

RAPPORT D'ÉTUDE
N°DRC-08-94398-05148A

10 Avril 2008

**Seuils de toxicité aiguë
Oxyde d'Ethylène**

SEUILS DE TOXICITE AIGUË OXYDE D'ETHYLENE

Expertise Toxicologique des Substances Chimiques (ETSC)
Direction des Risques Chroniques (DRC)

Client (ministère, industriel, collectivités locales) : Ministère de l'écologie, de l'énergie, du développement durable et de l'aménagement du territoire - Ministère de la Santé, de la Famille et des Personnes Handicapées

Liste des personnes ayant participé à l'étude : Sylvie TISSOT – Chantal GILLET – Annick PICHARD - Gautier VINCENT

PRÉAMBULE

Le présent rapport a été établi sur la base des informations fournies à l'INERIS, des données (scientifiques ou techniques) disponibles et objectives et de la réglementation en vigueur.

La responsabilité de l'INERIS ne pourra être engagée si les informations qui lui ont été communiquées sont incomplètes ou erronées.

Les avis, recommandations, préconisations ou équivalent qui seraient portés par l'INERIS dans le cadre des prestations qui lui sont confiées, peuvent aider à la prise de décision. Etant donné la mission qui incombe à l'INERIS de par son décret de création, l'INERIS n'intervient pas dans la prise de décision proprement dite. La responsabilité de l'INERIS ne peut donc se substituer à celle du décideur.

Le destinataire utilisera les résultats inclus dans le présent rapport intégralement ou sinon de manière objective. Son utilisation sous forme d'extraits ou de notes de synthèse sera faite sous la seule et entière responsabilité du destinataire. Il en est de même pour toute modification qui y serait apportée.

L'INERIS dégage toute responsabilité pour chaque utilisation du rapport en dehors de la destination de la prestation.

	Rédaction	Vérification	Approbation
NOM	Sylvie TISSOT	Frédéric BOIS	Céline BOUDET
Qualité	Ingénieur	Conseiller scientifique	Responsable ETSC
Visa			

TABLE DES MATIERES

1. RÉSUMÉ.....	5
2. INTRODUCTION.....	8
3. VALEURS OFFICIELLES EXISTANTES	11
4. DONNÉES DE TOXICITÉ CHEZ L’HOMME	13
4.1 Données épidémiocliniques.....	13
4.2 Données expérimentales chez les Volontaires Sains.....	16
5. DONNÉES DE TOXICITE CHEZ L’ANIMAL	17
5.1 Etude des effets létaux.....	17
5.1.1 Chez les Rongeurs : Rat, Souris et Cobayes	17
5.1.1.1 Chez le rat.....	17
5.1.1.2 Chez la Souris	19
5.1.1.3 Cobayes	21
5.1.2 Chez le Lapin	22
5.1.3 Chez le chien	22
5.1.4 Chez les primates non humains	23
5.2 Etude des effets non létaux.....	23
5.2.1 Chez les Rongeurs : Rat, Souris et Cobayes	23
5.2.1.1 Chez le rat.....	23
5.2.1.2 Chez la souris.....	25
5.2.2 Chez le Lapin	25
5.2.3 Chez le Chien.....	25
5.2.4 Chez les Primates non humains	26
6. ANALYSE DES DONNÉES DE TOXICITÉ	27
6.1 Analyse des données de mortalité	27
6.1.1 Etudes qualitatives	27
6.1.2 Analyse quantitative.....	27
6.2 Analyse des effets non létaux	29
6.2.1 Synthèse des effets non létaux chez l'homme.....	29
6.2.2 Synthèse des effets non létaux chez l'animal.....	30

7. REVUE DES RESULTATS	30
7.1 Extrapolation des données expérimentales de l'animal à l'homme	30
7.2 Seuils d'effets létaux chez l'homme	30
7.3 Seuils des effets irréversibles	33
7.4 Seuils des effets réversibles.....	33
7.5 Seuil de perception	34
8. CONCLUSION.....	35
9. RÉFÉRENCES	37
10. LISTE DES ANNEXES.....	39

1. RESUME

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

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

Dans ce contexte, le ministère de l'écologie, de l'énergie, du développement durable et de l'aménagement du territoire (MEEDDAT/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 significatifs** (S.E.L.S), des **seuils des premiers effets létaux** (S.P.E.L), des **seuils des effets irréversibles** (S.E.I.), des **seuils des effets réversibles** (S.E.R.) et un **seuil de perception** (S.P.) pour l'oxyde d'éthylène.

Ceci est l'objet du présent rapport élaboré par un groupe d'experts toxicologues qui a défini les seuils suivants :

◆ Seuils d'effets létaux

TEMPS (min)	SEL ₀₅	
	mg/m ³	ppm
1	140 576*	78 098*
10	24 604	13 669
20	14 560	8 089
30	10 712	5 951
60	6 338	3 521
120	3 751	2 084
240	2 219	1 233
480	1 314	730

* Concentrations supérieures à la LIE (3%)

TEMPS (min)	SEL ₀₁	
	mg/m ³	ppm
1	129 071*	71 706*
10	22 590	12 550
20	13 365	7 425
30	9 837	5 465
60	5 819	3 233
120	3 443	1 913
240	2 038	1 132
480	1 206	670

* Concentrations supérieures à la LIE (3%)

◆ Seuils d'effets irréversibles

TEMPS (min)	SEI	
	mg/m ³	ppm
1	14 341	7 967
10	2 510	1 394
20	1 485	825
30	1 093	607
60	647	359
120	383	213
240	226	126
480	134	74

