



**Seuils de Toxicité Aiguë**  
**du Chlorure de Vinyle (C<sub>2</sub>H<sub>3</sub>Cl)**

Rapport [final](#)

Ministère de l'Écologie et du Développement Durable

Ministère de la Santé, de la Famille et des  
Personnes Handicapées

*Sylvie TISSOT - Annick PICHARD*

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

Avril 2002

# Seuils de Toxicité Aiguë du Chlorure de Vinyle (C<sub>2</sub>H<sub>3</sub>Cl)

## Rapport final

Ministère de l'Écologie et du Développement Durable

Ministère de la Santé, de la Famille et des Personnes Handicapées

AVRIL 2002

### PERSONNES AYANT PARTICIPE A L'ETUDE

Sylvie TISSOT - Annick PICHARD – Chantal GILLET

	Rédaction	Vérification		Approbation
NOM	Sylvie TISSOT	A. PICHARD	F. BOIS	M. NOMINE
Qualité	Toxicologue	Responsable Unité ETSC	Responsable Unité TOXI	Conseiller scientifique
Visa				

## 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 des seuils de toxicité aiguë qui seront le plus souvent utilisés associés à des scénarios d'accidents pour des études de dangers ou 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'Écologie 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.) et des “**seuils des effets irréversibles**” (S.E.I.) pour le chlorure de vinyle.

Ceci est l'objet du présent rapport élaboré par l'Ineris et qui reflète les discussions au sein d'un groupe de consensus qui a défini les seuils suivants :

### ◆ Seuils d'effets létaux

L'effet léthal est provoqué par l'impact sur le système nerveux central (effet narcotique)

TEMPS (min)	CONCENTRATION	
	mg/m <sup>3</sup>	ppm
1	1 561 167	603 000
10	608 415	235 000
20	455 664	176 000
30	385 761	149 000
60	289 968	112 000

Il convient de souligner que ces seuils d'effets létaux se situent dans la zone d'inflammabilité haute du chlorure de vinyle comprise entre 4 et 22 % (v/v) soit 40 000-200 000 ppm à l'exception es premières minutes d'exposition.

### ◆ Seuils d'effets irréversibles

L'analyse des effets non cancérogènes décrits dans la littérature permet de constater que l'action toxique principale du chlorure de vinyle est localisée au niveau du système nerveux central et se caractérise par un effet narcotique. Cet effet narcotique induit une dépression du système nerveux central responsable d'une anoxie cérébrale dont le degré d'intensité conditionne ou non la létalité. Il n'existe pas de moyen d'évaluer, ni de quantifier l'étendue des lésions induisant soit des effets irréversibles, soit des effets létaux. **L'état actuel des connaissances est donc insuffisant pour permettre de fixer des seuils d'effets irréversibles non cancérogènes.**

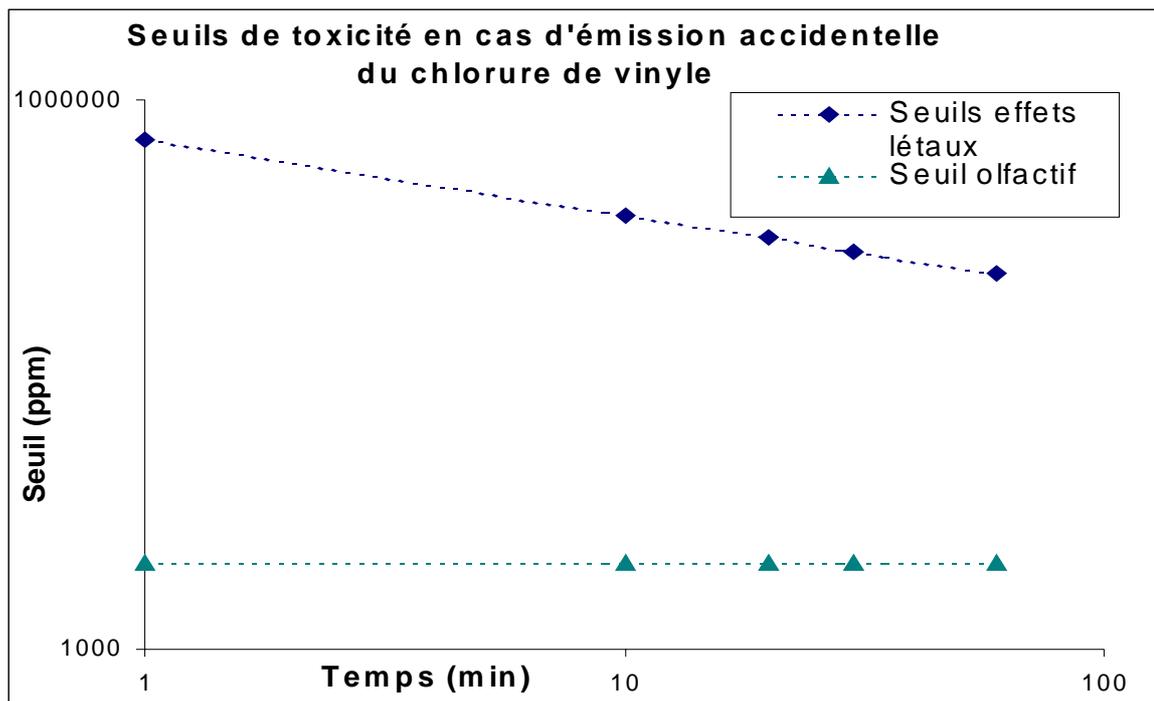
De plus, le chlorure de vinyle est un cancérogène avéré chez l'homme pour des expositions répétées et de longues durées. Il est classé comme tel par l'Union Européenne (catégorie 1).

Deux études chez l'animal (souris) de courtes durées (1 et 12 heures) ont montré l'apparition de tumeurs hépatiques et pulmonaires (Hehir, 1981; Tatraï, 1981). Or, ces tumeurs décrites chez

l'animal sont des cas rares et dont la prévalence est en adéquation avec le taux spontané de ce type de tumeurs chez les espèces concernées. Enfin, ces tumeurs sont spécifiques de l'animal pour le chlorure de vinyle. De ce fait, les experts toxicologues du groupe de consensus ne retiennent pas le développement de ces tumeurs comme effet critique pour les effets irréversibles cancérogènes en cas d'exposition unique.

Enfin, l'extrapolation des valeurs toxicologiques de référence pour des expositions vie entière à une exposition unique génère des valeurs indicatives, non validées par les connaissances actuelles sur les mécanismes de déclenchement de cancers. Compte-tenu de ces éléments, **les experts toxicologues du groupe de consensus ont finalement conclu que l'état actuel des connaissances ne permettait pas de fixer des valeurs seuils pour les effets irréversibles cancérogènes liés à une exposition unique.**

### 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>6</b>
3.1 Données épidémiocliniques	7
3.2 Données expérimentales chez des volontaires sains	9
3.3 Synthèse des effets aigus chez l'homme par inhalation	10
<b>4. DONNÉES DE TOXICITE CHEZ L'ANIMAL</b>	<b>12</b>
<b>4.1 Etude des effets létaux</b>	<b>12</b>
4.1.1 Chez les Rongeurs : Rat, Souris et Cobayes	12
4.1.2 Chez le Lapin	14
4.1.3 Chez le Chien	14
4.1.4 Chez les Primates non humains	14
<b>4.2 Etude des effets non létaux</b>	<b>15</b>
4.2.1 Chez les Rongeurs : Rat et Souris	15
4.2.2 Chez le Lapin	17
4.2.3 Chez le chien	17
4.2.4 Chez les Primates non humains	18
<b>5. ANALYSE DES DONNÉES DE TOXICITÉ</b>	<b>19</b>
<b>5.1 Analyse des données de mortalité</b>	<b>19</b>
5.1.1 Etudes qualitatives	19
5.1.2 Analyse quantitative	19
<b>5.2 Analyse des effets non létaux</b>	<b>20</b>
<b>6. REVUE DES RESULTATS</b>	<b>21</b>
<b>6.1 Extrapolation des données expérimentales de l'animal à l'homme</b>	<b>21</b>
<b>6.2 Seuils d'effets létaux chez l'homme</b>	<b>21</b>
<b>6.3 Seuils des effets irréversibles</b>	<b>22</b>
6.3.1 Seuils des effets non cancérigènes	22
6.3.2 Seuils des effets cancérigènes	22
<b>7. CONCLUSION</b>	<b>25</b>
<b>8. REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES</b>	<b>27</b>
<b>9. ANNEXES</b>	<b>29</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 des seuils de toxicité aiguë qui seront le plus souvent utilisés associés à des scénarios d'accidents pour des études de dangers ou 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.

Dans ce contexte, le ministère de l'Écologie 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.) et des “ **seuils des effets irréversibles** ” (S.E.I.) pour le chlorure de vinyle.

Ces 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)).

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

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

MM. Baert (CAP Rennes) - De Rooij (SOLVAY) - Floch (RHODIA) - Lafon (INRS) - Lombard (ATOFINA)– Pierrat (UIC) -).

Selon les sources, les concentrations en chlorure de vinyle sont exprimées dans ce rapport en ppm ou en mg/m<sup>3</sup>, et les facteurs de conversion sont les suivants :

- 1 mg/m<sup>3</sup> = 0,385 ppm
- 1 ppm = 2,6 mg/m<sup>3</sup>

---

<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.).

## 2. VALEURS OFFICIELLES EXISTANTES

---

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

Par ailleurs, aux **Etats-Unis**, l'**A.I.H.A** (American Industrial Hygienist Association) publie des valeurs **E.R.P.G** (Emergency Response Planning Guidelines) en cas d'émission de substances toxiques pour une exposition d'une heure. Ces valeurs seuils n'existent pas pour le chlorure de vinyle. Néanmoins, des valeurs s'apparentant aux ERPGs mais basés sur une méthodologie spécifique, sont également disponibles. Il s'agit des **TEELs** (Temporary Exposure Emergency Limits) définis par le Ministère des transports et utilisés lorsque les ERPGs ne sont pas disponibles. 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 chlorure de vinyle, ces seuils sont :

- TEEL-0 : 10 ppm
- TEEL-1 : 50 ppm
- TEEL-2 : 50 ppm
- TEEL-3 : 75 ppm

## 3. DONNEES DE TOXICITE CHEZ L'HOMME

---

Le chlorure de vinyle est l'un des produits organiques les plus importants, en tant que molécule de base de nombreux polymères de synthèse. Ce gaz à faible odeur douceâtre était considéré comme peu toxique et a été utilisé comme anesthésique chez l'homme. Toutefois, la description de cas cliniques en situations accidentelles et de cas d'intoxications chroniques pondèrent cette première approche.

