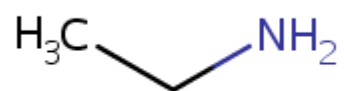


**Seuils de Toxicité aiguë**

**ETHYLAMINE**

**N° CAS : 75-04-7**



## **PRÉAMBULE**

L'historique des versions est présenté dans le tableau ci-après.

<b>Libellé</b>	<b>Date</b>
Date de la revue bibliographique	12 juillet 2018
Soumission de la version projet aux experts par voie électronique	12 juillet 2018
Examen(s) par les experts	30 juin 2020 – 18 janvier 2020
Soumission de la version finale aux experts par voie électronique	16 juillet 2020
Rapport amendé et finalisé	8 septembre 2020

## TABLE DES MATIERES

<b>RESUME.....</b>	<b>4</b>
<b>1. INTRODUCTION .....</b>	<b>7</b>
<b>2. VALEURS OFFICIELLES EXISTANTES .....</b>	<b>9</b>
<b>3. DONNEES DE TOXICITE CHEZ L’HOMME .....</b>	<b>11</b>
3.1 Données épidémiocliniques .....	11
3.2 Données expérimentales chez les Volontaires Sains .....	11
<b>4. DONNEES DE TOXICITE CHEZ L’ANIMAL .....</b>	<b>12</b>
4.1 Étude des effets létaux .....	12
4.2 Étude des effets non létaux .....	16
<b>5. ANALYSE DES DONNEES DE TOXICITE .....</b>	<b>17</b>
5.1 Analyse des données de mortalité .....	17
5.2 Analyse des effets non létaux.....	19
<b>6. REVUE DES RESULTATS .....</b>	<b>20</b>
6.1 Extrapolation des données expérimentales de l'animal à l'homme .....	20
6.2 Seuils d'effets létaux chez l'homme .....	20
6.3 Seuils des effets irréversibles .....	21
6.4 Seuils des effets réversibles .....	22
6.5 Seuil de perception .....	23
<b>7. CONCLUSION .....</b>	<b>24</b>
<b>8. REFERENCES .....</b>	<b>26</b>
<b>ANNEXES .....</b>	<b>27</b>

## **RESUME**

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

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

Dans ce contexte, le groupe d'experts propose des **seuils des effets létaux significatifs (SELS)**, des **seuils des premiers effets létaux (SPEL)**, des **seuils des effets irréversibles (SEI)** et des **seuils des effets réversibles (SER)** et **un seuil de perception (SP)** pour l'éthylamine.

Ceci est l'objet du présent rapport proposé par Arkema France et validé par le groupe d'experts toxicologues du Ministère en charge de l'environnement qui, compte tenu des connaissances, a défini les seuils suivants :

### ◆ **Seuils d'effets létaux**

<b>TEMPS (min)</b>	<b>SELS (SEL 5%)</b>	
	<b>ppm</b>	<b>mg/m<sup>3</sup></b>
1	40204*	73975*
10	9614	17689
20	6249	11499
30	4858	8938
60	3158	5810
120	2053	3777
240	1334	2455
480	867	1596

\* valeur au-dessus de la Limite inférieure d'explosivité (35000 ppm)

TEMPS (min)	SPEL (SEL 1%)	
	ppm	mg/m <sup>3</sup>
1	33037	60788
10	7900	14536
20	5135	9449
30	3992	7345
60	2595	4774
120	1687	3104
240	1096	2017
480	713	1311

◆ **Seuils d'effets irréversibles**

TEMPS (min)	SEI	
	ppm	mg/m <sup>3</sup>
1	5344	9834
10	2481	4564
20	1969	3623
30	1720	3165
60	1365	2512
120	1084	1994
240	860	1582
480	430	791

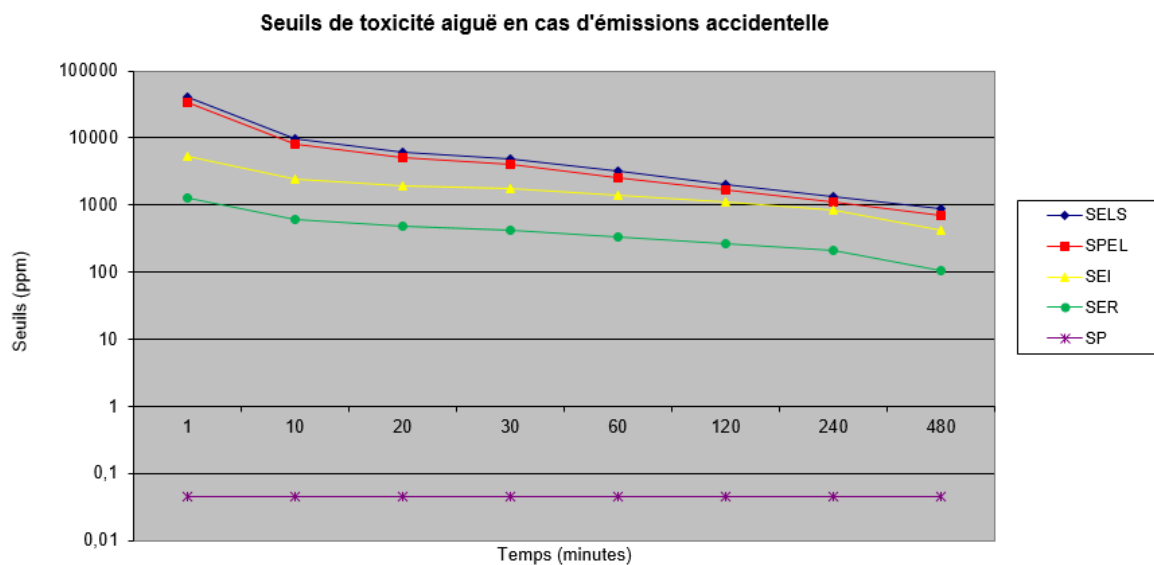
◆ **Seuils d'effets réversibles**

TEMPS (min)	SER	
	ppm	mg/m <sup>3</sup>
1	1295	2382
10	601	1106
20	477	878
30	417	767
60	331	609
120	262	483
240	208	383
480	104	192

◆ **Seuil de perception**

À la pression atmosphérique et pour des températures supérieures à 16,6 °C, l'éthylamine se présente sous la forme d'un gaz incolore de forte odeur ammoniacale (INRS 2013). Le seuil olfactif de l'éthylamine est de 0,046 ppm (AEGE 2008).

**Graphique récapitulatif des seuils de toxicité aiguë de l'éthylamine**



## 1. INTRODUCTION

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

Les définitions des seuils de toxicité ont été actées 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.

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, les seuils des premiers effets létaux, les seuils des effets irréversibles, les seuils des effets réversibles et le seuil de perception :

- ✓ 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 proposés par les experts toxicologues d'Arkema France et validés par le groupe d'experts toxicologues du Ministère en charge de l'environnement 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, révisée en décembre 2007 et consultable sur le site Internet de l'INERIS ([www.ineris.fr](http://www.ineris.fr)).

Les principales caractéristiques physico-chimiques de l'éthylamine sont rassemblées dans le tableau ci-dessous :

Paramètre	Valeur/description	Référence
Nom chimique	Ethylamine	
Synonymes	Aminoéthane Monoéthylamine Ethanamine	INRS (2013)
Numéro CAS	75-04-7	
Numéro EINECS	200-834-7	
Formule chimique	C <sub>2</sub> H <sub>7</sub> N	
État physique (température ambiante)	gaz	ECHA
Concentration de vapeur saturante à 20 °C <sup>1</sup>	1831 g/m <sup>3</sup>	Calculée
Poids moléculaire	45,08	Calculé
Température d'ébullition (à 1013 hPa)	16,6 °C	ECHA
Température de fusion	[-83,8 ; -79] °C	ECHA
Pression de vapeur (à 20°C)	99 000 Pa	ECHA
Densité vapeur (air=1)	0,6828	INRS (2013)
Solubilité (eau) à 20 °C	miscible	ECHA
Limites d'explosivité (en volume % dans l'air)	Limite inférieure : 3,5 % Limite supérieure : 14 %	INRS (2013)
Conversion	1 mg/m <sup>3</sup> = 1,84 ppm 1 ppm = 0,542 mg/m <sup>3</sup>	Calculée

L'éthylamine est utilisée comme intermédiaire en synthèse organique pour la fabrication d'agents tensio-actifs, de produits phytosanitaires ou pharmaceutiques, de colorants, d'accélérateurs de vulcanisation ou de plastifiants. Il peut aussi être utilisé comme solvant extractif, notamment pour

<sup>1</sup> Calcul 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) en Pa

MM (masse molaire) en g/mol

R (constante des gaz parfaits) = 8,314 J. mol<sup>-1</sup>.K<sup>-1</sup>

T (température) en °K



le raffinage d'huiles minérales ou végétales, comme agent de réticulation pour résines synthétiques (résines époxydiques) ou stabilisant de latex.