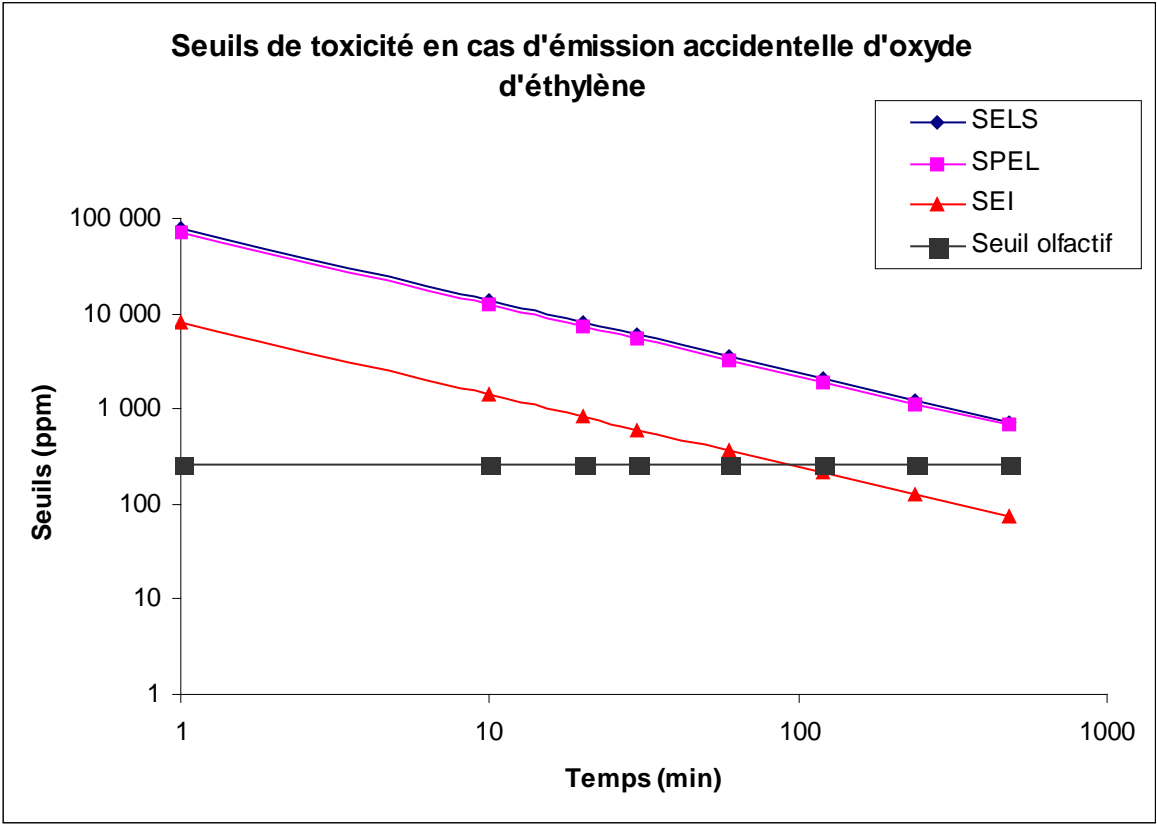
◆ Seuils d'effets réversibles

En l'absence de données disponibles dans la littérature, il n'a pas été possible de déterminer des seuils des effets réversibles en cas d'émission accidentelle d'oxyde d'éthylène.

◆ Seuil de perception

Seuil olfactif : 260 ppm

Graphe récapitulatif des seuils de toxicité aiguë



2. INTRODUCTION

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

Les définitions des seuils de toxicité ont été actées le 20 août 2003, au sein du groupe d'experts toxicologues composé de représentants et d'experts toxicologues du Ministère de l'écologie, de l'énergie, du développement durable et de l'aménagement du territoire et du Ministère de la Santé, de la Famille et des Personnes Handicapées, de l'INERIS, de l'INRS, de l'IRSN, de Centres Hospitalo-Universitaires et de l'Industrie et sont reprises dans la méthodologie révisée de décembre 2007.

Trois types d'effets toxiques ont été définis :

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

Les couples concentration - durée d'exposition associés à ces effets permettent de déterminer les seuils de toxicité aiguë que sont les "**seuils des effets létaux significatifs**" (S.E.L.S), les "**seuils des premiers effets létaux**" (S.P.E.L), les "**seuils des effets irréversibles**" (S.E.I.), les "**seuils des effets réversibles**" (S.E.R.) et le "**seuil de perception**" (S.P.).

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

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

Le ministère en charge de l'environnement et le ministère de la Santé, de la Famille et des Personnes Handicapées ont demandé à l'INERIS de leur proposer ces seuils de toxicité aiguë pour l'oxyde d'éthylène.

Les seuils sont élaborés par un groupe d'experts toxicologues en suivant la "Méthodologie de détermination des seuils des effets létaux, des effets irréversibles, des effets réversibles et de perception lors d'émission accidentelle d'une substance chimique dans l'atmosphère qui a été adoptée le 20 novembre 2003, révisée en décembre 2007 et consultable sur le site Internet de l'INERIS (www.ineris.fr).

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

Mmes Clemente (IRSN) - Dechariaux (MSFPH/DGS) - Hubert (MEDD/DPPR) - Pichard (INERIS) - Tissot (INERIS).

MM. Baert (CAP Rennes) - Baulig (INERIS) - Breton (CEB) - De Rooij (SOLVAY) - Lafon (INRS) - Lombard (ATOFINA) - Vincent (INERIS).

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

Paramètre	Valeur/description	Référence
Nom chimique	Oxyde d'éthylène	-
Synonymes	Oxirane, époxyéthane, EO	Merck, 1996
Numéro CAS	75-21-8	HSDB, 1995
Formule chimique	C ₂ H ₄ O	Merck, 1996
Etat physique	Gaz à 20°C	Merck, 1996
Poids moléculaire	44,05	Merck, 1996
Tension de vapeur	145.8 kPa à 20°C	INRS, 1992
Concentration de vapeur saturante à 20°C	2 635 g.m ⁻³ 1 450 000 ppm	Voir formule ¹
Densité	0.87 à 20°C	INRS, 1992
Solubilité	195 cm ³ /cm ³ H ₂ O à 20°C, 101 kPa	INRS, 1992
Température d'ébullition/fusion	10.7°C à 760 mmHg	Merck, 1996
Limite d'explosivité	Limite inférieure : 3% Limite supérieure : 100%	Merck, 1996
Conversion à 20°C, 1013 hPa	1 mg/m ³ = 0,55 ppm 1 ppm = 1,8 mg/m ³	Merck, 1996

¹ Calcul de la concentration de vapeur saturante: $C_{\text{vapeur saturante}} (\text{g.m}^{-3}) = (P * MM) / (R * T)$ avec P (pression de vapeur), MM (masse molaire), R (constante des gaz parfaits) et T (température)

L'oxyde d'éthylène est un gaz incolore à température ambiante (se liquéfiant à 12°C), plus lourd que l'air, à odeur éthérée détectable entre 320 et 700 ppm. C'est un gaz soluble dans l'eau et la plupart des solvants organiques. Il est extrêmement inflammable et présente des propriétés explosives (limites de 3 à 100 % en volume). L'oxyde d'éthylène est utilisé comme matière première dans la synthèse de divers composés chimiques (éthers de glycol, agents tensio-actifs, ...). Il est aussi utilisé pour ses propriétés antimicrobiennes pour la stérilisation du matériel médico-chirurgical (INRS, 1992 ; ERPG, 1994 ; HSDB, 1995).

3. VALEURS OFFICIELLES EXISTANTES

En **France**, l'émission accidentelle d'oxyde d'éthylène n'a pas fait l'objet d'un examen (Document « *Fiches techniques/Courbes de toxicité aiguë par inhalation* » diffusé par le Ministère de l'Aménagement du Territoire et de l'Environnement en 1998). Il n'existe pas actuellement de seuils d'effets létaux et irréversibles faisant référence.

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.