En situation accidentelle, le chlorure de vinyle peut par décomposition thermique (vers 450 °C) être source d'acide chlorhydrique, de monoxyde de carbone et de dioxyde de carbone (+ traces de phosgène).

Pour le chlorure de vinyle, le seuil d'inflammabilité bas est de 4 % (v/v) et le seuil d'inflammabilité haut de 22 % (v/v).

### 3.1 DONNEES EPIDEMIOCLINIQUES

Dans un rapport de 1972, W. Schottek a réalisé un tableau de synthèse des effets toxiques aigus observés chez l'homme, connus à cette époque. Il apparaît que l'atteinte des centres nerveux est la première perturbation suite à une intoxication au chlorure de vinyle (propriétés narcotiques). Cette atteinte se traduit par des vertiges, des céphalées, des nausées, des troubles visuels et un état d'ébriété pour des concentrations d'exposition de 1 000 à 25 000 ppm. Ces symptômes sont précoces (après quelques minutes d'exposition) par rapport à l'entrée en narcose du sujet. Les effets narcotiques du chlorure de vinyle apparaissent pour des concentrations comprises entre 70 000 et 300 000 ppm. Ces concentrations parfois insuffisantes pour provoquer une narcose totale, peuvent engendrer la mort par décompensation cardiorespiratoire (arythmie sinusale, extrasystole et fibrillations ventriculaires, tachycardie).

Dans sa thèse, A. Habrard (1977) rapporte le même type de manifestations suite à des expositions accidentelles. Il signale également des sensations de froid ou inversement de chaleur dans les membres inférieurs et des fourmillements des extrémités.

En cas d'exposition aiguë par inhalation, une irritation modérée du tractus bronchique peut survenir. Quelques lésions irritatives de la peau ont été constatées. A l'état liquide, des projections oculaires entraînent des atteintes cornéennes réversibles (INRS, 2000). Les vapeurs de chlorure de vinyle peuvent également induire une irritation modérée des yeux, réversible en 48 heures (Grant, 1974).

De plus, la perception olfactive du chlorure de vinyle est très variable en fonction des individus. Elle se caractérise par une odeur agréable, douceâtre, éthérée. Le seuil de perception olfactive varie de 250 à 5 000 ppm. Il est admis que le seuil de détection est en moyenne de 3000 ppm. De plus, il semble aussi exister un accoutumance olfactive qui rend le chlorure de vinyle non perceptible après 5 minutes d'exposition à la concentration de 500 ppm.

En situation accidentelle, lors d'inhalation de quantités importantes de chlorure de vinyle, l'effet principal est donc une dépression du système nerveux central parfois précédée d'un état d'euphorie. Cette atteinte centrale peut entraîner la mort en cas d'exposition persistante à des concentrations très élevées que l'on peut estimer supérieures à 300 000 ppm (dose anesthésique maximale).

Les troubles les plus sévères pour la santé décrits chez l'homme sont provoqués par des expositions chroniques. Ils sont caractérisés par des atteintes trophiques cutanées et osseuses (acro-ostéolyse), un syndrome de Raynaud, une sclérodermie (sclérose cutanée), des atteintes digestives (spléno et hépatomégalies, cirrhose), des altérations des lignées sanguines, des perturbations de la fonction respiratoire, des neuropathies périphériques. Plus rarement, des angiosarcomes hépatiques ont été observés.

#### ◆ Danziger (1960)

Cet auteur rapporte trois cas d'intoxication par le chlorure de vinyle dont deux ayant eu une issue fatale. Le premier cas concerne un ouvrier ayant trouvé la mort en nettoyant un réservoir suite à une exposition d'environ 10 minutes. Le second cas est celui d'un ouvrier travaillant à proximité d'une cuve ouverte de chlorure de vinyle. Les concentrations d'exposition bien que non déterminées sont estimées à un niveau élevé puisqu'en venant secourir son collègue (2<sup>e</sup> cas), un ouvrier a ressenti des vertiges rapidement réversibles à l'arrêt de l'exposition (air libre).

Dans les deux cas, l'autopsie ne révèle pas de lésions caractéristiques. Il existe un tableau lésionnel asphyxique (cyanose, brûlures focales de la cornée et des conjonctives, congestion généralisée des organes vitaux). Bien que la mesure de la concentration en chlorure de vinyle dans le sang et les organes soit possible chez l'animal de laboratoire, cela n'a pas pu être réalisé chez l'homme en raison de la nature hautement volatile du toxique et du délai entre le moment du décès et l'autopsie.

◆ **Hori (1972)**

Cette étude porte sur le seuil de détection olfactive du chlorure de vinyle. Des groupes de 10 travailleurs exposés ou non au chlorure de vinyle dans leurs activités professionnelles ont été exposés à des concentrations de 0 à 2 000 ppm. Pour les personnes non exposées au chlorure de vinyle professionnellement, le seuil moyen de détection est de 200 ppm (pour 50 % des individus). Pour les travailleurs exposés, ce seuil moyen de détection passe à 350 ppm.

De plus, le seuil de perception minimum pour un individu non exposé a été mesuré à 10 ppm. Ce seuil est de 20 ppm pour une personne exposée.

De manière générale, pour l'ensemble des travailleurs exposés au chlorure de vinyle, le seuil de détection olfactive pour une durée de 5 minutes varie de 1 000 à 5 000 ppm.

◆ **Lilis (1974) et Nicholson (1974)**

Ces deux articles relatent une étude rétrospective chez 354 travailleurs exposés à des concentrations variables en chlorure de vinyle sur des périodes de quelques mois à plus de 20 ans. Des données d'exposition aiguë sont disponibles mais les mesures des concentrations d'exposition n'ont pas été déterminées. Elles sont estimées à des valeurs élevées en fonction des symptômes observés. En effet, 14 des 354 travailleurs ont été sujets à des pertes de connaissance. Pour 40% d'entre eux, des vertiges et des sensations de désorientation ont été également enregistrés.

◆ **Suciu et al., (1975)**

Cette étude est basée sur l'observation de 114 ouvriers sur une période de 10 ans (1962-1972) dont l'exposition professionnelle a été mesurée de 2 298 mg/m<sup>3</sup> (887 ppm) en 1962 à 146 mg/m<sup>3</sup> (56 ppm) en 1972.

Pour la période 1962-1964, au cours de laquelle les concentrations d'exposition ont été élevées, des cas d'intoxications aiguës et subaiguës ont été décrits. Il s'agissait essentiellement de manifestations neurologiques et digestives avec euphorie, vertiges, somnolence, céphalée, perte de mémoire, nausée, anorexie et douleurs abdominales. Certains travailleurs ont pu détecter la présence de chlorure de vinyle dans une pièce par l'apparition de fourmillements des extrémités de membres. Les symptômes neurologiques disparaissent rapidement à l'air frais. Une diminution de la tension artérielle a également été observée et a été associée à l'état narcotique induit par l'exposition.

Les observations réalisées sur ces travailleurs à plus long terme (expositions chroniques) répertorient surtout l'apparition de syndromes de Raynaud, d'hépatomégalies et de troubles cutanés.

◆ **CCOHS (1988)**

Deux cas d'exposition mortelle sont rapportées en Ontario en 1958 et 1959. Ces expositions aiguës à des concentrations supérieures à 100 000 ppm ont entraîné la mort des individus par arrêt respiratoire.

◆ **Becker et al., (2001)**

Suite à une exposition accidentelle, un groupe de 29 individus exposés au chlorure de vinyle ont eu des prélèvements sanguins. Pour 19 d'entre eux, ces prises de sang ont été renouvelées 2 ans après l'accident. L'objectif a été d'évaluer la fréquence de lymphocytes périphériques ayant subi des mutations (mutants HPRT) suite à l'exposition en la comparant à celle d'individus non exposés. Ce type de mutation est utilisé comme biomarqueur d'exposition environnementale à des substances mutagènes.

Les deux séries d'investigations n'ont pas permis de mettre en évidence de différence significative entre les populations témoin et exposée au chlorure de vinyle.

Toutefois, les analyses cytogénétiques des lymphocytes périphériques ont montré chez les individus exposés une augmentation significative de cellules aberrantes. Pour ces auteurs, il semble que le chlorure de vinyle induit plutôt des effets clastogènes (ruptures au niveau des structures de support de l'information génétique) que mutagènes.

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

◆ **Lester (1963)**

Six volontaires sains (3 hommes et 3 femmes) ont été exposés deux fois par jour pendant 5 minutes à 6 heures d'intervalle, pendant 3 jours consécutifs à 6 concentrations croissantes (0, 4 000, 8 000, 12 000, 16 000 et 20 000 ppm) de chlorure de vinyle.

Pour des concentrations inférieures à 8 000 ppm, les six sujets n'ont pas présenté de symptômes particuliers. A la concentration de 8 000 ppm, un des sujets a eu des sensations de désorientation. A partir de 10 000 et 12 000 ppm, les premiers troubles du système nerveux central apparaissent. Pour une concentration d'exposition de 16 000 ppm, cinq des six volontaires présentent des symptômes nauséux, des troubles auditifs et visuels, des vertiges à différents degrés. Les symptômes décrits disparaissent rapidement à la fin de l'exposition. A la concentration de 20 000 ppm, les signes d'intoxication décrits pour 16 000 ppm, sont observés chez tous les individus mais ils sont d'une intensité supérieure. Pour un sujet, la céphalée persiste pendant 30 minutes après l'arrêt de l'exposition.

