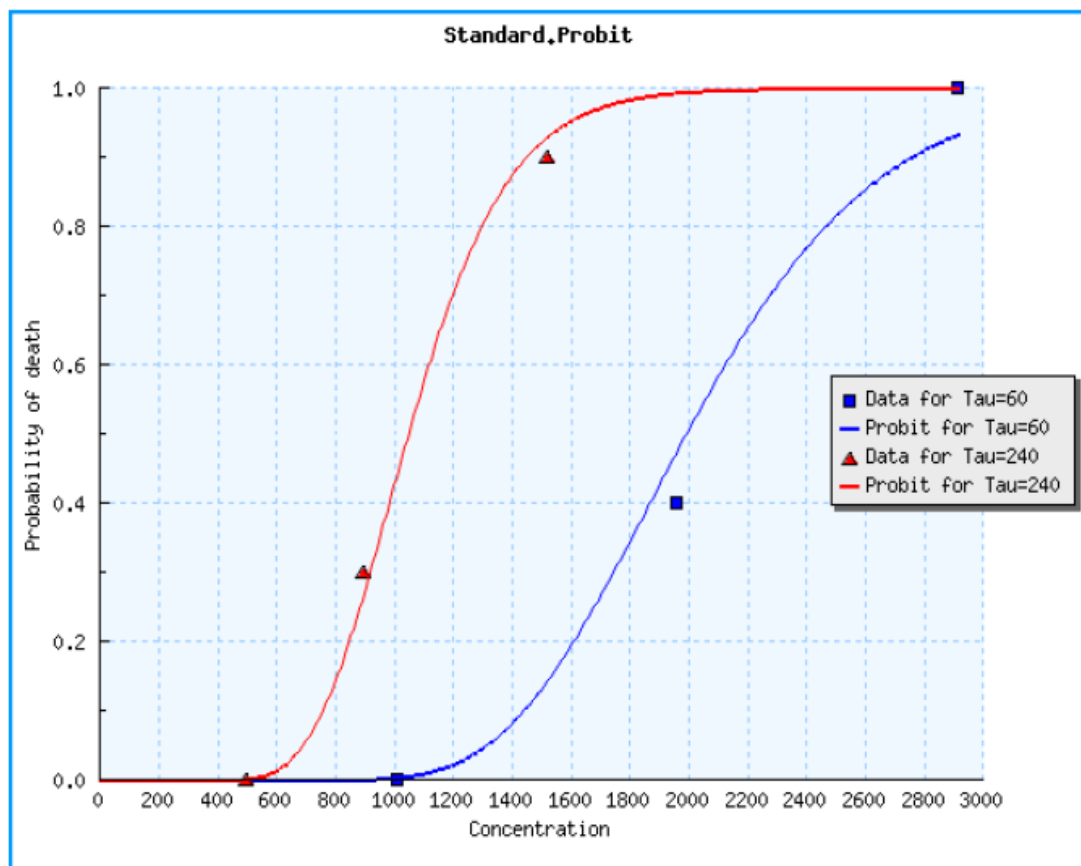


Reference concentrations LC50% and their 95% confidence intervals

	estimate	95% Confidence Interval
1	13274.5	[3880,26100]
10	4571.28	[2390,6610]
20	3316.4	[2050,4390]
30	2748.78	[1880,3470]
60	1994.2	[1580,2340]
120	1446.77	[1240,1670]
240	1049.61	[879,1310]
480	761.477	[594,1100]



4. Probability of an adverse response of all the simulation



Annexe 2
Critères pour la cotation de Klimisch (1997)

Cotation	Catégorie de validité
1	Valide sans restriction
- 1a	- Etude BPL respectant les tests standardisés (OCDE, EC, EPA, FDA, etc.)
- 1b	- Comparable à des tests standardisés ("guidelines")
- 1c	- Protocole en accord avec méthode standardisée nationale (AFNOR, DIN, etc.)
- 1d	- Protocole en accord avec d'autres méthodes standardisées scientifiquement acceptées, et suffisamment détaillé.
2	Valide avec restriction
- 2a	- Etude standardisée sans documentation détaillée
- 2b	- Etude standardisée avec restrictions acceptables
- 2c	- Comparable à une étude standardisée avec restrictions acceptables
- 2d	- Protocole en accord avec les méthodes standardisées nationales, avec restrictions acceptables
- 2e	- Etude bien documentée et en accord avec les principes scientifiques, acceptable pour l'évaluation
- 2f	- Méthode de calcul acceptée
- 2g	- Données provenant d'ouvrages de références et de collecte de données
3	Non valide
- 3a	- Document insuffisant pour l'évaluation
- 3b	- Déficiences méthodologiques significatives
- 3c	- Protocole inconcevable
4	Non évaluable
- 4a	- Résumé
- 4b	- Littérature secondaire
- 4c	- Référence originale non disponible
- 4d	- Référence originale dans un autre langage que la langage international
- 4e	- Documentation insuffisante pour l'évaluation