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

- The **E.R.P.G.-1** is the maximum airborne concentration below which it is believed nearly all individuals could be exposed for up to 1 hour without experiencing other than mild transient adverse health effects or perceiving a clearly defined objectionable odor.
- The **E.R.P.G.-2** is the maximum airborne concentration below which it is believed nearly all individuals could be exposed for up to 1 hour without experiencing or developing irreversible or other serious health effects or symptoms that could impair their abilities to take protective actions.
- The **E.R.P.G.-3** is the maximum airborne concentration below which it is believed nearly all individuals could be exposed for up to 1 hour without experiencing or developing life-threatening health effects.

Pour l'oxyde d'éthylène, les valeurs d'E.R.P.G (1994) sont :

- **E.R.P.G-1** : ND
- **E.R.P.G-2** : 50 ppm (90 mg/m³)
- **E.R.P.G-3** : 500 ppm (900 mg/m³)

ND : non déterminé

De plus, le comité **A.E.G.L.s** (Acute Exposure Guideline Levels) a publié au Federal Register de septembre 1998 les valeurs A.E.G.L.s de l'oxyde d'éthylène. Ces valeurs ont le statut de "interim" A.E.G.L.s Les définitions de ces valeurs A.E.G.L.s (en anglais) sont :

- **A.E.G.L.-1** : airborne concentration of a substance at or above which it is predicted that the general population, including "susceptible" but excluding "hypersusceptible" individuals, could experience notable discomfort. Airborne concentrations below A.E.G.L.-1 represent exposure levels that could produce mild odor, taste, or other sensory irritation.
- **A.E.G.L.-2** : airborne concentration of a substance at or above which it is predicted that the general population, including "susceptible" but excluding "hypersusceptible" individuals, could experience irreversible or other serious, long-lasting effects or impaired ability to escape. Airborne concentrations below A.E.G.L.-2 but at or above A.E.G.L.-1 represent exposure levels that may cause notable discomfort.

- **A.E.G.L.-3** : airborne concentration of a substance at or above which it is predicted that the general population, including "susceptible" but excluding "hypersusceptible" individuals, could experience life-threatening effects or death. Airborne concentrations below A.E.G.L.-3 but at or above A.E.G.L.-2 represent exposure levels that may cause irreversible or other serious, long-lasting effects or impaired ability to escape.

Les valeurs A.E.G.Ls (interim, june 2003) de l'oxyde d'éthylène sont donc les suivantes :

Durée (min)	10	30	60
A.E.G.L-1 (ppm)	ND	ND	ND
A.E.G.L-2 (ppm)	80	80	45
A.E.G.L-3 (ppm)	360	360	200

ND : non déterminé

Rappel : Il existe également une valeur seuil IDLH (NIOSH, 1987) correspondant à un niveau d'exposition maximale en milieu professionnel pour une durée de 30 minutes n'entravant pas l'évacuation des individus, ni n'induisant d'effets nocifs irréversibles. Pour l'oxyde d'éthylène, cette valeur est de 800 ppm (valeur révisée inchangée en 1996).

4. DONNEES DE TOXICITE CHEZ L'HOMME

4.1 DONNEES EPIDEMIOCLINIQUES

L'oxyde d'éthylène est un gaz qui est à la fois irritant pour les voies aériennes et neurotoxique après absorption pulmonaire. Son métabolisme s'effectue soit par hydrolyse, soit par conjugaison avec le glutathion aussi bien chez l'animal que chez l'homme sans différence qualitative entre l'homme et les rongeurs de laboratoire. La voie prépondérante de métabolisation est chez les rongeurs et chez l'homme la conjugaison avec le glutathion (30 à 50 % de la dose inhalée) via l'enzyme GSTT1. La toxicité pulmonaire et cérébrale de l'oxyde d'éthylène peuvent s'expliquer par une activité enzymatique GSTT1 plus faible au niveau des poumons et du système nerveux central par rapport au foie ou aux muscles (IPCS, 2004).

Des expositions de courte durée à de fortes concentrations (plusieurs centaines de ppm) provoquent le plus souvent sans prodrome, des irritations oculaires et des voies respiratoires avec cyanose, dyspnée voir développement d'un œdème pulmonaire. Il est constaté également des troubles digestifs (nausée, vomissements, diarrhée) et surtout des troubles neurologiques tels que des céphalées, de la somnolence, une asthénie, des troubles de la coordination et de manière exceptionnelle des convulsions. Plusieurs cas de cataractes ont été aussi signalés lors d'opérations de stérilisation (par exemple de matériel hospitalier) pour des expositions à de fortes concentrations.

Néanmoins, le risque majeur pour l'homme est lié aux effets génotoxiques de cette substance dus à ses propriétés alkylantes. Des anomalies génétiques au niveau lymphocytaire sont décrites aussi bien pour des expositions accidentelles à de fortes concentrations qu'à des expositions prolongées à de faibles concentrations. (INRS, 1992 ; HSDB, 1995). Il est classé mutagène par l'Union Européenne (Mut. Cat. 2.; May cause heritable genetic damage).

De plus, l'oxyde d'éthylène est classé cancérigène chez l'homme: par l'Union Européenne (Carc. Cat. 2), l'IARC (groupe 1) et l'US EPA (B1).

Enfin, l'oxyde d'éthylène est un toxique de la reproduction avéré. Il est entre autre responsable d'avortements chez des femmes exposées notamment au niveau de services de stérilisation d'hôpitaux (OMS IPCS, 2004). Il est classé toxique pour la reproduction par l'Union Européenne (R45).

Il n'existe pas de données de létalité chez l'homme suite à une exposition accidentelle à l'oxyde d'éthylène. Une étude (Marchand *et al.*, 1956) rapporte une exposition létale de 3 travailleurs dans une manufacture d'oxyde d'éthylène mais les conclusions de l'enquête post-accident montre que la mort a été induite par une exposition conjointe à du dichloroéthane et de la chlorhydrine de glycol.

En raison du peu de données disponibles dans la littérature chez l'homme pour des expositions aiguës, les études de toxicité sub-chronique présentant un intérêt dans le cadre de la détermination des effets et des seuils ont été reportées ci-après :

◆ **Garry et al. (1979)**

Cette étude rapporte les tableaux cliniques observés chez 15 infirmières exposées à des concentrations de 36 à 1500 ppm d'oxyde d'éthylène. La fréquence enregistrée d'apparition de signes d'irritation des voies aériennes supérieures est en faveur d'une exposition intermittente au toxique. Douze infirmières ont présenté des signes d'irritation de la gorge, des conjonctives oculaires ainsi que des céphalées, des nausées, des diarrhées et des signes neurologiques divers (difficultés d'élocution, perte de mémoire, asthénie, vertiges et troubles de la coordination motrice). Les temps d'expositions ne sont pas reportés mais les descriptions cliniques sont à rapprocher d'une exposition sub-chronique à chronique.