Dans cette étude, il apparaît qu'une exposition inférieure ou égale à 5 minutes au chlorure de vinyle n'entraîne pas de signes d'intoxication pour des concentrations inférieures à 8 000 ppm. La durée de 5 minutes est le temps nécessaire pour obtenir une concentration en chlorure de vinyle dans la circulation sanguine suffisante pour induire les effets observés.

#### ◆ **Baretta (1969)**

Dans cette étude, des volontaires sains ont été exposés à trois concentrations de chlorure de vinyle (50, 250 et 500 ppm) durant 7,5 heures. Un suivi médical complet de ces individus a été réalisé.

Aucune odeur n'a été détectée par les volontaires exposés à 50 ppm. A 250 ppm, les 4 individus exposés ont une perception olfactive du chlorure de vinyle en pénétrant dans la chambre d'exposition mais à 500 ppm, seuls 4 des 7 volontaires perçoivent une odeur. Après 5 minutes d'exposition, la détection olfactive n'est plus possible. Pour 2 individus exposés à 500 ppm, il a été observé des céphalées et une sécheresse des muqueuses oculaires. Quelle que soit la concentration d'exposition, tous les paramètres sanguins et urinaires mesurés après exposition n'ont pas montré de variations significatives par rapport à leurs valeurs avant exposition.

#### ◆ **Krajewski (1980)**

Cinq volontaires masculins ont été exposés pendant 6 heures à des concentrations de 3, 6, 12 et 24 ppm de chlorure de vinyle afin d'évaluer le pourcentage de rétention pulmonaire de ce toxique.

Il apparaît que le pourcentage de rétention pulmonaire est indépendant de la concentration d'exposition. Il est en moyenne de 42 % avec une valeur maximale de 46 % pendant les quinze premières minutes d'exposition. A l'arrêt de l'exposition, les concentrations en chlorure de vinyle dans l'air expiré décroissent rapidement et sont indétectables 30 minutes après (<5 % de la concentration d'exposition).

### **3.3 SYNTHÈSE DES EFFETS AIGUS CHEZ L'HOMME PAR INHALATION**

Les différents effets observés chez l'homme suite à une exposition aiguë sont reportés dans le tableau ci-après :

<b>Concentration (ppm)</b>	<b>Durée d'exposition (minutes)</b>	<b>Symptomatologie</b>
25 000	3	Vertiges, désorientation spatiale
20 000	3	Vertiges, désorientation spatiale
20 000	5	Vertiges, désorientation spatiale, céphalées persistant 30 min
16 000	5	Vertiges, nausées, troubles visuels et auditifs réversibles (5/6 sujets)
12 000	5	Vertige, nausées (2/6 sujets) Absence de symptômes (4/6 sujets)
10 000	5	Troubles légers du SNC
8 000	5	Sensation de désorientation (1/6 sujets)
6 000	30	Vertiges, désorientation spatiale
5 000	60	Vertiges, désorientation spatiale
4 000	5	Aucun effet observé
1 000	60	Asthénie, troubles visuels
500	450	Céphalées, sécheresse oculaire (2/7 sujets)

N.B. : le nombre de sujets n'est pas toujours disponible

Sources : Baretta, Lester, Schottek

## 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).

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

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

Les principaux résultats recueillis sont reportés ci-après :

##### ◆ **Patty (1930)**

Ces premiers travaux d'investigations des effets létaux et toxiques du chlorure de vinyle ont été réalisés chez des cobayes. Ces animaux (18/lot) ont été exposés à des concentrations croissantes comprises entre 5 000 et 400 000 ppm pour des temps d'exposition de 15 secondes à 480 minutes. Les résultats détaillés sont présentés en Annexe.

Des concentrations létales 100% sont observées chez le cobaye pour les couples concentrations /temps suivants : 400 000 ppm/10 minutes, 250 000 ppm/20 minutes, 150 000 ppm/60 minutes, 50 000 ppm/360 minutes.

L'examen anatomo-pathologique a montré une congestion intense des poumons et un œdème pulmonaire, ainsi qu'une hyperémie du foie et des reins. Les animaux sacrifiés 8 jours après l'exposition ont présenté des figures focales d'atélectasie et d'œdème pulmonaires. Aucune lésion n'a été observée pour les couples temps/concentrations suivants : 10 minutes/150 000 ppm, 30 minutes/50 000 ppm, 120 minutes/25 000ppm.

##### ◆ **Mastromatteo (1960)**

Cette étude de mortalité a été effectuée chez le rat, la souris et le cobaye. Les animaux (5/lot) ont été exposés pendant 30 minutes à différentes concentrations (de 100 000 à 400 000 ppm) en chlorure de vinyle. Les résultats sont présentés dans le tableau en Annexe.

Une mortalité de 100 % a été observée chez les rats et les souris à la concentration de 300 000 ppm. Les cobayes sont apparus plus résistants à l'exposition à des concentrations élevées en chlorure de vinyle que les rats et les souris (20 % de mortalité à 300 000 ppm pendant 30 minutes).

De plus, quelle que soit l'espèce animale, une absence de mortalité est observée pour une exposition de 30 minutes à 100 000 ppm.

Chez les animaux morts au terme des 30 minutes d'exposition, l'examen anatomo-pathologique a montré un tableau congestif généralisé (foie, poumons, reins) et un œdème pulmonaire. Chez les animaux survivants, ce même examen 15 jours après l'exposition a révélé une congestion pulmonaire résiduelle quelle que soit l'espèce animale aux concentrations de 100 000 et 200 000 ppm. De plus, une souris survivante à une exposition à 100 000 ppm a présenté des lésions de dégénérescence rénale. Enfin, les cobayes survivants à la concentration de

300 000 ppm, ont montré une congestion pulmonaire plus marquée associée à de l'œdème et des foyers hémorragiques.

#### ◆ Prodan (1978)

Afin d'harmoniser les données disponibles à leur époque, cette équipe a effectuée une étude de mortalité chez des rongeurs et des lagomorphes, soit 536 souris, 70 rats, 30 cobayes et 20 lapins.

Des souris ont été exposées pendant 120 minutes dans une enceinte d'exposition non ventilée. Ayant constaté une mauvaise diffusion du chlorure de vinyle dans la chambre d'exposition, les souris et les rats ont alors été exposés pendant 120 minutes à des concentrations variables en chlorure de vinyle dans une chambre ventilée. (meilleure homogénéisation de l'atmosphère toxique).

Les résultats de concentrations létales 50 % obtenues sont les suivantes :

- chez le rat, CL<sub>50</sub> 120 min = 146 625 ppm
- chez la souris, CL<sub>50</sub> 120 min = 114 856 ppm (avec ventilation)
- chez le cobaye, CL<sub>50</sub> 120 min = 232 645 ppm

Ils ont constaté que lorsque que l'atmosphère en chlorure de vinyle n'était pas brassée, la mortalité était 3 fois plus importante chez les souris exposées (LC<sub>100</sub> 120 min = 47 500 ppm vs 150 000 ppm).

Le symptôme principalement observé quelle que soit l'espèce est un état de narcose dès la première heure. Il est également associé une période d'excitation avec des contractions musculaires et des convulsions tonico-cloniques (atteinte des noyaux moteurs du système nerveux central). Après une phase de tachypnée, une bradypnée se met en place pendant la narcose, suivie d'un arrêt respiratoire. De plus, des troubles du système circulatoire et une congestion des conjonctives sont observés. Les animaux meurent en général par arrêt respiratoire associé à des convulsions, une exophtalmie et une déformation abdominale. Les cobayes présentent en plus des contractions et torsions corporelles anormales.

Les animaux survivants aux deux heures d'exposition retrouvent rapidement un apparence normale. Pour les autres, l'autopsie révèle une congestion généralisée des organes vitaux. Certains animaux présentent également un œdème pulmonaire.

#### ◆ Tatrai (1981)

La toxicité aiguë du chlorure de vinyle a été étudiée chez des souris et des rats exposés à la concentration de 1 500 ppm pendant 24 heures. Un lot supplémentaire de souris a été exposé au toxique pendant 12 heures. Au terme de l'exposition, aucune mortalité n'a été enregistrée chez les rats. Chez les souris, des mortalités de 100 % et 80 % ont été observées pour les durées d'exposition respectives de 24 et 12 heures. Pour ces animaux, l'autopsie a révélé un tableau caractéristique des phénomènes de choc. Les animaux survivants au terme de ces expositions ont été sacrifiés deux mois après.

L'autopsie des souris a révélé un tableau congestif du foie et des poumons ainsi qu'une infiltration leucocytaire splénique observée dans les tableaux inflammatoires aigus. Deux mois après l'exposition de 12 heures, il a été observé chez les souris survivantes des figures hépatiques de régénération atypique associées à une augmentation de l'activité des cellules de Kupffer ainsi qu'un cas adénome hépatocellulaire.

Aucune altération morphologique n'a été observée chez les rats exposés pendant 24 heures.

◆ **Clark et al., (1982)**

Cette équipe a travaillé sur les effets cardio-dépresseurs et sur le système nerveux central (SNC) de différents hydrocarbures halogénés insaturés dont le chlorure de vinyle.

Des rats (6/lot) des deux sexes ont été exposés à ces toxiques à différentes concentrations. Ils ont ainsi déterminé la concentration létale 50 % pour une exposition de 15 minutes.

Chez le rat, pour le chlorure de vinyle, cette concentration est  $CL_{50}$  15 min = 180 000 ppm.

#### **4.1.2 Chez le Lapin**

◆ **Prodan (1978)**

Afin d'homogénéiser les données disponibles à leur époque, cette équipe a effectuée une étude de mortalité chez des rongeurs et des lagomorphes, soit 536 souris, 70 rats, 30 cobayes et 20 lapins.

Les lapins exposés pendant 120 minutes à des concentrations de 195 500 à 273 700 ppm de chlorure de vinyle. La concentration létale 50 % obtenue chez cette espèce est de 232 645 ppm.

Dans cette étude, il apparaît que les lapins et les cobayes présentent une sensibilité équivalente au chlorure de vinyle.

Chez les lapins, les symptômes sont identiques à ceux décrits précédemment (§ 4.1.1) mais les phénomènes de convulsions sont plus marqués. Les lapins montrent en plus de la salivation et une respiration profonde. Les animaux survivants aux deux heures d'exposition retrouvent rapidement un apparence normale.