## **2. VALEURS OFFICIELLES EXISTANTES**

Il n'existe pas en France de valeur officielle publiée de seuils d'effets létaux et irréversibles pour l'éthylamine.

Aux USA, le comité NAC/AEGL (National Advisory Committee for Acute Exposure Guideline Levels) a été créé pour élaborer des valeurs AEGL pour des produits chimiques hautement toxiques. Les définitions de ces valeurs A.E.G.L.s sont :

- ✓ **A.E.G.L 1:** concentration d'une substance chimique dans l'air (exprimée en ppm ou mg/m<sup>3</sup>) 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 asymptotique. Ces effets sont transitoires, non-invalidants et réversibles après cessation de l'exposition.
- ✓ **A.E.G.L 2:** concentration d'une substance chimique dans l'air (exprimée en ppm ou mg/m<sup>3</sup>) au-dessus de laquelle des effets irréversibles, des effets nocifs sévères ou des effets délétères pourraient être observés au sein de la population générale, individus sensibles inclus.
- ✓ **A.E.G.L 3:** concentration d'une substance chimique dans l'air (exprimée en ppm ou mg/m<sup>3</sup>) au-dessus de laquelle des effets potentiellement mortels ou des décès pourraient survenir au sein de la population générale, individus sensibles inclus.

Les valeurs A.E.G.L.s provisoires (2008) pour l'éthylamine sont les suivantes :

<b>Durée (min)</b>	<b>10</b>	<b>30</b>	<b>60</b>	<b>240</b>	<b>480</b>
A.E.G.L.-1 (ppm)	7,5	7,5	7,5	7,5	7,5
A.E.G.L.-2 (ppm)	150	76	49	22	14
A.E.G.L.-3 (ppm)	810	420	270	120	76

**Liste des classifications de l'éthylamine d'après le RÈGLEMENT (CE) No 1272/2008\* :**

- Classements harmonisés (index n° 612-002-00-4)

Flam. Gas 1 (H220): Gaz extrêmement inflammable

Eye irrit.2 (H319): Provoque une sévère irritation des yeux

STOT SE 3 (H335): Peut irriter les voies respiratoires

- Classements volontaires pour l'éthylamine sous forme de gaz

Liquefied gas (H280): Contient un gaz sous pression; peut exploser sous l'effet de la chaleur

Flam. Gas 1 (H220) : Gaz extrêmement inflammable

Eye irrit.2 (H319): Provoque une sévère irritation des yeux

STOT SE 3 (H335): Peut irriter les voies respiratoires

Acute tox 4 – inhalation (H332): Nocif par inhalation

- Classements volontaires pour l'éthylamine sous forme aqueuse

Flam. Liquid 2 (H225): Liquide et vapeurs très inflammables

Acute tox 4 – oral (H302): Nocif en cas d'ingestion

Acute tox 4 – inhalation (H332): Nocif par inhalation

Acute tox 3 – dermal (H311): Toxique par contact cutané

Skin Corr. 1A (H314): Provoque des brûlures de la peau et des lésions oculaires graves

Eye Dam 1 (H318): Provoque des lésions oculaires graves

\* Au 21 février 2020

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

Il n'existe pas de données de toxicité aiguë létale par inhalation chez l'homme.

L'éthylamine est un gaz irritant pour les yeux et les voies respiratoires de l'homme. Des troubles de la vision ont été mis en évidence (« halo bleuté » consécutif à un œdème de la cornée) (AEGL 2008).

#### **3.1 DONNEES EPIDEMIOCLINIQUES**

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

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

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

#### **4. DONNEES DE TOXICITE CHEZ L'ANIMAL**

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 (Klimisch 1997, Annexe 3).

##### **4.1 ÉTUDE DES EFFETS LETAUX**

La plupart des études de détermination de la toxicité aiguë par inhalation sont effectuées sur rongeurs. Les espèces généralement utilisées sont le rat et la souris.

###### **4.1.1 CHEZ LES RONGEURS : RAT, SOURIS ET COBAYES**

- **IRDC (1993). Cotation 2** (Étude suivant la ligne directrice OCDE 403, non-BPL, suffisamment renseignée, fiche TSCATS en annexe 4) :

- ✓ **Espèce étudiée** : CrI :CD rats

- ✓ **Conditions expérimentales** : Les animaux ont été exposés corps entier à l'éthylamine sans contrôle analytique de la concentration. Lorsque qu'une concentration induisait environ 50% de mortalité, l'essai était répété pour la même concentration.

- ✓ **Concentrations d'exposition en fonction des temps d'exposition** :

- 6 minutes : 14000 - 24800 ppm

- 20 minutes : 8220 – 12900 ppm

- 60 minutes : 4100 – 7050 ppm

- ✓ **Durée d'observation**: 14 jours

- ✓ **Conditions d'encagement** : 1 par cage

- ✓ **Nombre d'animaux par concentration** : 5 mâles et 5 femelles

- ✓ **Résultats**: Une relation dose/réponse (mortalité) est clairement observée pour les expositions de 20 et 60 minutes. Les résultats de mortalité obtenus pour les expositions de 6 minutes sont assez variables. D'après le rapport d'étude, ces variations pourraient être dues à la condensation de la substance sur les parois des équipements d'exposition et analytiques.

Les expérimentateurs ont donc décidé de tester deux nouvelles concentrations en réchauffant les parois pour diminuer la condensation (14 000 ppm, 24800 ppm).

Les résultats sont présentés dans le tableau ci-dessous :

Durée d'exposition (min)	Concentration (ppm)	Mortalité	CL50 (ppm)	Examens post-mortem		Signes cliniques et variations du poids corporel
				Opacité cornéenne	congestion pulmonaire	
6	14 000	1/10	22 200	10/10	0/10	Difficultés respiratoires ; râles ; halètements ; faibles gains de poids pendant la 1 <sup>ère</sup> semaine
	14 700	0/10		10/10	0/10	
	15 700	1/10		8/10	1/10	
	16 500	0/10		10/10	0/10	
	17 800	7/10		10/10	7/10	
	19 900	1/10		10/10	1/10	
	22 800	6/10		10/10	0/10	
	24 800	6/10		10/10	6/10	
20	8 220	3/10	9 136	9/10	2/10	Difficultés respiratoires ; râles ; halètements ; faibles gains de poids pendant la 1 <sup>ère</sup> semaine
	9 060	2/10		10/10	2/10	
	9 080	5/10		9/10	2/10	
	9 910	8/10		10/10	8/10	
	11 000	10/10		8/10	4/10	
	12 900	10/10		7/10	7/10	
60	4 100	2/10	5 540	7/10	2/10	Difficultés respiratoires ; râles ; halètements ; faibles gains de poids.
	6 150	6/10		7/10	6/10	
	6 160	5/10		6/10	4/10	
	7 050	9/10		9/10	9/10	

- **BASF (1980). Cotation 2** (Étude suivant la ligne directrice OCDE 403, non-BPL, suffisamment renseignée mais aucune explication sur les résultats non concordants) :
  - ✓ **Espèce étudiée** : Sprague-Dawley rats
  - ✓ **Conditions expérimentales** : Les animaux ont été exposés corps entier à l'éthylamine, avec contrôle analytique de la concentration dans des conditions dynamique d'exposition
  - ✓ **Concentrations d'exposition** (Chromatographie en phase gazeuse avec détection par ionisation de flamme):
    - Premier essai : 625, 2962, 4462 ppm
    - Deuxième essai : 3723, 4087, 6293 ppm
  - ✓ **Temps d'exposition** : 4 heures
  - ✓ **Durée d'observation**: 14 jours
  - ✓ **Nombre d'animaux par concentration** : 10 mâles et 10 femelles
  - ✓ **Résultats**: Une relation dose/réponse (mortalité) a été clairement observée dans les deux essais. Les mortalités sont observées jusqu'à 9 jours après l'exposition. Les résultats sont présentés dans le tableau ci-dessous :