De plus, 4 autres infirmières exposées de manière chronique à l'oxyde d'éthylène ont fait l'objet d'investigations plus poussées. Outre l'étude des signes respiratoires et neurologiques, des analyses de sang ont montré une augmentation significative du taux d'échange des chromatides sœurs 3 et 8 semaines après la dernière exposition connue. Un groupe de 8 individus ayant manifesté des signes cliniques d'intensité moindre a également présenté une augmentation de ce taux d'échanges 9 semaines après exposition.

◆ **Gross et al. (1979)**

Quatre travailleurs âgés d'une trentaine d'années ont été exposés à des concentrations inconnues d'oxyde d'éthylène mais estimées supérieures à 700 ppm (pics de concentration) en raison d'une détection olfactive de la substance. Une encéphalopathie aiguë a été observée chez un des individus exposés. Une neuropathie périphérique a été notée chez les trois autres, avec des manifestations cliniques pour 2 d'entre eux (diminution des réflexes musculo-tendineux, ataxie, fourmillements dans les doigts et les orteils). La durée d'exposition a été évaluée à 2-3 semaines pour trois individus et à 2 mois pour le quatrième. Des anomalies de la conduction nerveuse n'ont pas été déterminées chez 2 patients qui ont continué leur travail à des niveaux d'expositions plus faibles. Pour le troisième, ces anomalies de conduction nerveuse existant, il a été soustrait à toute exposition à l'oxyde d'éthylène.

◆ **Salinas et al. (1981)**

Cet auteur décrit le cas d'une intoxication aiguë d'une femme de 43 ans avec des manifestations neurologiques. Cette femme a été exposée 3 fois successives sur des périodes d'environ 1 heure à l'oxyde d'éthylène (concentrations inconnues). Les symptômes d'intoxication observés ont été des épisodes récurrents de nausée, des spasmes de l'estomac, une pâleur, une intolérance à la lumière, des courtes périodes de perte de conscience, des mouvements incontrôlés des membres ainsi que des phases d'apnée. La patiente a présenté des malaises et une incapacité à effectuer certains mouvements pendant 1 semaine après l'exposition. Les tests neurologiques réalisés 3 semaines après exposition se sont révélés normaux. Deux mois après, la patiente ne présentait plus de symptômes.

◆ **Deleixhe *et al.* (1986), Laurent (1988)**

Ces deux auteurs rapportent une même étude de cas réalisée au sein d'une unité de stérilisation d'un hôpital utilisant de l'oxyde d'éthylène. Trois sujets ont été exposés à des concentrations supérieures à 700 ppm (détection olfactive) pendant environ 30 minutes. Ces individus ont présenté des signes cliniques tels que des irritations oculaires et des voies aériennes supérieures, des céphalées, une asthénie, une sécheresse de la bouche, des troubles digestifs et pour deux d'entre eux un prurit sévère. Pour les deux femmes exposées à des niveaux moindres d'oxyde d'éthylène, les symptômes décrits se limitent à des céphalées, de l'asthénie et des diarrhées pendant 3 jours. Les échanges de chromatides sœurs ont été mesurés chez les 3 hommes exposés à des concentrations élevées 5 jours et 2 ans après l'exposition. Tous les trois ont montré une augmentation du taux d'échanges de chromatides sœurs (ECS) avec une moyenne de 13,8 figures/cellules au lieu de 8,6 chez les individus témoins. Cette augmentation était significativement élevée mais s'est atténuée pour disparaître au cours des 2 ans de suivi.

◆ **Deschamps *et al.* (1992)**

Un cas d'asthme persistant a été observé chez un homme exposé à une concentration supérieure à 700 ppm (détection olfactive). Après 4 expositions de 4 heures (1/jour), le sujet a développé de la toux, une dyspnée associée à une respiration sifflante. Un et 3 ans après exposition, les tests des fonctions respiratoires pratiqués ont montré une obstruction bronchique ainsi qu'une hyper-réactivité bronchique en faveur d'un asthme de type professionnel. Les tests cutanés n'ont pas révélé d'atopie et aucune immunoglobuline de type E dirigées contre l'oxyde d'éthylène n'a été détectée. De plus, les tests neurologiques ont montré des anomalies de type sensoriel et moteur.

◆ **Tates *et al.* (1995)**

Sept travailleurs exposés à des concentrations de 29 à 436 ppm d'oxyde d'éthylène ont fait l'objet de tests génétiques dont les résultats ont été comparés à ceux de 7 individus non exposés. Les fréquences d'ECS (échanges de chromatides sœurs), de mutations hprt (mutations du locus hprt dans le génome humain, Syndrome de Lesch Nyhan) et de micronoyaux ont été mesurées de 3 à 6 mois après expositions au niveau des lymphocytes périphériques. Bien que le taux élevé d'adduits à l'hémoglobine indique des expositions à des concentrations élevées d'oxyde d'éthylène, les différents tests génétiques ne montrent pas de résultats significativement différents chez les individus exposés par rapport aux témoins. Les auteurs suggèrent que les lésions génétiques induites par les expositions aient été réparées lors des tests et/ou que les lymphocytes altérés avaient été remplacés par le turn-over cellulaire naturel. Ces résultats apparaissent être en contradiction avec les études de Deschamps *et al.* (1992) et Laurent (1988).

4.2 DONNEES EXPERIMENTALES CHEZ LES VOLONTAIRES SAINS

◆ Walker et Greeson (1932)

Quatre volontaires ont été exposés à des concentrations de 13 349 ou 2 670 ppm d'oxyde d'éthylène. Pour 13 349 ppm, les sujets ont ressenti des irritations nasales sans signes cliniques en moins de 10 secondes. A 2 670 ppm, les volontaires ont décrit la perception d'une odeur similaire à l'acide acétique. A ce niveau, l'index d'irritation a été plus faible. Aucune information n'est fournie quant à la durée totale d'exposition et aux mesures des concentrations d'exposition.

◆ Jacobson *et al.* (1956)

Un osmoscope a été utilisé chez des volontaires sains pour mesurer le seuil minimal de détection olfactive de l'oxyde d'éthylène. La valeur de détection est en moyenne de 700 ppm et l'odeur est caractérisée de douceâtre, fruitée, alcoolique ou d'éther.

◆ Hellman et Small (1974)

Ces auteurs ont évalué les seuils de perception olfactive de 101 dérivés du pétrole chez l'homme. Pour l'oxyde d'éthylène, ce seuil a été déterminé entre 260 et 500 ppm (100 % de perception). De plus, les volontaires ont décrit l'odeur comme douceâtre et similaire à l'oléfine. Cet intervalle de valeurs classe l'oxyde d'éthylène dans les substances à faible pouvoir olfactif.