#### **4.1.3 Chez le Chien**

Absence de données de létalité

#### **4.1.4 Chez les Primates non humains**

Absence de données de létalité

## **4.2**

## ETUDE DES EFFETS NON LETAUX

### 4.2.1 Chez les Rongeurs : Rat et Souris

#### ◆ **Patty (1930)**

Ces premiers travaux d'investigation des effets létaux et toxiques du chlorure de vinyle ont été réalisés chez des cobayes (Cf. §4.1.1). Ces animaux ont été exposés à des concentrations comprises entre 5 000 et 400 000 ppm pour des temps d'exposition de 15 secondes à 480 minutes.

Aux concentrations de 100 000 et 250 000 ppm, pour des expositions de 1 à 2 minutes, il a été observé des convulsions tonico-cloniques suivies d'une narcose profonde de 16 à 20 minutes. Cette narcose a pu atteindre 60 minutes pour une concentration de 100 000 ppm en chlorure de vinyle.

Aux concentrations de 50 000 et 25 000 ppm, il a été observé de l'ataxie, de l'instabilité motrice apparaissant au bout de 2 à 5 minutes d'exposition et perdurant jusqu'à 50 à 90 minutes. Cette phase est suivie d'une narcose profonde non convulsive.

Aux concentrations de 10 000 et 5 000 ppm, aucun signe clinique n'a été enregistré quel que soit le temps d'exposition. Une absence de signes d'irritation oculaire ou nasale a également été notée.

#### ◆ **Lester (1963)**

En parallèle d'une étude chez des volontaires sains, cette équipe a réalisé plusieurs expérimentations chez des rats à différentes concentrations de chlorure de vinyle pour des temps d'exposition de deux heures, 15, 19 et 92 jours.

Pour une exposition de deux heures, il a été observé une perte du réflexe cornéen à 100 000 ppm. Les premiers cas de dépression du système nerveux central apparaissent pour une concentration de 150 000 ppm. L'action neuro-dépressive du chlorure de vinyle est proportionnelle à la concentration d'exposition. On peut également souligner qu'une exposition de 5 minutes à la concentration de 150 000 ppm correspond à une dose anesthésique (narcose profonde) pouvant néanmoins être létale (1 rat sur 2 après 42 minutes d'exposition).

L'action anesthésiante est effective pour des concentrations comprises entre 80 000 et 100 000 ppm. A ces concentrations d'exposition, aucun signe pathologique caractéristique n'a été enregistré. Les lésions pulmonaires observées sont identiques à celles induites par un anesthésique volatil irritant. Ces lésions sont de plus réversibles sur une période de 14 jours.

Des modifications physiopathologiques sont observables pour des expositions répétées de 19 jours à 50 000 ppm et 92 jours à 20 000 ppm (hépatomégalie, leucopénie).

Les différentes concentrations testées ont permis de déterminer une concentration sans effets adverses de 10 000 ppm pour une exposition de 5 minutes.

◆ **Jaeger et al., (1974)**

Les effets d'une exposition au chlorure de vinyle sur les activités enzymatiques sériques ont été étudiés. Des rats Holtzman ont été exposés pendant 6 heures aux concentrations de 5 000, 50 000 et 100 000 ppm en chlorure de vinyle. L'exposition a été soit unique, soit répétée pendant 5 jours consécutifs.

Seule l'exposition à 100 000 ppm a entraîné une légère augmentation des activités Alanine- $\alpha$ -kétoglutarate transaminase et Sorbitol déshydrogénase (paramètres de réponse de toxicité hépatique). A cette même concentration, l'examen histologique a révélé une vacuolisation hépatocellulaire centrolobulaire.

Les expositions réitérées à la concentrations de 50 000 ppm n'ont pas entraîné de modifications des activités enzymatiques sériques. Pour l'auteur, il semble donc que l'action cytotoxique hépatique du chlorure de vinyle ne soit pas cumulative lors d'expositions multiples après une primo-exposition.

◆ **Withey (1976)**

Cet auteur a réalisé des études de toxico-cinétique du chlorure de vinyle chez des rats Wistar. Les voies d'exposition ont été l'inhalation et la voie intraveineuse. Par inhalation, les animaux ont été exposés pendant 5 heures aux concentrations de 1 000, 3 000 et 7 000 ppm.

Les cinétiques de distribution et d'élimination du chlorure de vinyle ont montré une relation dose-dépendante : la diminution des coefficients de distribution et d'élimination a été inversement proportionnelle à la concentration d'exposition. Toutefois, il est apparu à la concentration de 7 000 ppm en chlorure de vinyle, un phénomène de plateau de la courbe d'élimination. Ceci suggère donc un phénomène de saturation des voies métaboliques de biotransformation du chlorure de vinyle.

◆ **Hehir et al., (1981)**

Le potentiel cancérigène du chlorure de vinyle a été étudié suite à des expositions uniques ou réitérées d'une heure chez le rat et la souris ICR. Pour les expositions uniques, les concentrations testées ont été de 50, 500, 5 000 et 50 000 ppm et les animaux ont été autopsiés 8 et 18 mois après l'exposition. Des sacrifices ont été réalisés 8, 16 et 24 mois après l'exposition chez les rats.

A ces concentrations, la plupart des animaux n'a pas présenté de signes cliniques. Quelques souris mâles ont présenté une hyperventilation et de l'ataxie à la concentration de 50 000 ppm.

L'examen anatomo-pathologique pulmonaire a révélé la présence de pneumonie et d'adénomes pulmonaires avec une intensité et une fréquence plus marquées chez la souris que le rat. Toutefois, aucune corrélation n'a pu être établie à 5 000 ppm entre la présence de ces lésions et le développement de carcinomes pulmonaires.

De plus, il ne semble pas y avoir de différences de sensibilité entre les mâles et les femelles à la concentration de 500 ppm. Pour des concentrations supérieures, les mâles semblent plus sensibles. Enfin, aucune lésion de la trachée et des voies aériennes supérieures n'a été répertoriée.

Cette étude a montré que le facteur dominant pour le développement d'effets cancérigènes semble être la concentration si l'on compare des expositions uniques et réitérées.

Chez la souris ICR, des adénomes pulmonaires sont observés après une exposition unique aux concentrations de 5 000 ppm (16,8 %) et 50 000 ppm (33,3 %) pendant une heure (vs prévalence

de 10 % chez les témoins). Aucun carcinome pulmonaire n'est observé chez les témoins. Chez les animaux exposés, 1 cas pour 143 est observé à la concentration de 5 000 ppm et 3 cas pour 137 à la concentration de 50 000 ppm.

Chez la souris A/J, en expositions répétées, la concentration critique en chlorure de vinyle est de 500 ppm soit un couple concentration-durée de 5000 ppm-heure. Ce même couple est estimé à 50 000 ppm-heure chez le rat en expositions répétées. La souris présenterait donc une plus grande sensibilité aux effets cancérogènes du chlorure de vinyle que le rat. Il est intéressant de souligner que les souris A/J présentent un taux spontané de tumeurs pulmonaires de 30-40 % en fonction du sexe.

#### ◆ **Clark et al., (1982)**

Cette équipe a travaillé sur les effets cardio-dépresseurs et sur le système nerveux central (SNC) de différents hydrocarbures halogénés insaturés dont le chlorure de vinyle.

Des rats (6/lot) des deux sexes ont été exposés à ces toxiques à différentes concentrations. L'étude des effets sur le système nerveux central a été réalisée pour une durée d'exposition de 10 minutes. Il a été déterminé une concentration EC<sub>50</sub>(CNS) pour laquelle 50 % des animaux présentent des effets nerveux : stimulation (tremblement des membres) ou dépression (ataxie, perte de réflexes).

Pour le chlorure de vinyle, cette concentration EC<sub>50</sub>(CNS) est de 38 000 ppm pour une durée d'exposition de 10 minutes.

### **4.2.2 Chez le Lapin**

#### ◆ **Tatrai (1981)**

Cette équipe a également étudié la toxicité aiguë du chlorure de vinyle chez des lapins exposés à la concentration de 1 500 ppm pendant 24 heures. Au terme de l'exposition, aucun décès n'a été enregistré chez les lapins.

A l'examen histologique, aucune altération morphologique n'a été observée chez les lapins exposés pendant 24 heures.

### **4.2.3 Chez le chien**

#### ◆ **Oster et al., (1947)**

Cette équipe a étudié l'effet anesthésique du chlorure de vinyle chez le chien. Les doses utilisées pour observer ces effets ont été de 70 000 et 100 000 ppm.

Chez le chien, le syndrome anesthésique induit est caractérisé par une incoordination motrice des membres. De plus, à la concentration de 100 000 ppm, tous les animaux exposés ont présenté des troubles cardiaques : tachycardie marquée, arythmies sinusale et/ou ventriculaire, blocs auriculo-ventriculaires.

◆ **Carr et al., (1949)**

Cette équipe a étudié les effets cardiaques de différents hydrocarbures dont le chlorure de vinyle chez le chien. Les durées d'exposition ont été de 10 à 20 minutes pour des concentrations de 150 000 ppm à 900 000 ppm en fonction des composés gazeux envisagés.

Pour le chlorure de vinyle, 3 chiens sur les 7 exposés ont présenté une sensibilisation myocardique. Il est apparu également que les effets myocardiques du chlorure de vinyle sont de fréquence plus faible que ceux induits par son analogue saturé le chlorure d'éthyle.

◆ **Clark et al., (1982)**

Cette équipe a travaillé sur les effets cardio-dépresseurs et sur le système nerveux central (SNC) de différents hydrocarbures halogénés insaturés dont le chlorure de vinyle.

L'étude des effets sur le système cardio-vasculaire a été réalisée pour une durée d'exposition de 5 minutes. Il a été déterminé une concentration EC<sub>50</sub>(CS) pour laquelle 50 % des animaux présentent des effets cardiaques (CS) : tachycardie et fibrillation ventriculaires.

Pour le chlorure de vinyle, cette concentration EC<sub>50</sub>(CS) est de 71 000 ppm pour une durée d'exposition de 5 minutes.