Concentrations du 1 <sup>er</sup> essai	Mortalité			Signes cliniques	Altération du poids corporel
	Mâles	Femelles	Combiné		
625 ppm	0/10	0/10	0/20	Sécrétions nasales, respirations irrégulières, fourrures hirsutes	Non
2962 ppm	2/10	1/10	3/20	Sécrétions oculaires et nasales	Oui
4462 ppm	10/10	7/10	17/20	Sécrétions oculaires et nasales, dyspnées, apathie	Oui

Concentrations du 2 <sup>e</sup> essai	Mortalité			Signes cliniques	Altération du poids corporel
	Mâles	Femelles	Combiné		
3723 ppm	0/10	0/10	0/20	Sécrétions oculaires et nasales, opacités cornéennes	Oui
4087 ppm	0/10	0/10	0/20	Sécrétions oculaires et nasales, opacités cornéennes	Oui
6293 ppm	5/10	1/10	6/20	Sécrétions oculaires et nasales, opacités cornéennes, hypersalivation	Oui

CL50 = 12,6 mg/l = 6830 ppm

- **Smyth et al (1954). Cotation 4** (Étude non-BPL et peu renseignée) :
    - ✓ **Espèce étudiée** : Carworth-Wistar rats
    - ✓ **Conditions expérimentales** : Les animaux ont été exposés corps entier aux vapeurs d'éthylamine, sans vérification analytique.
    - ✓ **Concentrations d'exposition** : Concentration saturante, 16000, 8000 et 4000 ppm
    - ✓ **Temps d'exposition** : 4 heures
    - ✓ **Durée d'observation**: non précisé
    - ✓ **Nombre d'animaux par concentration** : 6
    - ✓ **Résultats**: Les résultats de mortalité sont présentés ci-dessous :
      - A concentration saturante: tous les animaux meurent en 2,5 minutes.
      - A 16000 ppm, tous les animaux meurent en 28 minutes.
      - A 4000 et 8000 ppm, 1/6 et 2/6 animaux meurent respectivement.
- Des irritations modérées et très sévères du nez et des yeux ont été observés à 4000 et 8000 ppm respectivement.

#### **4.1.2 CHEZ LE LAPIN**

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

#### **4.1.3 CHEZ LE CHIEN**

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

#### **4.1.4 CHEZ LES PRIMATES NON HUMAINS**

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

## 4.2 ÉTUDE DES EFFETS NON LETAUX

### 4.2.1 CHEZ LES RONGEURS : RAT, SOURIS ET COBAYES

- **Seckar et al. (1986). Cotation 2** (Étude non-BPL, mais suffisamment renseignée) :
  - ✓ **Espèce étudiée** : Sprague-Dawley rats
  - ✓ **Conditions expérimentales** : Les animaux ont été exposés corps entier aux vapeurs d'éthylamine avec contrôle analytique de la concentration.
  - ✓ **Concentrations d'exposition** : 2580 ppm
  - ✓ **Temps d'exposition** : 4 heures
  - ✓ **Durée d'observation**: 14 jours
  - ✓ **Nombre d'animaux par concentration** : 5 mâles et 5 femelles
  - ✓ **Résultats**: Aucune mortalité n'a été observée. Durant la première semaine après exposition, les signes cliniques suivants ont été observés chez les animaux traités : sécrétions (nez, bouche), difficultés respiratoires, décoloration anogénitale, activité motrice réduite, prostration, irrégularité ou opacité de la cornée, yeux fermés, pâleur. Durant la 2<sup>e</sup> semaine, les problèmes respiratoires persistent ainsi que les sécrétions. Une diminution du gain de poids est observée la première semaine. Le poids des animaux revient à la normale à la 2<sup>e</sup> semaine. Aucun effet macroscopique n'a été mis en évidence à l'autopsie.
  
- **Gagnaire F. et al. (1989). Cotation 2** (Étude non-BPL, mais suffisamment renseignée) :
  - ✓ **Espèce étudiée** : Swiss-OF1 souris
  - ✓ **Conditions expérimentales** : Les animaux ont été exposés par voie oronasale aux vapeurs d'éthylamine avec contrôle analytique des concentrations (chromatographie en phase gazeuse avec détection par ionisation de flamme). La fréquence respiratoire des animaux est mesurée avant et pendant l'exposition. Un groupe contrôle (non exposé) a été ajouté à l'étude.
  - ✓ **Concentrations d'exposition** : 88-190 ppm (4 à 6 concentrations différentes)
  - ✓ **Temps d'exposition** : 15 minutes
  - ✓ **Durée d'observation**: non précisé
  - ✓ **Nombre d'animaux par concentration et par cage** : 10 mâles
  - ✓ **Résultats** : La concentration (calculée) induisant une diminution de 50% de la fréquence respiratoire (RD50) est de 151 ppm avec un intervalle de confiance à 95% [141 ; 164].



#### **4.2.2 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.).

#### **4.2.3 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.).

#### **4.2.4 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.).

### **5. ANALYSE DES DONNEES DE TOXICITE**

#### **5.1 ANALYSE DES DONNEES DE MORTALITE**

##### **5.1.1 ÉTUDES QUALITATIVES**

Une étude répondant à des critères de qualité pertinents correspondant aux conditions d'exposition accidentelle a été retenue. Cette étude est celle de l'IRDC (1993) réalisée chez le rat par inhalation. Dans cette étude, au moins 4 concentrations d'éthylamine ont été utilisées pour trois temps d'exposition (6, 20 et 60 minutes). La relation concentration/mortalité au temps de 6 minutes n'est pas observée.

##### **5.1.2 ANALYSE QUANTITATIVE**

Cette analyse quantitative a été effectuée à partir de l'étude retenue en § 5.1.1.

Le modèle statistique employé est le modèle « probit standard ». 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 :

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

$p$  est donc la probabilité qu'un individu choisi au hasard et exposé à une concentration  $C$  de substance pendant un temps  $\tau$  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 lot d'animaux (ou d'individus)
- $C_i$  : la concentration d'exposition des animaux du lot  $i$
- $b_i$  : le nombre d'animaux (ou d'individus) dans le lot  $i$  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  $C_i$
- $\tau_i$  : le temps d'exposition du lot  $i$ .

Le calcul des CL50, CL05 et CL01 en fonction du temps d'exposition, est basé sur l'estimation des paramètres de régression ( $m$ ,  $\mu$  et  $\sigma$ ) ainsi obtenus par une analyse bayésienne. Les intervalles de confiance sont déterminés sous l'hypothèse d'une fonction de vraisemblance binomiale [FINNEY (1971)]. Les annexes 2, 3 et 4 donnent les résultats obtenus par le logiciel standard-probit.

Nous pouvons alors écrire :

$$\mathbf{CL1\% = \exp(\mu - 2,33\sigma - m\log(\tau))}$$

$$\mathbf{CL5\% = \exp(\mu - 1,645\sigma - m\log(\tau))}$$

$$\mathbf{CL50\% = \exp(\mu - m\log(\tau))}$$

L'utilisation du logiciel de statistiques (MCSim<sup>®</sup>) a permis d'obtenir les paramètres des équations probit.

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

Les équations probit établies pour l'étude IRDC (1993) sont les suivantes :

Utilisation de toutes les concentrations aux temps 6, 20 et 60 minutes	$Y = 3,484 \ln(\text{concentration}) + 2,165 \ln(\text{temps}) - 38,582$ $n = 1,609 [1,269 - 1,812]$
Utilisation de toutes les concentrations aux temps 20 et 60 minutes	$Y = 4,484 \ln(\text{concentration}) + 1,869 \ln(\text{temps}) - 46,408$ $n = 2,399 [1,653 - 6,711]$
Utilisation de toutes les concentrations aux temps 20 et 60 minutes, et de deux concentrations au temps 6 minutes <sup>2</sup>	$Y = 3,378 \ln(\text{concentration}) + 1,915 \ln(\text{temps}) - 36,703$ $n = 1,764 [1,104 - 2,146]$

Y est une fonction de l'équation probit.

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

## 5.2 ANALYSE DES EFFETS NON LÉTAUX

### 5.2.1 SYNTHÈSE DES EFFETS NON LÉTAUX CHEZ L'HOMME

Peu d'informations fiables sont disponibles chez l'homme, seuls des troubles de la vision liés à l'irritation ont été mis en évidence.