5. DONNEES DE TOXICITE CHEZ L'ANIMAL

5.1 ETUDE DES EFFETS LETAUX

Le détail des conditions expérimentales est donné en Annexe (c.f. §9., Tableau 1). La cotation des études selon les critères de classification de Klimisch est reportée à la suite de la référence bibliographique (cotation "x").

5.1.1 CHEZ LES RONGEURS : RAT, SOURIS ET COBAYES

La plupart des études de détermination de la toxicité aiguë (CL₅₀) par inhalation sont effectuées sur rongeurs. Les espèces généralement utilisées sont le rat et la souris.

Les principaux résultats recueillis sont reportés ci-après.

5.1.1.1 CHEZ LE RAT

◆ Walker et Greeson (1932) – cotation 3

Cette étude réalisée avant l'apparition des BPL présente les résultats d'une série d'expériences chez le rat avec peu de détails techniques et méthodologiques.

Des rats (3/lot) ont été exposés à une mixture (un mélange) d'oxyde d'éthylène et d'air pendant 30 minutes. Aucune description du schéma expérimental, ni des mesures des concentrations d'exposition, n'est précisée. Les auteurs ont observé une mortalité chez les rats pour des concentrations de 12500 et 10679 ppm (pas de quantification) et une absence de mortalité pour 7119 ppm pour des expositions de 30 minutes. La mortalité est observée au plus tard 6 heures après l'exposition. L'examen post-mortem montre un œdème aigu pulmonaire avec une létalité liée à une paralysie des centres nerveux respiratoires.

◆ Jacobson et al. (1956) – Cotation 2

Cette étude a été réalisée avant la mise en place des BPL mais les descriptions techniques (protocole) et les résultats présentés sont suffisants pour justifier une cotation de Klimisch 2.

Des rats males (10/lot) ont été exposés à des concentrations de 882 à 2298 ppm d'oxyde d'éthylène pendant 240 minutes. La mort et les signes cliniques ont été enregistrés pendant 14 jours. Les données individuelles de mortalité sont reportées en Annexe A.

La concentration létale 50 % calculée est de 1460 ppm pour 240 minutes.

Les signes cliniques observés incluent une augmentation de l'activité motrice avec un toilettage accru, une rhinorrhée claire, des larmoiements, une sialorrhée, de la diarrhée, un tirage costal et la mort. La sévérité des signes d'atteinte des voies aériennes supérieures est fonction de la concentration d'exposition.

L'examen post-mortem montre une congestion modérée et des pétéchies (hémorragies ponctiformes) de la muqueuse trachéale. Les lésions pulmonaires les plus intenses sont des zones œdémateuses diffuses pouvant impliquer les zones péribronchiques.

Dans une seconde partie de l'étude, 20 rats ont été exposés à 440 ppm d'oxyde d'éthylène, 6 heures/jour, 5 jours/semaine pendant 6 semaines. Une mortalité de 65 % (13/20) a été observée. Les signes cliniques enregistrés sont une sécrétion nasale sanguinolente, de la diarrhée, une dyspnée, une perte de poids, et une faiblesse et une paralysie des membres postérieurs. L'altération de l'état général ainsi que la paralysie des membres se sont révélées réversibles quelques mois après l'exposition. L'examen nécropsique a montré une hémosidérose marquée splénique chez quelques animaux.

◆ **Nachreiner (1991) – Cotation 2**

Cette étude a été réalisée après la mise en place des BPL sans en suivre les principes. Mais les descriptions techniques (protocole) et les résultats présentés sont suffisants pour justifier une cotation de Klimisch 2.

Des rats Sprague-Dawley (5/lot/sexe) ont été exposés pendant 240 minutes à des concentrations de 1021 à 1850 ppm d'oxyde d'éthylène. Deux lots supplémentaires de males ont été exposés à des concentrations de 2026 ou 2182 ppm et un lot de femelles à 1637 ppm. Les données individuelles de mortalité sont reportées en annexe A.

Les concentrations létales 50 % suivantes ont été calculées:

- ◆ CL₅₀ 240 minutes = 1972 ppm (mâles)
- ◆ CL₅₀ 240 minutes = 1537 ppm (femelles)
- ◆ CL₅₀ 240 minutes = 1741 ppm (2 sexes)

Les signes cliniques observés sont des irritations oculaires et des voies respiratoires pendant l'exposition. Des signes d'atteinte neurologique sont également observés pendant l'exposition et 3 à 4 jours après sauf à la plus faible concentration (1021 ppm). Pendant l'exposition, les animaux ont présenté blépharospasme, gonflement des tissus oculaires, exsudations oculaires, nasales et buccales ; détresse respiratoire, et une hypoactivité. Après exposition, des trémulations et une absence de réflexes des membres et de la queue ont été notés chez certains animaux.

A l'autopsie, il a été observé un exsudat dans les cavités nasales, des croûtes au niveau du pharynx et de la bouche, une augmentation du volume pulmonaire (chez les males aux 2 plus fortes concentrations), des foyers diffus de décoloration pulmonaire (tous les lots) et des hémorragies cérébrales (males à 2182 ppm).

◆ **Nachreiner (1992) – Cotation 2**

Cette étude a été réalisée après la mise en place des BPL sans en suivre les principes. Mais les descriptions techniques (protocole) et les résultats présentés sont suffisants pour justifier une cotation de Klimisch 2..

Des rats Sprague-Dawley (5/lot) ont été exposés pendant 60 minutes à des concentrations de 4827 à 6161 ppm d'oxyde d'éthylène pour les males et 3609 à 4287 ppm pour les femelles. Les données individuelles de mortalité sont reportées en annexe A.

Les concentrations létales 50 % suivantes ont été calculées:

- ◆ CL₅₀ 60 minutes = 5748 ppm (males)
- ◆ CL₅₀ 60 minutes = 4439 ppm (femelles)
- ◆ CL₅₀ 60 minutes = 5029 ppm (2 sexes)

La concentration de 4064 ppm n'a pas été incluse dans les calculs et a été considérée comme un point erratique. Ce point a été de nouveau réalisé à la fin de l'étude.

Il convient de noter un problème dans la mesure du taux d'humidité lors de l'expérimentation. Cet écart a pu éventuellement participer à accroître les effets irritants et induire des valeurs plus conservatrices.

Comme pour 240 minutes, les signes cliniques sont observés pendant l'exposition et 3 à 4 jours après. Une asthénie et une hypoactivité sont observées pendant l'exposition chez tous les animaux. Après exposition, les animaux ont présenté une hypopnée, une hypoactivité ainsi que des trémulations sauf à la concentration de 4827 ppm. Une ataxie est observée chez tous les lots de femelles et chez les males à 6161 ppm.

A l'autopsie, des croûtes sont présentes dans les cavités nasales ainsi que des foyers diffus de décoloration pulmonaire, quel que soit le sexe. Chez les femelles à 4064 ppm, une décoloration des reins est également enregistrée.