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

◆ **Belej et al., (1974)**

Les effets toxiques cardiaques ont été évalués par cette équipe pour 15 hydrocarbures (dont le chlorure de vinyle) chez le macaque Rhésus. Les singes ont été exposés pendant 5 minutes à différentes concentrations de toxiques (25 000, 50 000, 100 000 et 200 000 ppm).

Pour le chlorure de vinyle, des expositions aux concentrations de 25 000, 50 000 et 100 000 ppm n'ont pas entraîné d'arythmies mais ont induit une dépression myocardique (diminution de la contractibilité).

## 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 :

- ◆ **Mastromatteo** (1960)
- ◆ **Prodan** (1978)

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, 3, et 4 en Annexe (§ 9.) donnent les valeurs obtenues.

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

Pour chaque espèce animale, l'équation probit établie et cette valeur  $n$  sont les suivantes :

- **Souris**                     $Y = 7,3 \ln(\text{concentration}) + 3,04 \ln(\text{temps}) - 99,8$       $n = 7,3/3,04 = 2,4$
- **Rat**                         $Y = 7,39 \ln(\text{concentration}) + 2,42 \ln(\text{temps}) - 99,9$       $n = 7,39/2,42 = 3,05$
- **Cobaye**                     $Y = 4,03 \ln(\text{concentration}) + 1,58 \ln(\text{temps}) - 57,4$       $n = 4,03/1,58 = 2,55$

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), le chlorure de vinyle 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 :

Espèce	Concentration (ppm)	Temps (min)	Effets	Référence
Homme	25 000	3	Vertiges, désorientation spatiale	Schottek (1972)
	5 000	60	Vertiges, désorientation spatiale	
	1 000	60	Asthénie, troubles visuels	
Homme	16 000	5	Vertiges, nausées, troubles visuels et auditifs réversibles	Lester (1963)
	12 000	5	Vertiges, nausées (2/6 sujets)	
	10 000	5	Troubles légers du SNC	
	8 000	5	Sensation de désorientation (1/6 sujets)	
Homme	500	450	Céphalées, sécheresse oculaire (2/7 sujets)	Baretta (1969)
Rat	100 000	360	Signes de toxicité hépatique	Jaeger (1974)
Rat	38 000	10	Troubles nerveux EC <sub>50</sub> (CNS)	Clark (1982)
Chien	71 000	5	Troubles cardiaques EC <sub>50</sub> (CS)	Clark (1982)
Rat	7 000	300	Saturation voies métaboliques d'élimination	Withey (1976)
Souris	1500	720	Adénome hépatocellulaire	Tatrai (1981)
Souris ICR	5 000	60	Effets cancérogènes pulmonaires	Hehir (1981)
Cobaye	150 000	10	Absence de lésions pulmonaires	Patty (1930)
	50 000	30		
	25 000	120		

Rappelons également le caractère cancérogène du chlorure de vinyle en exposition chronique chez l'homme. En effet, cette substance a été classée cancérogène chez l'homme par l'Union Européenne (1996) ; l'IARC (1987) ; l'ATSDR (1987) et l'US EPA (2000) sur la base de l'apparition d'angiosarcomes hépatiques.

## 6. REVUE DES RESULTATS

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

Les études de létalité chez l'animal sont disponibles chez les rongeurs et les lapins avec une sensibilité plus ou moins nette au chlorure de vinyle en fonction des espèces.

Les études d'expositions non-létales disponibles sont pour la plupart des études chroniques de toxicité de la reproduction et de cancérogénicité.

Enfin, les données disponibles chez l'homme et l'animal permettent de constater que les mécanismes d'action toxique de cette substance sont identiques et que les cinétiques de pénétration par voie pulmonaire ne diffèrent pas significativement. Ceci permet donc d'extrapoler aisément les données animales à l'homme.

De plus, il est intéressant de souligner que le chlorure de vinyle est une substance ayant un double impact physiopathogénique. En effet, il se caractérise par des effets sur le système nerveux central ainsi que par des effets cancérigènes.

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

Les tableaux N°2, 3 et 4 donnent pour chaque espèce (rat, souris, cobaye) la CL<sub>50</sub> et la CL<sub>01</sub> et leurs intervalles de confiance pour des durées d'exposition pour 1, 10, 20, 30 et 60 minutes. L'analyse des résultats montre que le cobaye est l'espèce animale la plus sensible. Les valeurs de CL<sub>01</sub> obtenues en fonction du temps pour ces trois espèces animales sont les suivantes :

CL <sub>01</sub> (ppm)			
Temps (minutes)	Rat	Souris	Cobaye
1	493 000	603 000	725 000
10	237 000	235 000	307 000
20	190 000	176 000	237 000
30	167 000	149 000	202 000
60	134 000	112 000	155 000

Ainsi, l'examen de ces résultats pour ces espèces associé aux données disponibles dans la littérature nous permet de retenir les données relatives à la souris pour la détermination des seuils d'effets létaux (meilleure qualité des données). Ces seuils reposent sur les valeurs de CL<sub>01</sub> pour des temps d'exposition de 1, 10, 20, 30 et 60 minutes.

Le choix des données relatives à la souris est étayé par les résultats de l'étude de Mastromatteo (1960) qui montre une absence de mortalité quelle que soit l'espèce animale (rat, souris, cobaye) pour une concentration de 100 000 ppm pendant 30 minutes.

De plus, l'étude de Belej (1974) montre une absence de toxicité chez les primates pour des expositions de 5 minutes à la concentration de 200 000 ppm. Il n'existe donc pas ou peu de différences inter-espèces ce qui justifie l'absence d'application de facteur de sécurité dans l'extrapolation des données de l'animal à l'homme.

Rappelons enfin que l'effet léthal induit par le chlorure de vinyle est caractérisé par un effet narcotique déprimant le système nerveux central responsable d'une anoxie cérébrale .

Les valeurs retenues sont reportées dans le tableau ci-après :

CL <sub>01</sub>		
Temps (minutes)	mg/m <sup>3</sup>	ppm
1	1 561 167	603 000
10	608 415	235 000
20	455 664	176 000
30	385 761	149 000
60	289 968	112 000

D'après l'équation Probit  $Y = 7,3 \ln (\text{concentration}) + 3,04 \ln (\text{temps}) - 99,8$

Il convient de souligner que ces seuils d'effets létaux se situent dans la zone d'inflammabilité haute du chlorure de vinyle comprise entre 4 et 22 % soit 40 000 et 200 000 ppm à l'exception des premières minutes d'exposition.

## 6.3 SEUILS DES EFFETS IRREVERSIBLES

### 6.3.1 Seuils des effets non cancérigènes

L'analyse des effets non cancérogènes décrits dans la littérature permet de constater que l'action toxique principale du chlorure de vinyle est localisée au niveau du système nerveux central et se caractérise par un effet narcotique. Cet effet narcotique induit une dépression du système nerveux central (en altérant les communications cellulaires neuronales) responsable d'une anoxie cérébrale dont le degré d'intensité conditionne ou non la léthalité. Il n'existe pas de moyen d'évaluer, ni de quantifier l'étendue de ces lésions induisant soit des effets irréversibles, soit des effets létaux. De plus, en cas de traitement précoce (oxygénothérapie) lors d'une intoxication au chlorure de vinyle, les individus exposés ne présentent aucune séquelle dans les jours suivants, ni à long terme. L'état actuel des connaissances est donc insuffisant pour permettre de fixer des seuils d'effets irréversibles non cancérogènes.

### 6.3.2 Seuils des effets cancérigènes

Le chlorure de vinyle est classé cancérogène pour des expositions chroniques par différents organismes (catégorie 1 de l'Union Européenne et de l'IARC).

Les experts toxicologues du groupe de consensus se sont donc posé la question de retenir l'effet cancérogène comme effet critique irréversible suite à une exposition unique, de courte durée.

Les données expérimentales concernant la mise en évidence d'un effet cancérigène dans ces conditions d'exposition sont peu nombreuses. Seuls les travaux de Hehir (1981) et ceux de Tatraï (1981) ont été identifiés dans la littérature. Les résultats publiés sont résumés dans le tableau ci-après :

Espèce	Concentration	Durée d'exposition	Type de tumeurs	Références
Souris ICR	5 000 ppm	60 min	Carcinome pulmonaire	Hehir (1981)
Souris	1 500 ppm	720 min	Adénome hépatocellulaire	Tatraï (1981)

Les experts toxicologues du groupe de consensus ont décidé de ne pas retenir ces études car les tumeurs hépatiques et pulmonaires décrites chez l'animal sont des pathologies isolées dont la prévalence correspond au taux spontané de ce type de tumeurs chez les espèces concernées. De plus, elles sont spécifiques à l'animal et n'ont pas été décrites chez l'homme comme conséquence d'une exposition unique au chlorure de vinyle. Seuls des cas d'angiosarcomes hépatiques sont connus lors d'expositions chroniques chez l'homme.

Le groupe s'est également interrogé sur la pertinence d'une extrapolation des valeurs toxicologiques de référence (VTR) établies pour des expositions vie entière à des expositions courtes.

Dans le cadre de l'évaluation des risques sanitaires pour une exposition répétée sur une longue durée à une substance cancérigène sans seuil (génotoxique) la notion d'excès de risque unitaire est retenue (ERU). L'ERU est la probabilité supplémentaire, par rapport à un sujet non exposé, qu'un individu a de développer l'effet s'il est exposé à 1 unité de dose ou de concentration du toxique pendant une vie entière. L'ERU est la pente de la droite qui associe la probabilité d'effets à la dose toxique pour des valeurs faibles de la dose. Il s'agit d'une hypothèse permettant de calculer la probabilité au-delà du domaine des doses réellement expérimentées. Les ERU sont estimées à partir d'études épidémiologiques ou expérimentales chez l'animal.

Pour le chlorure de vinyle, différents organismes ont publié des valeurs toxicologiques de référence pour des expositions chroniques sur une vie entière. En France, la circulaire du Ministère de l'Aménagement du Territoire et de l'Environnement du 2 Août 2001 relative aux installations classées mettant en œuvre le chlorure de vinyle monomère retient celle de la ligne directrice de l'OMS (2000), soit un ERU de  $10^{-6} (\mu\text{g}/\text{m}^3)^{-1}$ .