### 5.2.2 SYNTHÈSE DES EFFETS NON LÉTAUX CHEZ L'ANIMAL

Peu d'études expérimentales chez l'animal ont étudié les effets non létaux de l'éthylamine. L'étude de Seckar (1986) met en évidence des opacités cornéennes et une irritation des voies respiratoires chez les rats exposés à 2580 ppm pendant 4h. Gagnaire et al. (1989) ont calculé la concentration d'éthylamine induisant une diminution de 50% de la fréquence respiratoire (RD50) : 151 ppm après 15 minutes d'exposition.

Dans l'étude de mortalité de BASF (1980), la concentration non létale de 625 ppm après 4 heures d'exposition induit des sécrétions nasales et une respiration irrégulière liées aux propriétés irritantes de l'éthylamine.

---

<sup>2</sup> Il s'agit des concentrations de 14000 ppm et 24800 ppm pour lesquelles les parois ont été réchauffées pour diminuer la condensation.

## 6. REVUE DES RESULTATS

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

L'éthylamine est un gaz irritant pour les yeux et les voies respiratoires chez l'homme et chez l'animal. Aucun facteur de sécurité inter-espèce n'est retenu pour tenir compte de cette toxicité locale.

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

L'étude retenue est celle d'IRDC (1993) réalisée chez le rat. Le tableau ci-dessous synthétise les concentrations létales obtenues selon les données de départ utilisées :

Temps (minutes)	Expositions aux temps 6, 20 et 60 minutes		Expositions aux temps 20 et 60 minutes		Expositions aux temps 6 (2 concentrations), 20 et 60 minutes	
	CL01	CL05	CL01	CL05	CL01	CL05
1	<b>33037</b>	<b>40204</b>	18585	21647	26199	32095
10	<b>7900</b>	<b>9614</b>	7117	8289	7102	8700
20	<b>5135</b>	<b>6249</b>	5331	6209	4794	5873
30	<b>3992</b>	<b>4858</b>	4502	5243	3810	4667
60	<b>2595</b>	<b>3158</b>	3372	3927	2572	3150
120	<b>1687</b>	<b>2053</b>	2526	2942	1736	2127
240	<b>1096</b>	<b>1334</b>	1892	2203	1172	1435
480	<b>713</b>	<b>867</b>	1417	1650	791	969

Après comparaison des concentrations létales obtenues, les prédictions relatives aux expositions à 6, 20 et 60 minutes sont considérées comme plus pertinentes par comparaison des intervalles de confiance des CL01 et CL05. La prise en compte de 2 ou 8 concentrations pour 6 minutes d'exposition donne des valeurs de CL01 et CL05 relativement proches. Il est donc décidé d'utiliser les CL01 et CL05 calculées avec les 8 concentrations pour 6 minutes d'exposition (valeurs en gras dans le tableau).

Au vu de la conclusion établie en § 6.1, il n'est pas nécessaire d'utiliser un facteur de sécurité inter-espèce lors de l'extrapolation des données du rat à l'homme puisque la toxicité est principalement locale. Aucun facteur intra-espèce n'a pas été ajouté comme recommandé dans la méthodologie ACUTEX.

Il est donc proposé de retenir les seuils des effets létaux suivants en cas d'émission accidentelle de l'éthylamine :

TEMPS (min)	SPEL (SEL 1%)	
	ppm	mg/m <sup>3</sup>
1	33037	60788
10	7900	14536
20	5135	9449
30	3992	7345
60	2595	4774
120	1687	3104
240	1096	2017
480	713	1311

TEMPS (min)	SELS (SEL 5%)	
	ppm	mg/m <sup>3</sup>
1	40204	73975
10	9614	17689
20	6249	11499
30	4858	8938
60	3158	5810
120	2053	3777
240	1334	2455
480	867	1596

### 6.3 SEUILS DES EFFETS IRREVERSIBLES

Ces seuils ont été calculés sur la base de l'étude de Seckar (1986) en utilisant le couple 2580 ppm / 240 minutes pour lequel des opacités cornéennes ont été mises en évidence. Aucun facteur de sécurité inter-espèce n'est appliqué car il s'agit de toxicité locale. Un facteur de sécurité intra-espèce de 3 est appliqué pour prendre en compte la sensibilité de tous les individus de la population.

Il est donc proposé de retenir les seuils des effets irréversibles suivants en cas d'émission accidentelle de l'éthylamine :

TEMPS (min)	SEI	
	ppm	mg/m <sup>3</sup>
1	5344	9834
10	2481	4564
20	1969	3623
30	1720	3165
60	1365	2512
120	1084	1994
240	860	1582
480	430	791

#### 6.4 SEUILS DES EFFETS REVERSIBLES

Ces seuils ont été calculés sur la base de l'étude de BASF (1980) en utilisant le couple 625 ppm / 240 minutes pour lequel une irritation des yeux et des voies respiratoires ont été mises en évidence. Aucun facteur de sécurité inter-espèce n'est appliqué car il s'agit de toxicité locale. Un facteur de sécurité intra-espèce de 3 est appliqué pour prendre en compte la sensibilité de tous les individus de la population.

Il est donc proposé de retenir les seuils des effets réversibles suivants en cas d'émission accidentelle de l'éthylamine :

TEMPS (min)	SER	
	ppm	mg/m <sup>3</sup>
1	1295	2382
10	601	1106
20	477	878
30	417	767
60	331	609
120	262	483
240	208	383
480	104	192

## **6.5 SEUIL DE PERCEPTION**

À la pression atmosphérique et pour des températures supérieures à 16,6 °C, l'éthylamine se présente sous la forme d'un gaz incolore de forte odeur ammoniacale (INRS 2013). Le seuil olfactif de l'éthylamine est de 0,046 ppm (AEGLE 2008).

## 7. CONCLUSION

- Seuils d'effets létaux

TEMPS (min)	SELS (SEL 5%)	
	ppm	mg/m <sup>3</sup>
1	40204*	73975*
10	9614	17689
20	6249	11499
30	4858	8938
60	3158	5810
120	2053	3777
240	1334	2455
480	867	1596

\* valeur au-dessus de la Limite inférieure d'explosivité (35000 ppm)

TEMPS (min)	SPEL (SEL 1%)	
	ppm	mg/m <sup>3</sup>
1	33037	60788
10	7900	14536
20	5135	9449
30	3992	7345
60	2595	4774
120	1687	3104
240	1096	2017
480	713	1311



- **Seuils d'effets irréversibles**

TEMPS (min)	SEI	
	ppm	mg/m <sup>3</sup>
1	5344	9834
10	2481	4564
20	1969	3623
30	1720	3165
60	1365	2512
120	1084	1994
240	860	1582
480	430	791

- **Seuils d'effets réversibles**

TEMPS (min)	SER	
	ppm	mg/m <sup>3</sup>
1	1295	2382
10	601	1106
20	477	878
30	417	767
60	331	609
120	262	483
240	208	383
480	104	192

- **Seuil de perception**

À la pression atmosphérique et pour des températures supérieures à 16,6 °C, l'éthylamine se présente sous la forme d'un gaz incolore de forte odeur ammoniacale (INRS 2013). Le seuil olfactif de l'éthylamine est de 0,046 ppm (AEGL 2008).