5.1.1.2 CHEZ LA SOURIS

◆ **Walker et Greeson (1932) – cotation 3**

Cette étude réalisée avant l'apparition des BPL présente les résultats d'une série d'expériences chez la souris avec peu de détails techniques et méthodologiques.

Des souris (3/lot) ont été exposées à une mixture d'oxyde d'éthylène et d'air pendant 30 minutes. Aucune description du schéma expérimental, ni des mesures des concentrations d'exposition n'est précisée. Toutes les concentrations testées induisent une mortalité de 100 %.

◆ **Jacobson et al. (1956) – Cotation 2**

Cette étude a été réalisée avant la mise en place des BPL mais les descriptions techniques (protocole) et les résultats présentés sont suffisants pour justifier une cotation de Klimisch 2.

Des souris femelles (10/lot) ont été exposées à des concentrations de 533 à 1365 ppm d'oxyde d'éthylène pendant 240 minutes. La mort et les signes cliniques ont été enregistrés pendant 14 jours. Les données individuelles de mortalité sont reportées en Annexe A.

La concentration létale 50 % calculée est de 835 ppm pour 240 minutes.

Les signes cliniques observés sont identiques à ceux décrits chez le rat. A l'autopsie, seule une distension de l'estomac a été observée.

Dans une seconde partie de l'étude, 30 souris ont été exposées à 400 ppm, 6 heures/jour, 5 jours/semaine pendant 6 semaines. Une mortalité de 80 % (24/30) est observée chez les animaux exposés contre 10 % (3/30) chez les témoins. Les signes cliniques ont été une diminution du poids corporel. Aucune altération histologique n'a été notée chez ces femelles.

◆ **Hollingsworth et al. (1956) – Cotation 2**

Cette étude a été réalisée avant la mise en place des BPL mais les descriptions techniques (protocole) et les résultats présentés sont suffisants pour justifier une cotation de Klimisch 2.

Des souris femelles(5/lot) ont été exposés à l'oxyde d'éthylène selon le même schéma expérimental que celui décrit chez le rat. A la concentration de 841 ppm, pour 8 expositions de 7 heures, toutes les femelles sont mortes.

Après 7 expositions à la concentration de 357 ppm, une mortalité de 40 % est enregistrée.

A l'autopsie, les lésions incluent des irritations sévères des voies respiratoires et une infection pulmonaire secondaire responsable de la mort.

Un lot supplémentaire de 10 femelles a été exposé à 357 ppm 33 fois. Une mortalité de 100 % a été notée.

◆ **NTP (1987) – Cotation 2**

Cette étude a été réalisée après la mise en place des BPL sans suivi des principes mais les descriptions techniques (protocole) et les résultats présentés sont suffisants pour justifier une cotation de Klimisch 2.

Des souris B6C3F1 (5/lot/sexe) ont été exposées à des concentrations comprises entre 100 à 1600 ppm d'oxyde d'éthylène pendant 240 minutes et observées ensuite pendant 14 jours. Les données individuelles de mortalité sont reportées en annexe A.

Une concentration létale 50 % de 660 ppm a été calculée chez les femelles (pas de calcul chez les mâles).

Tous les males exposés à 800 ppm meurent dans les 2 à 6 jours après exposition et 4 femelles dans les 1 à 3 jours. Tous les animaux exposés à 1600 ppm meurent dans les 4 heures après exposition. Aucune mortalité n'est observée pour les concentrations de 100 et 400 ppm.

A 800 ppm, larmoiements et dyspnée sont observés chez les souris. A 1600 ppm, les animaux présentent une dyspnée sévère, des troubles de la coordination motrice, de la diarrhée et un état semi-conscient. Aucun signe clinique n'est observé à 100 et 400 ppm. Il n'a pas été pratiqué d'autopsie chez ces animaux.

Dans une seconde partie, des souris (5/lot/sexe) ont été exposées pendant 14 jours, 6 heures/jour, 5 jours/ semaine à des concentrations de 50 à 800 ppm. Tous les animaux exposés à 800 ppm meurent dans les 24 heures après la première exposition (sauf 1 femelle ayant survécu 48 heures) et ont présenté une posture voussée et une hypoactivité. Tous les animaux exposés de 50 à 400 ppm ont survécu sauf 2 femelles à 200 ppm (morts non reliées à l'exposition).

5.1.1.3 COBAYES

◆ **Waite et al. (1930) – Cotation 2-3**

Cette étude a été réalisée avant la mise en place des BPL avec peu d'éléments techniques mais avec une bonne description des données expérimentales chez l'animal

Des cobayes (1 à 4/lot) ont été exposés en corps entier à différentes concentrations d'oxyde d'éthylène (250 à 85 000 ppm) pour des durées d'exposition de 1 à 480 minutes. Les données individuelles de mortalité ne sont pas disponibles. Tous les animaux (sauf à 1250 ppm) ont présenté des signes d'irritation nasale dont l'intensité est corrélée à la concentration et à la durée d'exposition. Les autres signes cliniques sont également un larmoiement intense, des clignements des yeux et un strabisme d'intensité dose-dépendante. Les irritations oculaires et nasales sont observées pendant et 24 heures après l'exposition.

La mortalité est enregistrée dans les 24 premières heures pour les couples concentration/temps d'exposition suivants : 85 000 ppm/33 min, 25 000 ppm/60 min, 14 000 ppm/60 ou 107 min, 7 000 ppm/150 min, 3 000 ppm/330 min.

Une mortalité retardée jusqu'à 8 jours après exposition est observée pour les couples concentration/temps d'exposition suivants : 51 000 ppm/6 min, 40 000 ppm/20 min, 14 000 ppm/20 min, 7 000 ppm/60 min, 3 000 ppm/190 min et 300 ppm/480 min.

Des signes cliniques ont été notés à tous les niveaux d'exposition. Les animaux ont présenté un exsudat nasal hémorragique séreux pour des concentrations supérieures à 3 000 ppm ainsi qu'une dyspnée et un tirage costal. Les expositions supérieures à 7 000 ppm entraînent une instabilité et des chutes sur le flanc. Seule l'exposition à 250 ppm pendant 480 minutes n'entraîne aucun signe clinique.

L'examen post-mortem des animaux morts en cours d'exposition a montré une inflammation des conjonctives oculaires et nasales et une cyanose des muqueuses buccales. L'autopsie de ces animaux a mis en évidence une congestion et un œdème pulmonaire, un exsudat séreux bronchique et trachéal ainsi qu'une congestion du foie, du pancréas et des reins. Les cobayes morts

entre le 1^{er} et le 8^e jour après exposition n'ont présenté qu'une congestion pulmonaire. Les niveaux d'exposition asymptomatiques ou n'entraînant pas la mort n'induisent aucune modification anatomo-pathologique.