La concentration d'exposition vie entière correspondant à un excès de risque individuel ERI de  $10^{-5}$ , communément considéré comme limite de risque acceptable est de  $10 \mu\text{g}/\text{m}^3$  (ERI = ERUx(concentration)).

Si l'on fait l'hypothèse d'une relation que le produit de la concentration d'exposition par la durée d'exposition est une constante, on peut extrapoler, pour un même niveau de risque acceptable de  $10^{-5}$ , une concentration correspondant à une exposition d'une ou huit heures à partir de la concentration ( $10^{-6} \mu\text{g}/\text{m}^3$ ) pour une exposition vie entière (613 200 heures).

Les concentrations ainsi obtenues sont répertoriées dans le tableau suivant :

	Durée d'exposition 1 heure		Durée d'exposition 8 heures	
	mg/m <sup>3</sup>	ppm	mg/m <sup>3</sup>	ppm
VTR 10 µg/m <sup>3</sup> ERI de 10 <sup>-5</sup>	6 132	2 360	767	295

Les valeurs ne sont données qu'à titre indicatif car les connaissances sur les mécanismes de déclenchement du cancer sont insuffisantes pour valider cette extrapolation sur plusieurs ordres de grandeur de concentration d'exposition. Les données existantes conduisent plutôt à rejeter cette approche. En effet, les propriétés génotoxiques du chlorure de vinyle sont liées à son métabolite principal (oxyde de chloroéthylène) et non au chlorure de vinyle lui-même. L'action génotoxique de ce métabolite se traduit par la formation d'adduits d'ADN. Ce type de lésions géniques est caractérisé par une probabilité faible de développement de tumeurs.

De plus, l'examen de la toxicocinétique de cette substance montre également que la formation de ce métabolite cancérogène est un phénomène saturable pour des concentrations comprises entre 3 000 et 7 000 ppm (Whitey, 1976).

Compte-tenu des ces éléments, les experts toxicologues du groupe de consensus ont finalement conclu que l'état actuel des connaissances ne permettait pas de fixer des valeurs seuils pour les effets irréversibles cancérogènes liés à une exposition unique.

## 7. CONCLUSION

Les seuils de toxicité aiguë en cas d'émission accidentelle de chlorure de vinyle ont été déterminés par le groupe de consensus.

Les valeurs obtenues pour des durées d'exposition de 1, 10, 20, 30 et 60 minutes sont répertoriées dans les tableaux ci-après.

### ◆ Seuils d'effets létaux

TEMPS (min)	CL <sub>1%</sub> (ppm)
1	603 000
10	235 000
20	176 000
30	149 000
60	112 000

Il convient de souligner que ces seuils d'effets létaux se situent dans la zone d'inflammabilité haute du chlorure de vinyle comprise entre 4 et 22 % (v/v) soit 40 000 et 200 000 ppm à l'exception des premières minutes d'exposition

### ◆ Seuils d'effets irréversibles

L'analyse des effets non cancérogènes décrits dans la littérature permet de constater que l'action toxique principale du chlorure de vinyle est localisée au niveau du système nerveux central et se caractérise par un effet narcotique. Cet effet narcotique induit une dépression du système nerveux central responsable d'une anoxie cérébrale dont le degré d'intensité conditionne ou non la létalité. Il n'existe pas de moyen d'évaluer, ni de quantifier l'étendue des lésions induisant soit des effets irréversibles, soit des effets létaux. **L'état actuel des connaissances est donc insuffisant pour permettre de fixer des seuils d'effets irréversibles non cancérogènes.**

De plus, le chlorure de vinyle est un cancérogène avéré chez l'homme pour des expositions répétées et de longues durées. Il est classé comme tel par l'Union Européenne (catégorie 1).

Deux études chez l'animal (souris) de courtes durées (1 et 12 heures) ont montré l'apparition de tumeurs hépatiques et pulmonaires (Hehir, 1981; Tatrai, 1981). Or, ces tumeurs décrites chez l'animal sont des cas rares et dont la prévalence est en adéquation avec le taux spontané de ce type de tumeurs chez les espèces concernées. Enfin, ces tumeurs sont spécifiques de l'animal pour le chlorure de vinyle. De ce fait, les experts toxicologues du groupe de consensus ne retiennent pas le développement de ces tumeurs comme effet critique pour les effets irréversibles cancérogènes en cas d'exposition unique.

Enfin, l'extrapolation des valeurs toxicologiques de référence pour des expositions vie entière à une exposition unique génère des valeurs indicatives, non validées par les connaissances actuelles sur les mécanismes de déclenchement de cancers. Compte-tenu de ces éléments, **les experts toxicologues du groupe de consensus ont finalement conclu que l'état actuel des**

**connaissances ne permettait pas de fixer des valeurs seuils pour les effets irréversibles cancérogènes liés à une exposition unique.**

## 8. REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

---

1. **ATSDR** (1997) - Toxicological profile for vinyl chloride. Agency for Toxic Substances and Disease Registry, Atlanta, GA: U.S department of Health and Human Services, Public Health Services. <http://www.atsdr.cdc.gov/toxpro2.html>.
2. **Baretta E.D., Stewart R.D. and Mutchler J.E.** (1969) - Monitoring exposures to vinyl chloride vapor: breath analysis and continuous air sampling. *Am Ind Hyg Assoc J*, **30**, 6, 537-544.
3. **Becker R., Nikolova T., Wolff I., Lovell D., Huttner E. and Foth H.** (2001) - Frequency of HPRT mutants in humans exposed to vinyl chloride via an environmental accident. *Mutat Res*, ;**494**, 1-2, 87-96.
4. **Belej M.A., Smith D.G. and Aviado D.M.** (1974) - Toxicity of aerosol propellants in the respiratory and circulatory systems. IV. Cardiotoxicity in the monkey. *Toxicology*, **2**, 4, 381-395.
5. **Carr J., Burgissson R.M., Vitcha J.F. and Krantz J.C.** (1949) - Anesthesia - XXXIV - Chemical constitution of hydrocarbons and cardiac automaticity. *J Pharmacol.*, 1-3.
6. **CCOHS** (1988) - Canadian Centre for Occupational Health and Safety: Chemical hazard summary on vinyl chloride. Hamilton, vol 44.
7. **CE** (1996) - Technical Guidance Document (TGD) in support of commission directive 93/67/EEC on risk assessment for new notified substances and commission regulation (EC) N° 1488/94 on risk assessment for existing substances.
8. **Clark D.G. and Tinston D.J.** (1982) - Acute inhalation toxicity of some halogenated and non-halogenated hydrocarbons. *Hum Toxicol*, **1**, 3, 239-247.
9. **Danziger H.** (1960) - Accidental poisoning by vinyl chloride; Report of two cases. *Can Med Assoc J*, **82**, 828.
10. **Grant W.M.** (1974) - Toxicology of the Eye, Charles C Thomas , Springfield IL.2<sup>nd</sup> Ed.
11. **Green Book TNO** (1992) - Methods for the determination of possible damage, TNO, vol CPR 16E.
12. **Habrad A.** (1977) La pathologie professionnelle liée aux opérations de synthèse et de polymérisation du chlorure de vinyle. *Université Claude Bernard*.
13. **Hehir R.M., McNamara B.P., McLaughlin J., Jr., Willigan D.A., Bierbower G. and Hardisty J.F.** (1981) - Cancer induction following single and multiple exposures to a constant amount of vinyl chloride monomer. *Environ Health Perspect*, **41**, 63-72.
14. **Hori M., Kobayashi Y. and Ota Y.** (1972) - Vinyl chloride monomer qdor concentration. *Plastic Industry News*, **18**, 164-168.
15. **IARC** (1987) - Overall evaluations of carcinogenicity: an updating of IARC monographs. IARC Monographs on the evaluation of the carcinogenic risks of chemical to humans. Lyon, vol 1 to 42, pp. 373-376.<http://www.inchem.org/documents/iarc/iarc/iarc740.htm>.
16. **INRS** (2000) - Fiche toxicologique n° 184 - Chloroéthylène. Institut National de Recherche et de Sécurité. [http://www.inrs.fr/index\\_fla.html](http://www.inrs.fr/index_fla.html).

17. **Jaeger R.J., Reynolds E.S., Conolly R.B., Moslen M.T., Szabo S. and Murphy S.D.** (1974) - Acute hepatic injury by vinyl chloride in rats pretreated with phenobarbital. *Nature*, **252**, 5485, 724-726.
18. **Krajewski J., Dobecki M. and Gromiec J.** (1980) - Retention of vinyl chloride in the human lung. *Br J Ind Med*, **37**, 4, 373-374.
19. **Lester D., Greenberg L.A. and Adams R.** (1963) - Effects of single repeated exposures of humans and rats to vinyl chloride. *Ind Hyg J*, **may-june**, 265-275.
20. **Lilis R., Anderson H., Nicholson W.J., Daum S., Fischbein A.S. and Selikoff I.J.** (1974) - Prevalence of disease among vinyl chloride and polyvinyl chloride workers. *Ann N Y Acad Sci*, 22-41..
21. **Mastromatteo E., Fisher A.M., Christee H. and Danziger H.** (1960) - Acute inhalation toxicity of vinyl chloride to laboratory animals. *Am Ind Hyg Assoc*, **21**, 5, 394-398.
22. **Nicholson W.J., Hammond E.C., Seidman H. and Selikoff I.J.** (1974) - Mortality experience of a cohort of vinyl chloride-polyvinyl chloride workers. *Ann N Y Acad Sci*, 225-230..
23. **OMS** (2000) - Air Quality Guidelines for Europe. World Health Organization. Copenhagen. 2<sup>nd</sup> Ed.
24. **Oster R.H., Carr C.J. and Krantz J.C.** (1947) - Anesthesia XXVII narcosis with vinyl chloride. *Anesthesiology*, **8**, 359-361.
25. **Patty F.A., Yant W.P. and Waite C.P.** (1930) - Acute response of guinea pigs to vapors some new commercial organic compounds - V. Vinyl chloride. *Public Health Rep*, **45**, 1963-1971.
26. **Prodan L., Suciú I., Píslaru V., Ilea E. and Pascu L.** (1975) - Experimental acute toxicity of vinyl chloride (monochloroethylene). *Ann Acad Sci*, **246**, 154-158.
27. **Schottek W.** (1969) - Zur toxikologie des vinylchlorids. *Chemische Technik*, **21**, 708-711.
28. **Schottek W.** (1972) - La toxicologie du chlorure de vinyle. INRS. TR/417/ALL. 1.619.7.
29. **Suciú I., Prodan L., Ilea E., Paduraru A. and Pascu L.** (1975) - Clinical manifestations in vinyl chloride poisoning. *Ann N Y Acad Sci*, **246**, 53-69.
30. **Tatrai E. and Ungvary G.** (1981) - The acute hepatotoxicity of inhaled vinyl chloride. *Acta Morphologica Acad Sci Hung*, **29**, (2-3), 221-226.
31. **US EPA (IRIS)** (2000) - Vinyl Chloride. U.S. Environmental Protection Agency - Integrated Risk Information System - Carcinogenicity Assessment for lifetime exposure. <http://www.epa.gov/ngispgm3/iris/subst/>.
32. **Withey J.R.** (1976) - Pharmacodynamics and uptake of vinyl chloride monomer administered by various routes to rats. *J Toxicol Environ Health*, **1**, 3, 381-394.