## 8. REFERENCES

- AEGL (2008) Acute exposure guideline levels (AEGLs) for ethylamine (RAS Reg. 75-04-7). Interim report. 06/2008. <https://www.epa.gov/aegl/ethyl-amine-results-aegl-program>
- BASF (1980). Department of toxicology, unpublished studies (78/637), March 4, 1980. (cité dans AEGL 2008 et sur le site de l'ECHA)
- ECHA. REACH registration dossier n° 01-2119485800-36-0000 (consulté le 01/06/2018) [<https://echa.europa.eu/fr/registration-dossier/-/registered-dossier/13596>].
- Gagnaire F, Azim S, Bonnet P et al. (1989) Nasal irritation and pulmonary toxicity of aliphatic amines in mice. *J. Appl. Toxicol.*9: 301-304.
- HSDB (Hazard Substance Data Bank). Ethylamine. TOXNET. US national Library of Medicine. [online] (dernière consultation le 01/06/2018). <https://toxnet.nlm.nih.gov/cgi-bin/sis/search2/f?./temp/~dZzzQa:1>
- IRDC (International Research and Development Corporation). 1993. Acute inhalation toxicity evaluation 13 on monoethylamine in rats with cover letter dated 041293. Study sponsored by Air Products and 14 Chemicals, Inc., Allentown, PA. Study completed March 26, 1993. EPA Doc. ID 86-930000193
- INERIS (2007) Méthodologie de détermination des valeurs seuils de toxicité aiguë françaises en cas d'émission accidentelle de substances chimiques dans l'atmosphère. Rapport d'étude 19/12/2007 N°DRC-07-82347-07520A.
- INRS (2013) Fiche toxicologique n°134. Ethylamine. [http://www.inrs.fr/publications/bdd/fichetox/fiche.html?refINRS=FICHETOX\\_134](http://www.inrs.fr/publications/bdd/fichetox/fiche.html?refINRS=FICHETOX_134)
- Klimisch HJ, Andreae M, Tillmann U. 1997. A systematic approach for evaluating the quality of experimental toxicological and ecotoxicological data. *Regulat Toxicol Pharmacol* 25:1-5.
- Seckar JA (1986) ETHYLAMINE: An acute inhalation toxicity study of ethylamine in the rat. Unpublished report. BioDynamics Inc. Report n°84-7773. (cité dans l'AEGL 2008)
- Smyth HF, Carpenter CP, Weil CS, Pozzani UC. (1954) Range-finding toxicity data List V. *Arch. Ind. Hyg. Occup. Med* 10: 61-68.
- Tkachev PG, Nosiborod NR, Nevolina TI et al. (1967) The effect of discharges of the aliphatic amine industry on the biochemical indices of the blood and urine in children. *Hyg. Santi.* 8:103-105. (en russe) (cité dans l'AEGL 2008)

## ANNEXES

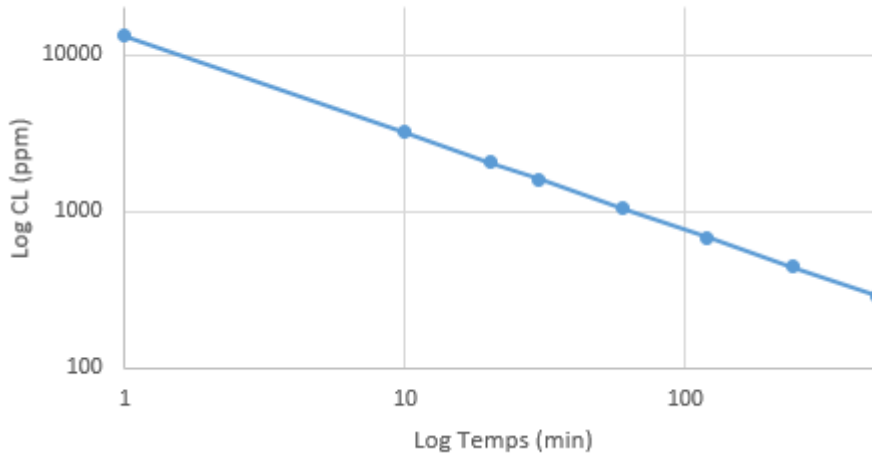
<b>Repère</b>	<b>Désignation</b>	<b>Nombre de pages</b>
Annexe 1	<b>Seuils des effets létaux chez le rat déterminés par le modèle Probit standard pour l'éthylamine (étude IRDC 1993) :</b> <i>Utilisation de toutes les concentrations aux temps 6, 20 et 60 minutes</i>	1
Annexe 2	<b>Résultats obtenus en sortie du logiciel Probit standard (étude IRDC 1993) :</b> <i>Utilisation de toutes les concentrations aux temps 6, 20 et 60 minutes</i>	5
Annexe 3	<b>Résultats obtenus en sortie du logiciel Probit standard (étude IRDC 1993) :</b> <i>Utilisation de toutes les concentrations aux temps 20 et 60 minutes</i>	4
Annexe 4	<b>Résultats obtenus en sortie du logiciel Probit standard (étude IRDC 1993) :</b> <i>Utilisation de toutes les concentrations aux temps 20 et 60 minutes, et de deux concentrations au temps 6 minutes</i>	4
Annexe 5	<b>Critères pour la cotation de Klimisch (1997)</b>	1

## Annexe 1

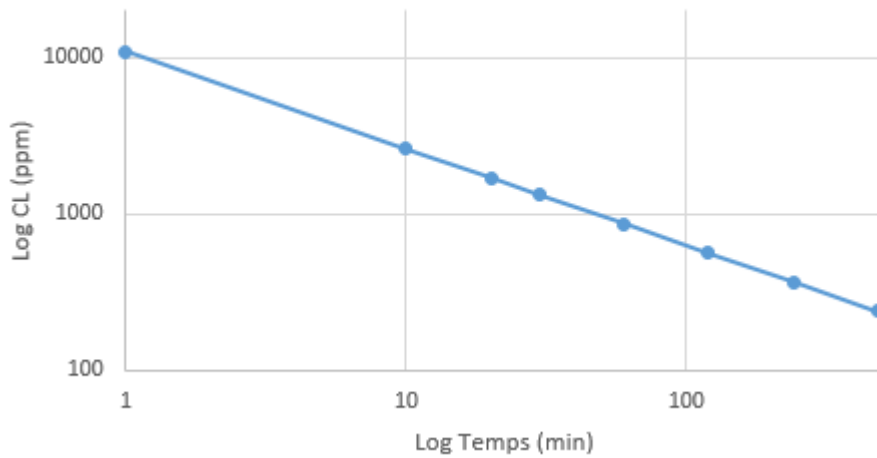
### Seuils des effets létaux chez le rat déterminés par le modèle Probit standard pour l'éthylamine

(étude IRDC 1993 ; Utilisation de toutes les concentrations aux temps 6, 20 et 60 minutes)

Effets létaux 5% de l'éthylamine chez le rat



Effets létaux 1% de l'éthylamine chez le rat



## Annexe 2

Résultats obtenus en sortie du logiciel Probit standard (IRDC 1993) :

Utilisation de toutes les concentrations aux temps 6, 20 et 60 minutes

# Simulations output

Binary regression with the standard probit model

## 1/ The data

Substance : substance 5

Species : 1

Study reference : 1

Number of groups : 18

Concentration	Time	N_obs	N_incid
4100	60	10	2
6150	60	10	6
6160	60	10	5
7050	60	10	9
8220	20	10	3
9060	20	10	2
9080	20	10	5
9910	20	10	8
11000	20	10	9
12900	20	10	10
14000	6	10	1
14700	6	10	0
15700	6	10	1
16500	6	10	0
17800	6	10	7
19900	6	10	1
22800	6	10	6
24800	6	10	6

## 2/ Model parameter estimates and their confidence intervals

**Model parameter estimates**

	Estimate*	95% Confidence Interval
n	1.609	[1.269,1.812]
mu	11.073	[10.9,11.6]
sigma	0.287	[0.234,0.627]

\* The estimate is obtained from maximum posterior vector.

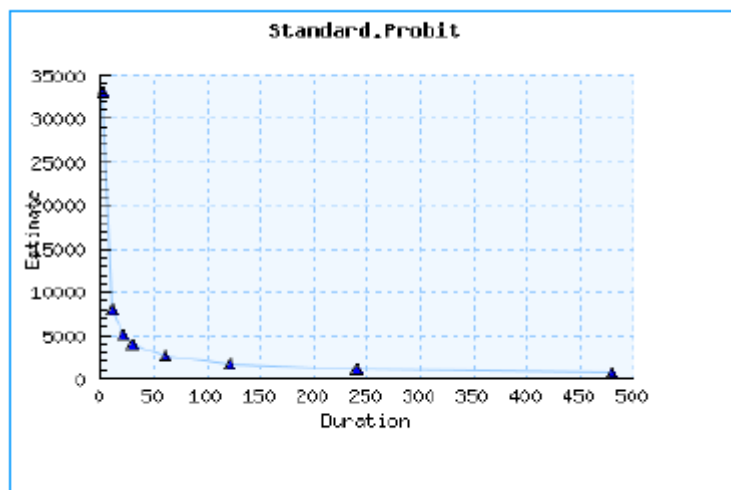
Effective toxic dose is approximately :