◆ **Walker et Greeson (1932) – cotation 3**

Cette étude réalisée avant l'apparition des BPL présente les résultats d'une série d'expériences chez le cobaye avec peu de détails techniques et méthodologiques.

Des cobayes (3/lot) ont été exposés à un mélange d'oxyde d'éthylène et d'air pendant 30 minutes. Aucune description du schéma expérimental, ni des mesures des concentrations d'exposition, n'est précisée. A la concentration testée (13 349 ppm) une mortalité de 100 % est observée dans les 3 jours après exposition. L'examen post-mortem a révélé une congestion pulmonaire ainsi qu'une infection respiratoire aiguë.

◆ **Hollingsworth et al. (1956) – Cotation 2**

Cette étude a été réalisée avant la mise en place des BPL mais les descriptions techniques (protocole) et les résultats présentés sont suffisants pour justifier une cotation de Klimisch 2.

Des cobayes (8/lot/sexe) ont été exposés à l'oxyde d'éthylène selon le même schéma expérimental que celui décrit chez le rat. A la concentration de 841 ppm, pour 8 expositions de 7 heures, tous les animaux sont morts. Des cobayes supplémentaires ont été exposés seulement 2 à 3 fois et ont été euthanasiés 1 ou 3 jours après exposition. Les signes macroscopiques observés sont des altérations pulmonaires, hépatiques, rénales et des glandes surrénales.

5.1.2 CHEZ LE LAPIN

◆ **Hollingsworth et al. (1956) – Cotation 2**

Cette étude a été réalisée avant la mise en place des BPL mais les descriptions techniques (protocole) et les résultats présentés sont suffisants pour justifier une cotation de Klimisch 2.

Des lapins (1/lot/sexe) ont été exposés à l'oxyde d'éthylène selon le même schéma expérimental que celui décrit chez le rat. A la concentration de 841 ppm, pour 8 expositions de 7 heures, tous les animaux sont morts.

5.1.3 CHEZ LE CHIEN

◆ **Jacobson et al. (1956) – Cotation 2**

Cette étude a été réalisée avant la mise en place des BPL mais les descriptions techniques (protocole) et les résultats présentés sont suffisants pour justifier une cotation de Klimisch 2.

Des chiens Beagle (3/lot) ont été exposés à des concentrations de 327 à 2830 ppm d'oxyde d'éthylène pendant 240 minutes. La mort et les signes cliniques ont

été enregistrés pendant 14 jours. Les données individuelles de mortalité sont reportées en Annexe A.

La concentration létale 50 % calculée est de 960 ppm pour 240 minutes.

Pour la plus forte concentration (2830 ppm), les chiens ont montré des signes d'irritation nasale et oculaire, une dyspnée, de la diarrhée, des vomissements muqueux, des convulsions et la mort. Pour 1393 ppm seules les irritations nasales et oculaires ainsi que les vomissements ont été observés. Aucun signe clinique n'est décrit pour les concentrations plus faibles.

L'examen post-mortem montre une congestion modérée pulmonaire, une dilatation périvasculaire au niveau des espaces lymphatiques, un œdème périvasculaire ainsi qu'une distension de l'estomac.

5.1.4 CHEZ LES PRIMATES NON HUMAINS

◆ Hollingsworth et al. (1956) – Cotation 2

Cette étude a été réalisée avant la mise en place des BPL mais les descriptions techniques (protocole) et les résultats présentés sont suffisants pour justifier une cotation de Klimisch 2.

Des singes (1/lot/sexe, espèce non spécifiée) ont été exposés à l'oxyde d'éthylène selon le même schéma expérimental que celui décrit chez le rat. A la concentration de 841 ppm, pour 8 expositions de 7 heures, seule la femelle est morte.

5.2 ETUDE DES EFFETS NON LETAUX

5.2.1 CHEZ LES RONGEURS : RAT, SOURIS ET COBAYES

5.2.1.1 CHEZ LE RAT

◆ Hollingsworth et al. (1956) – Cotation 2

Cette étude a été réalisée avant la mise en place des BPL mais les descriptions techniques (protocole) et les résultats présentés sont suffisants pour justifier une cotation de Klimisch 2.

Cette équipe a réalisé plusieurs expériences chez des rats (10/lot/sexe) exposés à des vapeurs d'oxyde d'éthylène pour des concentrations comprises entre 49 et 841 ppm.

Une série de 8 expositions de 7 heures/jour, 5 jours/semaine à la concentration de 841 ppm entraîne une mortalité de 100 % des animaux. Les signes cliniques observés sont essentiellement des signes d'irritation des voies respiratoires. Des animaux supplémentaires ont été exposés uniquement 2 ou 3 fois et ont été euthanasiés 1 ou 3 jours après. A l'autopsie, les animaux ont présenté un œdème interstitiel, une congestion et des hémorragies alvéolaires au niveau pulmonaire. Une dégénérescence graisseuse du foie et des glandes surrénales, une congestion et une altération des tubules rénaux ont également observé. Les effets rénaux ont été plus marqués à l'autopsie 3 jours après exposition par rapport aux autopsies réalisées 24 heures après.

Une série d'expositions à 357 ppm, 7 heures/jour, 5 jours/semaine, entraîne une mortalité de 10 % (2/20 rats). Les signes cliniques observés sont une irritation sévère pulmonaire et des effets respiratoires secondaires. A cette concentration 10 mâles et 10 femelles ont également été exposés de 33 à 59 fois. Une mortalité de 90 % (18/20) est observée après la 38^e exposition ayant pour cause une infection pulmonaire secondaire. Pendant la dernière période de ces expositions, une atteinte du système nerveux au niveau lombaire et sacré est enregistrée se caractérisant par une paralysie et une atrophie musculaire des membres postérieurs. La récupération avec un retour à l'état normal est complète entre 100 et 132 jours après exposition chez les animaux survivants.

◆ **Embree et al. (1977) - cotation 2**

Cette étude a été réalisée avant la mise en place des BPL mais les descriptions techniques (protocole) et les résultats présentés sont suffisants pour justifier une cotation de Klimisch 2.

Dans cette étude, des rats Long Evans males ont été exposés à 1000 ppm d'oxyde d'éthylène pendant 240 minutes. Les animaux ont présenté des signes d'irritation des yeux et des voies aériennes ainsi qu'une dépression du système nerveux central et une diarrhée. Ces animaux ont ensuite fait l'objet d'un test visant à évaluer les effets mutagènes de la substance au niveau des cellules germinatives (spermatozoïdes). Les animaux ont également été accouplés avec des femelles naïves 1 fois par semaine et ceci pendant 10 semaines consécutives. Il a été observé une augmentation significative de la mortalité post-implantation (index mutagénique) au cours des 5 premières semaines d'accouplements chez les femelles accouplées avec des mâles exposés à l'oxyde d'éthylène. De plus, une diminution significative de l'index de fertilité (nombre de femelles gravides/nombre de femelles accouplées) a été observée lors de la deuxième semaine. Le taux de perte foétale pré-implantation n'a pas été affecté. La mortalité accrue post-implantation des foetus suggère que l'oxyde d'éthylène affecte les cellules germinatives après la phase de méiose.