## 9. ANNEXES

**Tableau 1** : principales données expérimentales sur la mortalité induite par le chlorure de vinyle.

Etudes	Espèces	Durée d'exposition (min)	Concentration (ppm)	Nombre de décès	Nombre d'animaux par lot	Valeur
MASTRO-MATTEO (1960)	Rat	30	100 000	0	5	2
			200 000	0	5	
			300 000	5	5	
PRODAN (1978)	Rat	60	146 625	5	30	1
			156 400	5	10	
			166 175	6	10	
			195 500	6	10	
			205 275	10	10	
		120	146 625	7	30	
			156 400	8	10	
			166 175	9	10	
			195 500	9	10	
		<b>CL<sub>50</sub> 120 min = 146 625 ppm</b>				
TATRAI (1980)	Rat	1 440	1 500	0	20	1

**Tableau 1 (suite) : principales données expérimentales sur la mortalité induite par le chlorure de vinyle**

Études	Espèces	Durée d'exposition (min)	Concentration (ppm)	Nombre de décès	Nombre d'animaux par lot	Valeur
MASTRO-MATTEO (1960)	Souris	30	100 000	0	5	2
			200 000	1	5	
			300 000	5	5	
		25	100 000	0	5	
			200 000	1	5	
		20	200 000	0	5	
			300 000	5	5	
		5	200 000	0	5	
300 000	0		5			
PRODAN (1978)	Souris	60 (sans ventilation)	41 935	13	20	1
			45 454	35	40	
			46 431	30	30	
			50 341	20	20	
		60 (avec ventilation)	87 975	0	40	
			97 750	0	40	
			107 525	11	76	
			112 413	30	90	
			117 300	18	39	
			127 075	10	20	
			136 850	7	20	
			141 738	10	20	
			146 625	46	61	
		195 500	20	40		
		120 (avec ventilation)	87 975	0	40	
			97 750	0	40	
			107 525	15	76	
			112 413	37	90	
			117 300	21	39	
			127 075	13	20	
			136 850	18	20	
			141 738	19	20	
			146 625	61	61	
195 500	40	40				
<b>CL<sub>50</sub> 120 min = 114 856 ppm (avec ventilation)</b>						

**Tableau 1 (suite) : principales données expérimentales sur la mortalité induite par le chlorure de vinyle**

Études	Espèces	Durée d'exposition (min)	Concentration (ppm)	Nombre de décès	Nombre d'animaux par lot	Valeur
PATTY (1930)	Cobaye	0,25	400 000	0	18	2
		2	100 000	0	18	
		10	400 000	18	18	
		15	200 000	0	18	
		20	400 000	18	18	
			250 000	18	18	
		30	50 000	0	18	
		60	150 000	18	18	
			100 000	0	18	
			50 000	0	18	
		90	25 000	0	18	
		120	100 000	15	18	
			25 000	0	18	
		180	50 000	15	18	
		240	25 000	0	18	
		360	50 000	18	18	
100 000	18		18			
480	25 000	4	18			
MASTRO-MATTEO (1960)	Cobaye	30	100 000	0	5	2
			200 000	0	5	
			300 000	1	5	
			400 000	2	5	
		15	300 000	0	5	
		5	300 000	0	5	
PRODAN (1978)	Cobaye	60	195 500	0	4	1
			224 825	0	6	
			234 600	7	12	
			254 150	2	4	
			273 700	4	4	
		120	195 500	0	4	
			224 825	1	6	
			234 600	9	12	
			254 150	3	4	
<b>CL<sub>50</sub> 120 min = 232 645 ppm</b>						

**Tableau 1 (suite) : principales données expérimentales sur la mortalité induite par le chlorure de vinyle**

<b>Études</b>	<b>Espèces</b>	<b>Durée d'exposition (min)</b>	<b>Concentration (ppm)</b>	<b>Nombre de décès</b>	<b>Nombre d'animaux par lot</b>	<b>Valeur</b>
PRODAN (1978)	Lapin	60	195 500	0	4	1
			224 825	1	4	
			234 600	2	4	
			244 375	2	4	
			273 700	4	4	
		120	195 500	0	4	
			224 825	1	4	
			234 600	2	4	
			244 375	3	4	
		<b>CL<sub>50</sub> 120 min = 232 645 ppm</b>				

**Tableaux 2,3 et 4** : Seuils des effets létaux déterminés pour le chlorure de vinyle.

**Tableau 2** : Résultats pour les **Souris**

Temps	CL1% [IC95]	CL50% [IC95]
<b>1</b>	6.03.10 <sup>+05</sup> [4.74.10 <sup>+05</sup> ;8.53.10 <sup>+05</sup> ]	8.38.10 <sup>+05</sup> [6.53.10 <sup>+05</sup> ;1.19.10 <sup>+06</sup> ]
<b>10</b>	2.35.10 <sup>+05</sup> [2.07.10 <sup>+05</sup> ;2.79.10 <sup>+05</sup> ]	3.26.10 <sup>+05</sup> [2.86.10 <sup>+05</sup> ;3.91.10 <sup>+05</sup> ]
<b>20</b>	1.76.10 <sup>+05</sup> [1.61.10 <sup>+05</sup> ;2.00.10 <sup>+05</sup> ]	2.45.10 <sup>+05</sup> [2.23.10 <sup>+05</sup> ;2.79.10 <sup>+05</sup> ]
<b>30</b>	1.49.10 <sup>+05</sup> [1.39.10 <sup>+05</sup> ;1.64.10 <sup>+05</sup> ]	2.07.10 <sup>+05</sup> [1.93.10 <sup>+05</sup> ;2.30.10 <sup>+05</sup> ]
<b>60</b>	1.12.10 <sup>+05</sup> [1.08.10 <sup>+05</sup> ;1.18.10 <sup>+05</sup> ]	1.56.10 <sup>+05</sup> [1.50.10 <sup>+05</sup> ;1.64.10 <sup>+05</sup> ]

Unités: temps en minutes, CL en ppm

Equation probit :  $P = \Phi (7.3 \times \ln(\text{concentration}) + 3.04 \times \ln(\text{temps}) - 99.8)$

**Tableau 3** : Résultats pour les **Rats**

Temps	CL1% [IC95]	CL50% [IC95]
1	4.93.10 <sup>+05</sup> [2.59.10 <sup>+05</sup> ;8.92.10 <sup>+05</sup> ]	7.08.10 <sup>+05</sup> [3.75.10 <sup>+05</sup> ;1.31.10 <sup>+06</sup> ]
10	2.37.10 <sup>+05</sup> [1.68.10 <sup>+05</sup> ;3.17.10 <sup>+05</sup> ]	3.39.10 <sup>+05</sup> [2.44.10 <sup>+05</sup> ;4.66.10 <sup>+05</sup> ]
20	1.90.10 <sup>+05</sup> [1.47.10 <sup>+05</sup> ;2.34.10 <sup>+05</sup> ]	2.72.10 <sup>+05</sup> [2.15.10 <sup>+05</sup> ;3.41.10 <sup>+05</sup> ]
30	1.67.10 <sup>+05</sup> [1.35.10 <sup>+05</sup> ;1.96.10 <sup>+05</sup> ]	2.39.10 <sup>+05</sup> [1.99.10 <sup>+05</sup> ;2.85.10 <sup>+05</sup> ]
60	1.34.10 <sup>+05</sup> [1.14.10 <sup>+05</sup> ;1.47.10 <sup>+05</sup> ]	1.92.10 <sup>+05</sup> [1.74.10 <sup>+05</sup> ;2.10.10 <sup>+05</sup> ]

Unités: temps en minutes, CL en ppm

Equation probit :  $P = \Phi (7.39 \times \ln(\text{concentration}) + 2.42 \times \ln(\text{temps}) - 99.9)$