$$3.484 \ln( C ) + 2.165 \ln( \text{Time} ) - 38.582$$

## 3/ Reference concentrations and their 95% confidence intervals

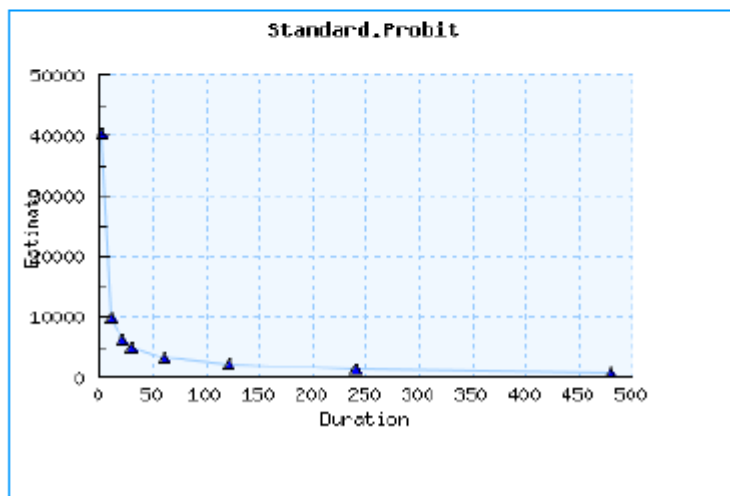
**Reference concentrations LC1% and their 95% confidence intervals**

	estimate	95% Confidence Interval
1	33036.9	[19300,39100]
10	7899.89	[3920,8870]
20	5135.32	[2340,5840]
30	3991.61	[1710,4600]
60	2594.75	[1010,3080]
120	1686.71	[596,2070]
240	1096.45	[355,1400]
480	712.746	[207,945]



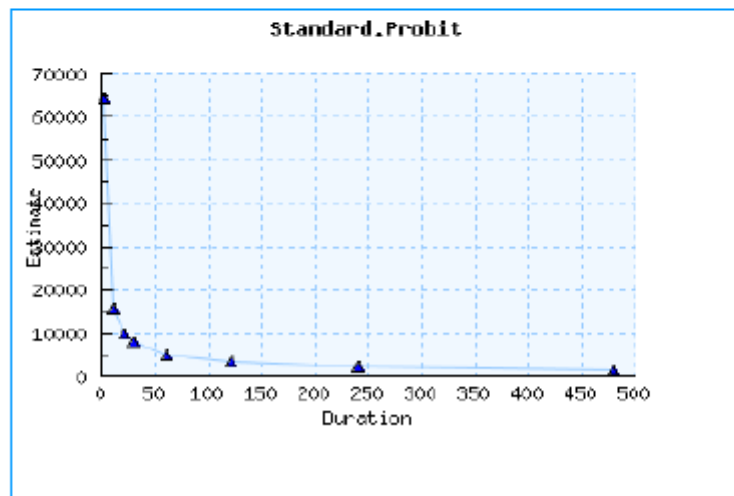
Reference concentrations LC5%and their 95% confidence intervals

	estimate	95% Confidence Interval
1	40203.7	[28400,48100]
10	9613.63	[5950,10500]
20	6249.34	[3540,6860]
30	4857.52	[2600,5420]
60	3157.63	[1550,3640]
120	2052.62	[916,2460]
240	1334.3	[535,1660]
480	867.364	[318,1130]



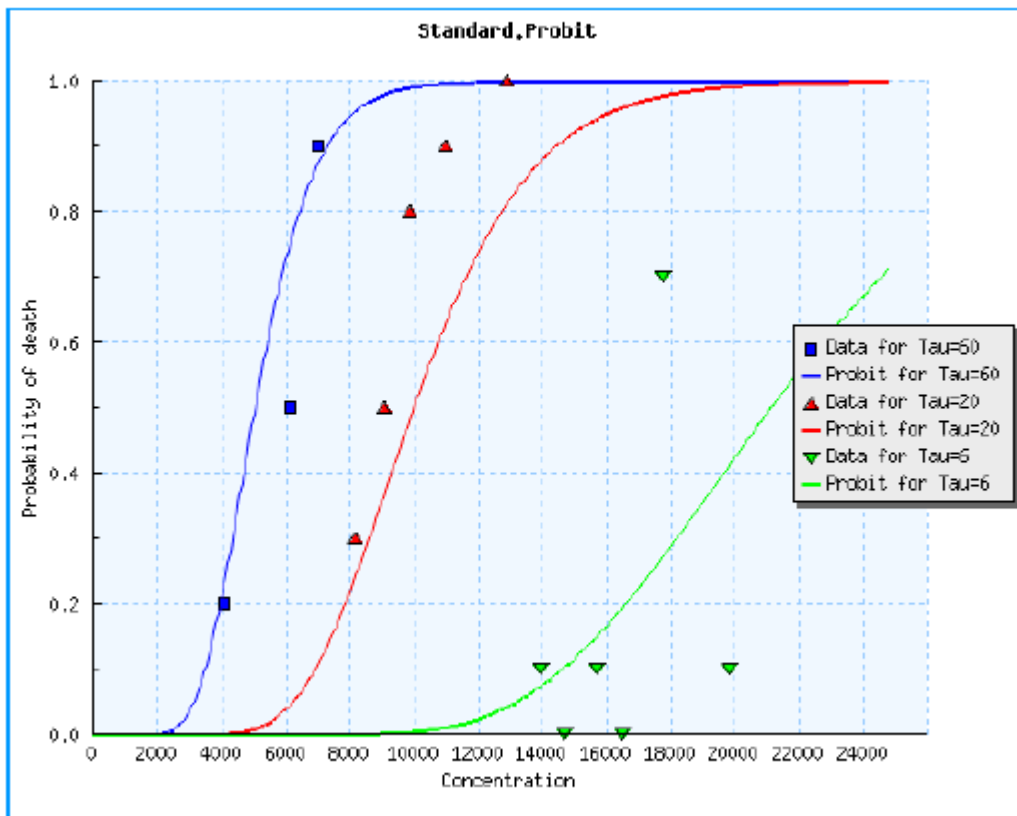
Reference concentrations LC50%and their 95% confidence intervals

	estimate	95% Confidence Interval
1	64421.3	[53000,105000]
10	15404.6	[14400,17600]
20	10013.8	[9270,10900]
30	7783.57	[6900,8410]
60	5059.71	[4080,5650]
120	3289.06	[2360,3820]
240	2138.05	[1380,2600]
480	1389.84	[800,1770]





#### 4. Probability of an adverse response of all the simulation



### Annexe 3

Résultats obtenus en sortie du logiciel Probit standard (IRDC 1993) :

Utilisation de toutes les concentrations aux temps 20 et 60 minutes

## Simulations output

Binary regression with the standard probit model

### 1/ The data

Substance : Ethylamine

Species : Rat

Study reference : IRDC, 1993

Number of groups : 10

Concentration	Time	N_obs	N_incid
8220	20	10	3
9080	20	10	2
9080	20	10	5
9910	20	10	8
11000	20	10	10
12900	20	10	10
4100	60	10	2
6150	60	10	6
6160	60	10	5
7050	60	10	9

### 2/ Model parameter estimates and their confidence intervals

#### Model parameter estimates

	Estimate*	95% Confidence Interval
n	2.399	[1.653,6.711]
mu	10.349	[9.11,10.9]
sigma	0.223	[0.182,2.13]

\* The estimate is obtained from maximum posterior vector.