**Tableau 4** : Résultats pour les **Cobayes**

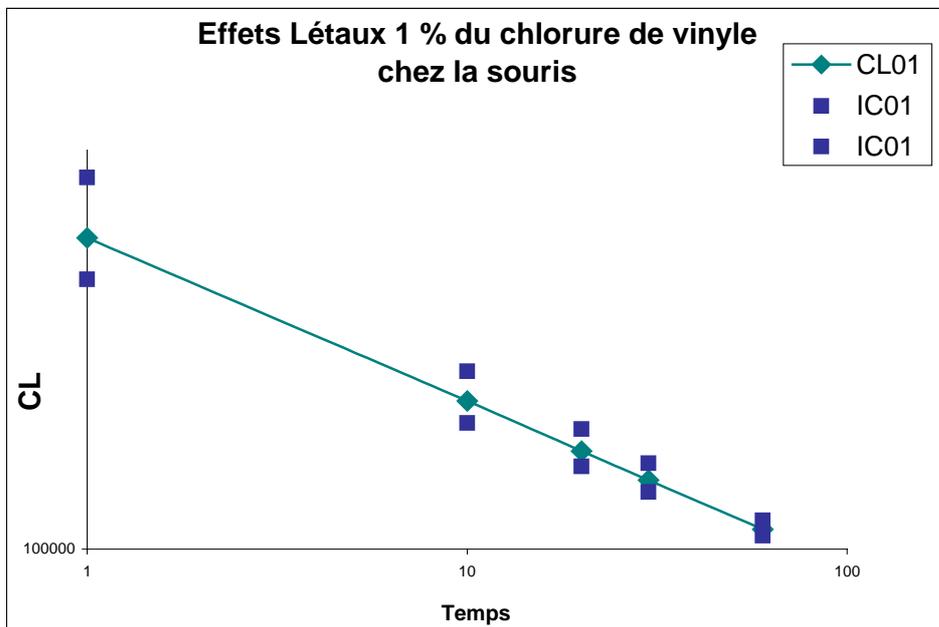
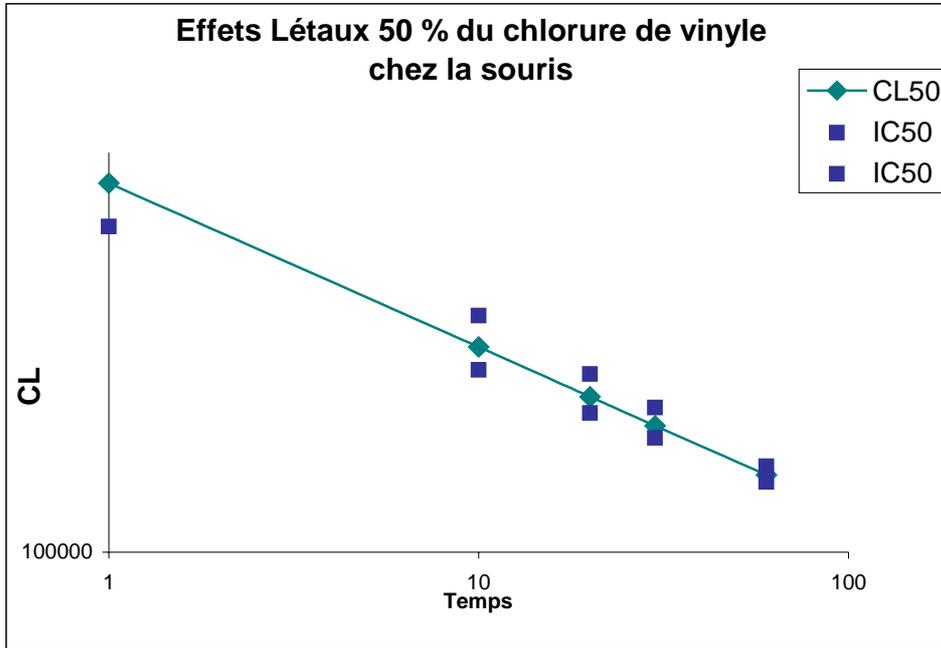
Temps	CL1% [IC95]	CL50% [IC95]
1	7.25.10 <sup>+05</sup> [4.17.10 <sup>+05</sup> ;2.97.10 <sup>+06</sup> ]	1.40.10 <sup>+06</sup> [7.44.10 <sup>+05</sup> ;2.05.10 <sup>+07</sup> ]
10	3.07.10 <sup>+05</sup> [1.95.10 <sup>+05</sup> ;4.26.10 <sup>+05</sup> ]	5.96.10 <sup>+05</sup> [4.32.10 <sup>+05</sup> ;2.29.10 <sup>+06</sup> ]
20	2.37.10 <sup>+05</sup> [1.3.10 <sup>+05</sup> ;2.79.10 <sup>+05</sup> ]	4.59.10 <sup>+05</sup> [3.64.10 <sup>+05</sup> ;1.19.10 <sup>+06</sup> ]
30	2.02.10 <sup>+05</sup> [9.95.10 <sup>+04</sup> ;2.39.10 <sup>+05</sup> ]	3.95.10 <sup>+05</sup> [3.29.10 <sup>+05</sup> ;8.27.10 <sup>+05</sup> ]
60	1.55.10 <sup>+05</sup> [5.68.10 <sup>+04</sup> ;1.95.10 <sup>+05</sup> ]	3.05.10 <sup>+05</sup> [2.70.10 <sup>+05</sup> ;4.38.10 <sup>+05</sup> ]

Unités: temps en minutes, CL en ppm

Equation probit :  $P = \Phi (4.03 \times \ln(\text{concentration}) + 1.58 \times \ln(\text{temps}) - 57.4)$

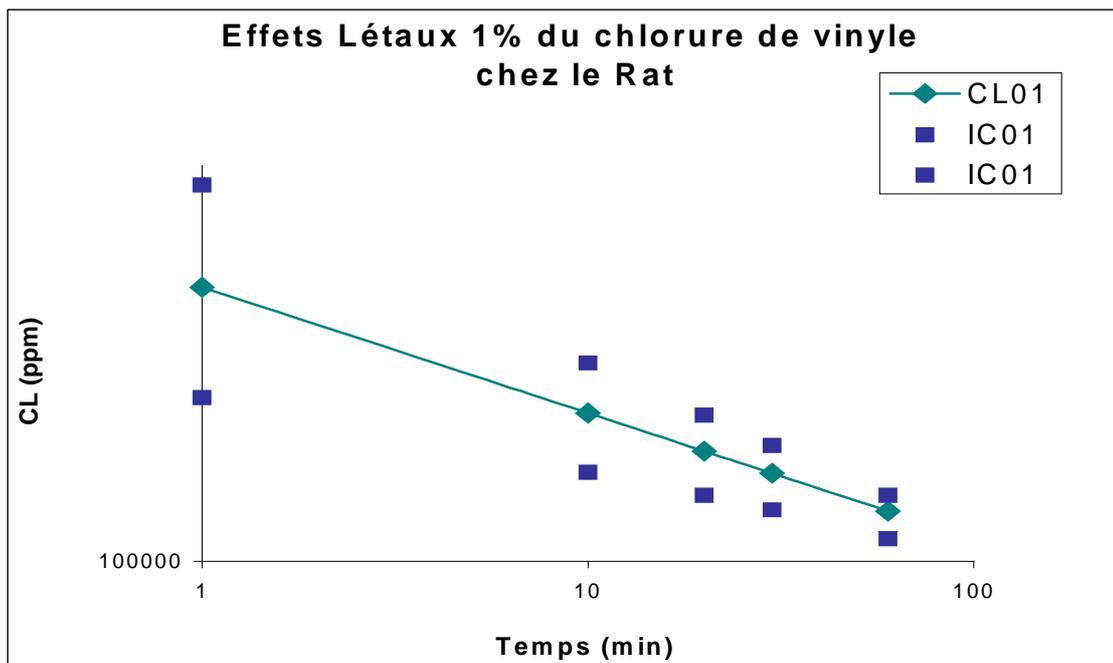
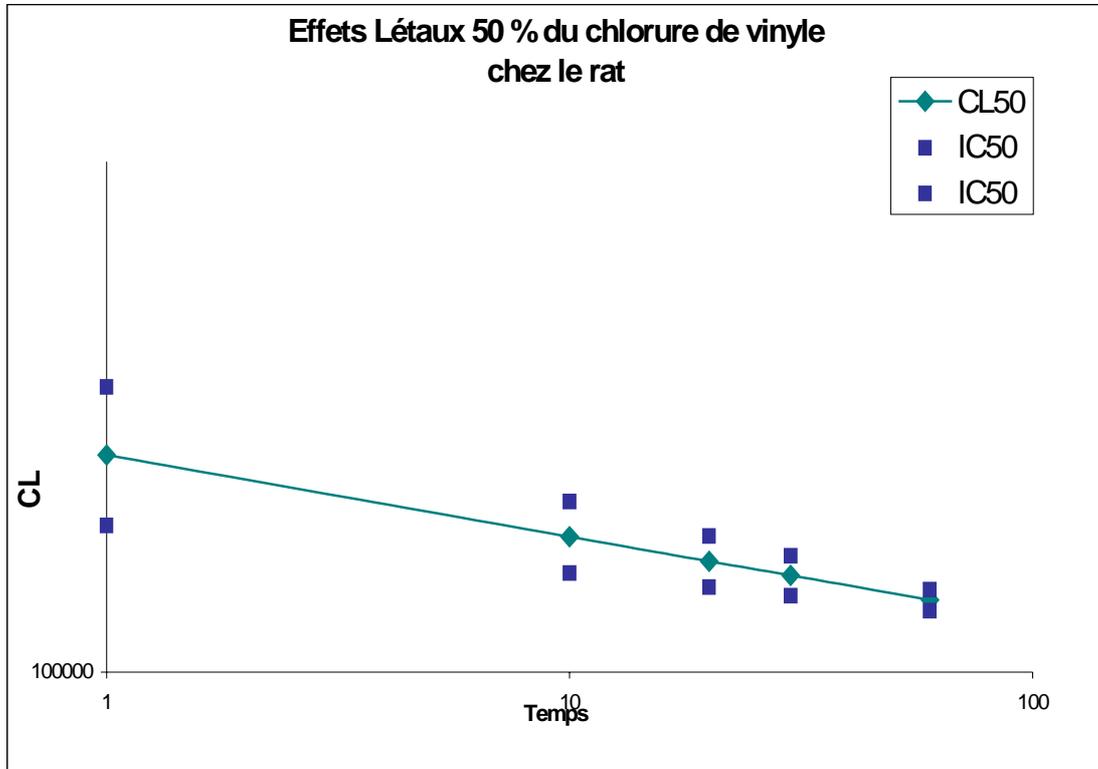
## Graphes : Seuils des effets létaux déterminés pour le Chlorure de Vinyle

### Effets Létaux chez la SOURIS



## Graphes : Seuils des effets létaux déterminés pour le Chlorure de Vinyle

### Effets Létaux chez le RAT



## Graphes : Seuils des effets létaux déterminés pour le Chlorure de Vinyle

### Effets Létaux chez le COBAYE