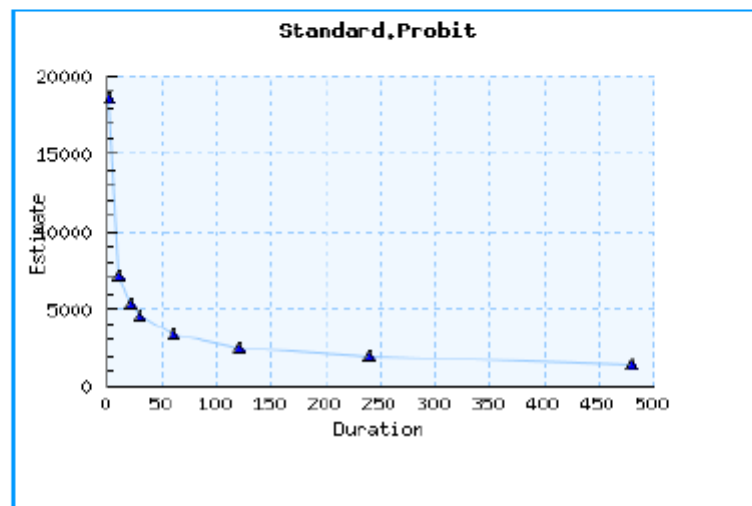
Effective toxic dose is approximately :

$$4.484 \ln( C ) + 1.869 \ln( \text{Time} ) - 46.408$$

### 3/ Reference concentrations and their 95% confidence intervals

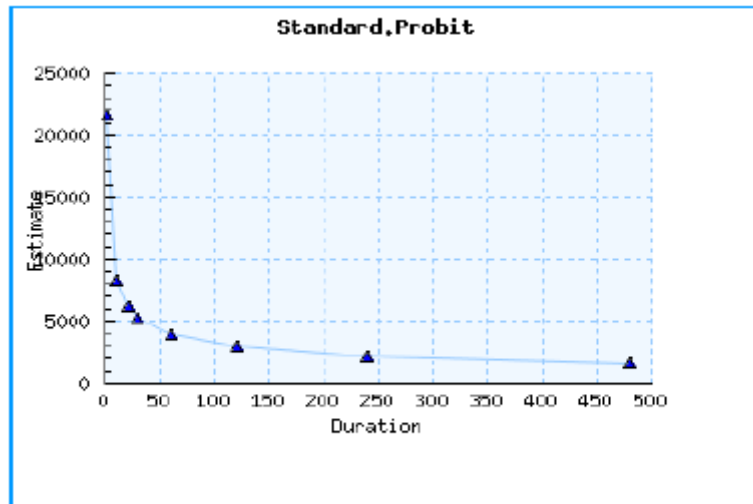
Reference concentrations LC1% and their 95% confidence intervals

	estimate	95% Confidence Interval
1	18585.8	[104,26000]
10	7117.29	[47.4,8190]
20	5331.2	[41.1,5990]
30	4502.13	[31.1,5030]
60	3372.32	[20.9,3790]
120	2526.04	[16.8,2920]
240	1892.13	[13.1,2270]
480	1417.3	[9.23,1810]



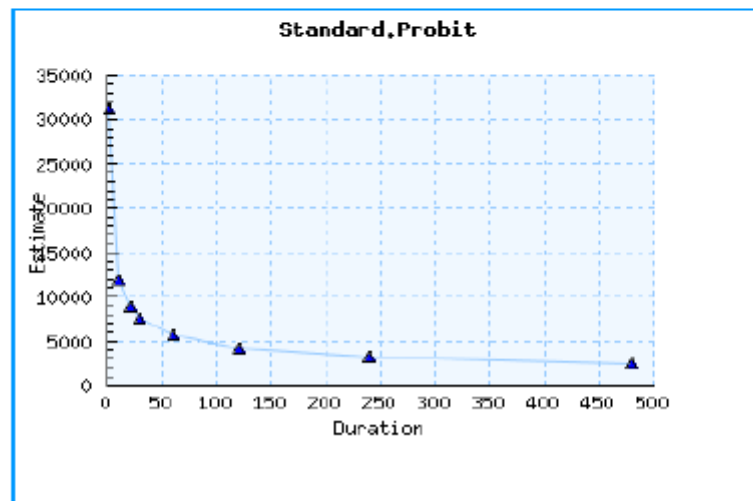
Reference concentrations LC5% and their 95% confidence intervals

	estimate	95% Confidence Interval
1	21647.2	[410,30800]
10	8289.82	[198,9360]
20	6209.34	[164,8810]
30	5243.71	[129,5710]
60	3927.8	[94.6,4320]
120	2942.11	[73.9,3330]
240	2203.79	[49.6,2650]
480	1650.75	[35.5,2130]

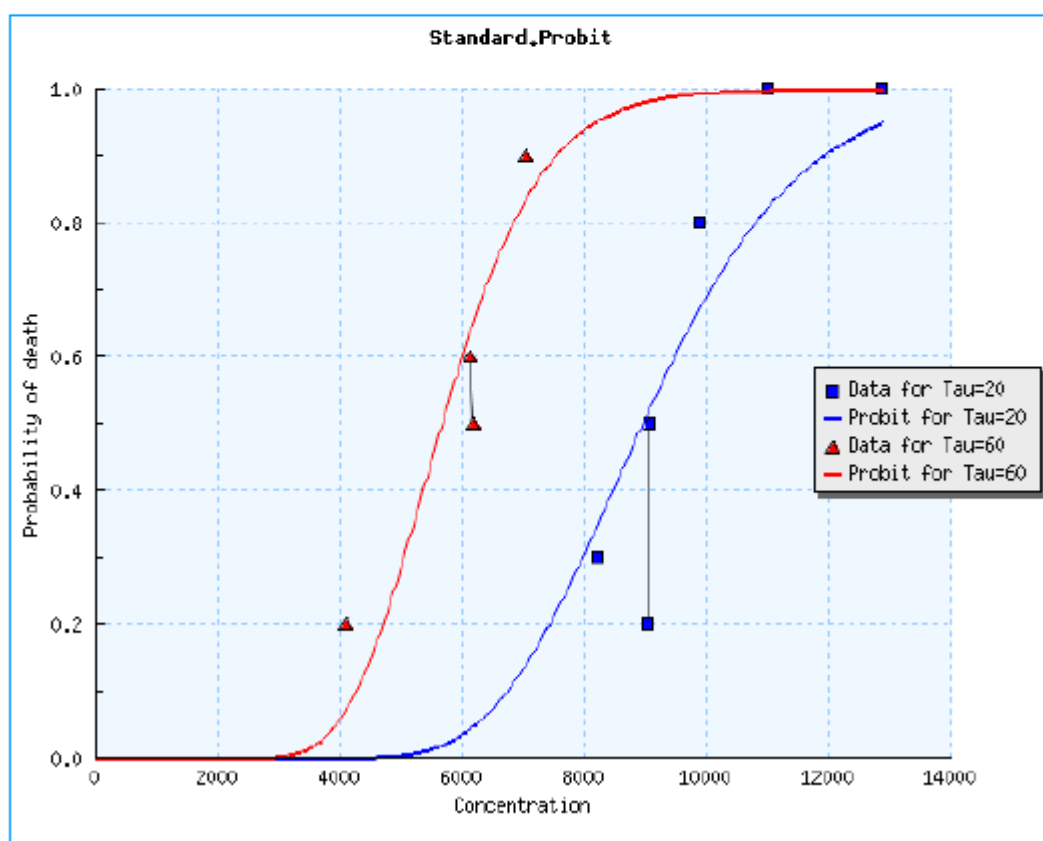


Reference concentrations LC50% and their 95% confidence intervals

	estimate	95% Confidence Interval
1	31219.6	[9040,53600]
10	11955.3	[8050,14000]
20	8955.1	[5100,9650]
30	7562.47	[4390,8000]
60	5664.66	[3380,6320]
120	4243.11	[2350,5350]
240	3178.3	[1630,4670]
480	2380.71	[1090,4060]



#### 4. Probability of an adverse response of all the simulation



## Annexe 4

### Résultats obtenus en sortie du logiciel Probit standard (IRDC 1993) :

Utilisation de toutes les concentrations aux temps 20 et 60 minutes et de 2 concentrations au temps 6 minutes<sup>3</sup>

## Simulations output

Binary regression with the standard probit model

### 1/ The data

Substance : Ethylamine

Species : Rat

Study reference : IRDC, 1993

Number of groups : 12

Concentration	Time	N_obs	N_incid
14000	6	10	1
24800	6	10	6
8220	20	10	3
9080	20	10	2
9080	20	10	5
9910	20	10	8
11000	20	10	10
12900	20	10	10
4100	60	10	2
6150	60	10	6
6160	60	10	5
7050	60	10	9

---

<sup>3</sup> Il s'agit des concentrations de 14000 ppm et 24800 ppm pour lesquelles les parois ont été réchauffer pour diminuer la condensation.

## 2/ Model parameter estimates and their confidence intervals

**Model parameter estimates**

	Estimate*	95% Confidence Interval
n	1.764	[1.104,2.146]
mu	10.864	[10.5,11.8]
sigma	0.296	[0.244,1.84]

\* The estimate is obtained from maximum posterior vector.

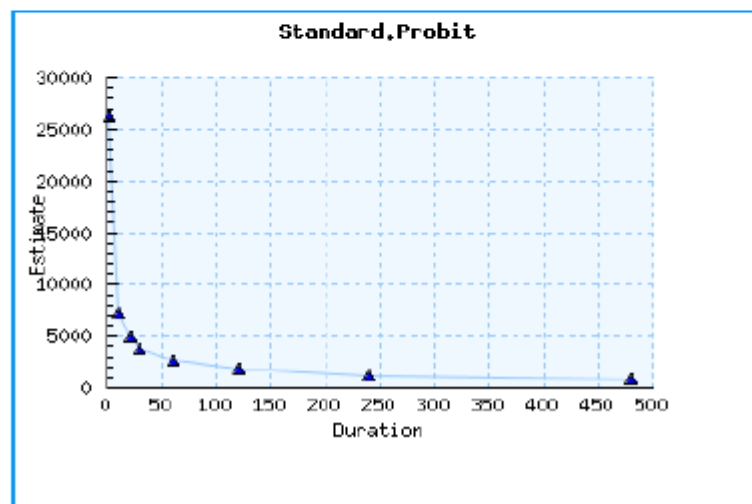
Effective toxic dose is approximately :

$$3.378 \ln( C ) + 1.915 \ln( \text{Time} ) - 36.703$$

## 3/ Reference concentrations and their 95% confidence intervals

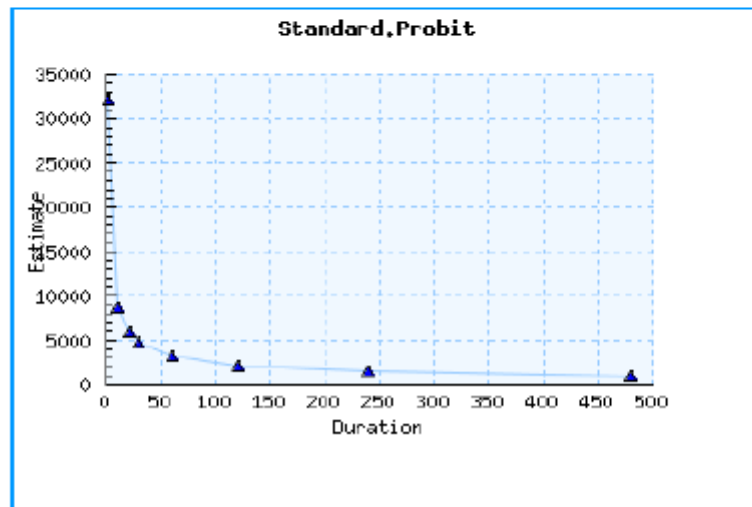
**Reference concentrations LC1%and their 95% confidence intervals**

	estimate	95% Confidence Interval
1	26199.4	[1650,34200]
10	7102.46	[175,8250]
20	4794.69	[100,5530]
30	3810.11	[73.7,4410]
60	2572.1	[37.2,3010]
120	1736.36	[20,2080]
240	1172.17	[10.8,1460]
480	791.301	[6.95,1020]



Reference concentrations LC5%and their 95% confidence intervals

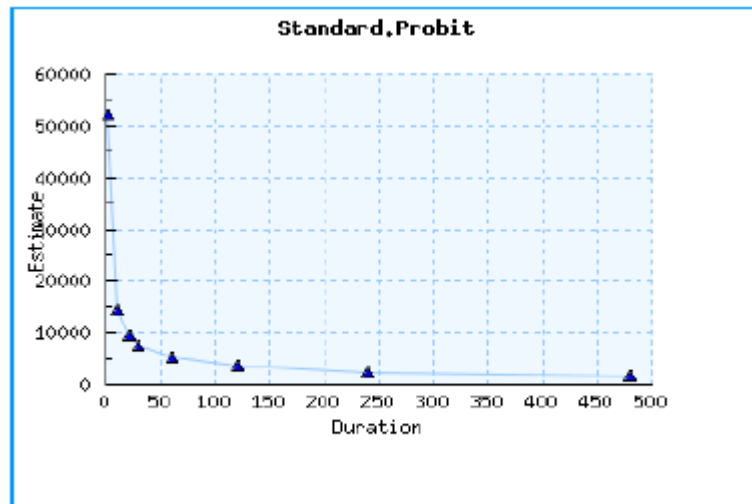
	estimate	95% Confidence Interval
1	32095.4	[5120,42500]
10	8700.8	[643,9830]
20	5873.68	[371,6570]
30	4667.53	[249,5230]
60	3150.93	[136,3580]
120	2127.11	[74.6,2490]
240	1435.96	[47.8,1750]
480	969.376	[27.3,1240]



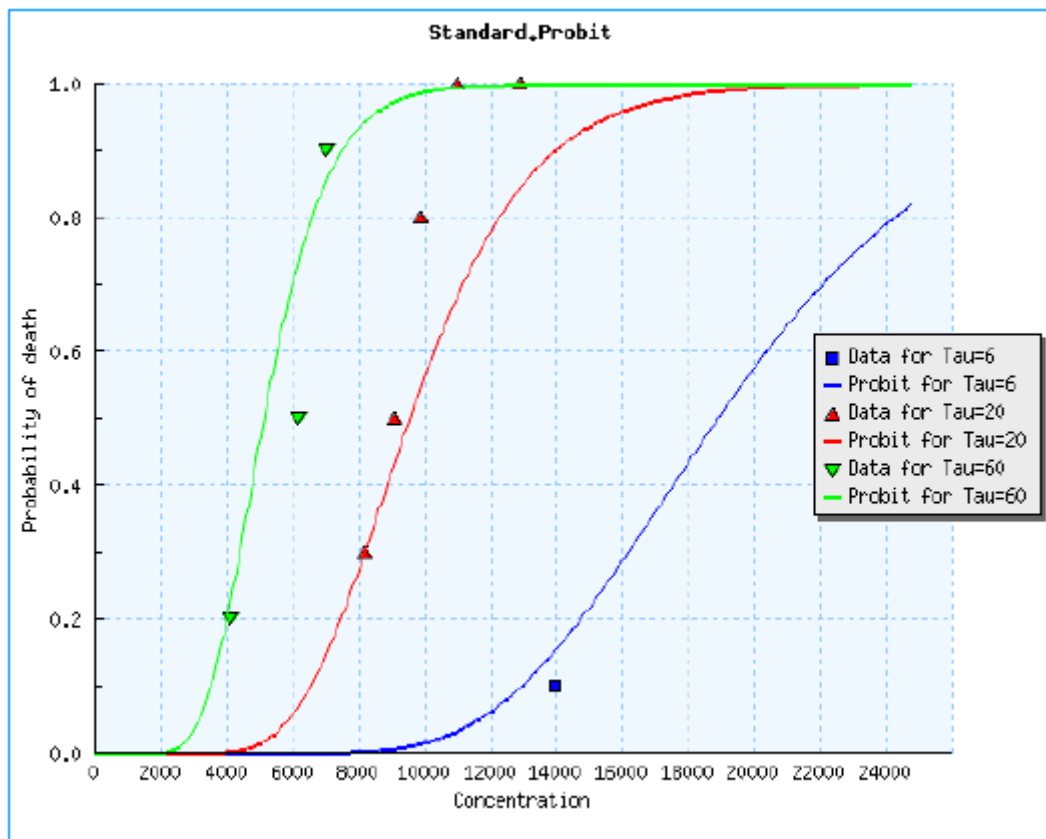
Reference concentrations LC50%and their 95% confidence intervals

	estimate	95% Confidence Interval
1	52255.5	[36100,129000]
10	14166.1	[11800,17200]
20	9563.13	[7640,10500]
30	7599.36	[5440,8300]
60	5130.13	[2900,5770]
120	3463.21	[1570,4110]
240	2337.92	[889,2960]
480	1578.27	[478,2140]





#### 4. Probability of an adverse response of all the simulation



## Annexe 5

### Critères pour la cotation de Klimisch (1997)

Cotation	Catégorie de validité
<b>1</b>	<b>Valide sans restriction</b>
- 1a	- Étude 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.
<b>2</b>	<b>Valide avec restriction</b>
- 2a	- Étude standardisée sans documentation détaillée
- 2b	- Étude 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	- Étude 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
<b>3</b>	<b>Non valide</b>
- 3a	- Document insuffisant pour l'évaluation
- 3b	- Déficiences méthodologiques significatives
- 3c	- Protocole inconcevable
<b>4</b>	<b>Non évaluable</b>
- 4a	- Résumé
- 4b	- Littérature secondaire
- 4c	- Référence originale non disponible
- 4d	- Référence originale dans un autre langage que le langage international
- 4e	- Documentation insuffisante pour l'évaluation