◆ **Osnishi et al. (1985) - cotation 2**

Cette étude a été réalisée avant la mise en place des BPL mais les descriptions techniques (protocole) et les résultats présentés sont suffisants pour justifier une cotation de Klimisch 2.

Les effets neurologiques de l'oxyde d'éthylène ont été évalués chez des rats wistar (5/lot) exposés à 500 ppm pendant 6 heures, 3 fois par semaine, 13 semaines (étude subchronique). Entre la 5^e et la 8^e semaine d'exposition, les animaux ont présenté des difficultés de locomotion. Puis 3 à 4 semaines avant la fin de l'exposition, une ataxie des membres postérieurs s'est développée. Cette ataxie n'était pas associée à une atrophie musculaire ou une ptose de pied suggérant l'implication des neurones sensoriels lombo-sacrés. L'examen en microscopie optique et électronique des nerfs périphériques a mis en évidence une dégénération axonale des fibres myélinisées sans implication du pericaryon au niveau du ganglion lombaire dorsal caudal. Une atteinte des fibres myélinisées au niveau des racines lombaires spinales a également été observée.

5.2.1.2 CHEZ LA SOURIS

◆ **NTP (1987) – Cotation 2**

Cette étude a été réalisée après la mise en place des BPL sans suivi des principes mais les descriptions techniques (protocole) et les résultats présentés sont suffisants pour justifier une cotation de Klimisch 2.

Des souris B6C3F1 (30/lot/sexe) ont été exposées à des concentrations de 10 à 250 ppm 6 heures/jour, 5 jours/semaine pendant 10 (mâles) ou 11 (femelles) semaines. Pour ces concentrations, aucun signe évident de toxicité n'a été observé.

Des tests neuromusculaires ont été réalisés chez 5 femelles à mi-exposition et chez 5 mâles et 5 femelles en fin d'exposition. A 250 ppm, les animaux présentent des modifications des réflexes plantaires et de la queue, des réflexes de redressement et de l'activité motrice. A 50 et 100 ppm, seule l'activité motrice est modifiée. De plus, les analyses sanguines pratiquées montrent une légère anémie pour les 2 sexes à 250 ppm. Certains organes présentent une diminution de poids des testicules ou de la rate sans modifications histologiques.

Dans une seconde étude, des souris B6C3F1 (10/lot/sexe) ont été exposées à des concentrations de 50 à 600 ppm 6 heures/jour, 5 jours/semaine pendant 14 semaines. Les expositions à 400 et 600 ppm ont entraîné la mort des animaux. Aucun signe de toxicité n'est enregistré chez les souris exposées à 50 ppm. Pour les autres concentrations, l'examen histologique a montré des modifications des cavités nasales, du thymus et de la rate à 200 ppm et une altération des reins à 100 ppm chez les mâles et 200 ppm chez les femelles.

5.2.2 CHEZ LE LAPIN

◆ **Walker et Greeson (1932) – cotation 3**

Cette étude réalisée avant l'apparition des BPL présente les résultats d'une série d'expériences chez le lapin avec peu de détails techniques et méthodologiques.

Des lapins (3/lot) ont été exposés pendant 30 minutes à des concentrations estimées entre 7 119 ppm et 13 349 ppm. Aucune description du schéma expérimental, ni des mesures des concentrations d'exposition n'est précisée.

Seule à la plus forte concentration, une faiblesse des membres postérieurs est enregistrée.

5.2.3 CHEZ LE CHIEN

◆ **Jacobson et al. (1956) – Cotation 2**

Cette étude a été réalisée avant la mise en place des BPL mais les descriptions techniques (protocole) et les résultats présentés sont suffisants pour justifier une cotation de Klimisch 2.

Dans la seconde partie de l'étude, 3 chiens ont été exposés à 290 ppm d'oxyde d'éthylène, 6 heures/jour, 5 jours /semaine pendant 6 semaines. Les signes cliniques observés chez 2 des 3 chiens incluent des vomissements, des trémulations transitoires, une faiblesse des membres postérieurs. Une anémie est également présente chez les 3 chiens.

A l'autopsie, il a été reporté une congestion pulmonaire, un collapsus alvéolaire modéré et une atrophie musculaire des membres postérieurs.

5.2.4 CHEZ LES PRIMATES NON HUMAINS

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

6. ANALYSE DES DONNEES DE TOXICITE

6.1 ANALYSE DES DONNEES DE MORTALITE

6.1.1 ETUDES QUALITATIVES

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

- ◆ **Jacobson *et al.* (1956) - cotation 2 - rat, souris**
- ◆ **NTP (1987) – cotation 2 - souris**
- ◆ **Nachreiner (1991) – Cotation 2 - rat**
- ◆ **Nachreiner (1992) – Cotation 2 - rat**

Les résultats de ces études sont présentés dans les tableaux en annexe 1.

Les études de Jacobson *et al.* (1956) et NTP (1987) n'ont pas été retenues car elles ne présentent qu'un temps d'exposition de 240 minutes. Le groupe d'experts a donc décidé de se baser sur les études de Nachreiner (1991 et 1992) qui peuvent être rassemblées (deux temps d'exposition: 60 et 240 minutes).

De plus, il est préféré de retenir les études effectuées chez le rat car il s'agit de l'espèce de prédilection pour les études de mortalité par inhalation (cf ACUTEX TGD, OECD GD 39).

Les études de Nachreiner (1991 et 1992) montrent une plus grande sensibilité des rats femelles. Il a donc été décidé de ne retenir que les rats femelles pour l'analyse quantitative.

Du fait, des déviations mineures observées dans les études de Nachreiner, l'étude de Jacobson *et al.* (1956) fera également l'objet d'une analyse quantitative pour une comparaison.

6.1.2 ANALYSE QUANTITATIVE

Cette analyse quantitative a été effectuée à partir des études retenues en § 6.1.1.

Les études de Nachreiner donnent plusieurs couples durée/concentration, le modèle statistique employé est le modèle « probit standard ». (annexe 3)

L'étude de Jacobson *et al.* ne donne qu'un couple durée/concentration, le modèle statistique employé est le modèle « probit standard » et une extrapolation aux autres temps est effectuée avec $n = 3$ pour les durées d'exposition inférieures à 240 minutes et $n = 1$ pour les durées d'expositions supérieures à 240 minutes (annexe 4).

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Nous pouvons alors écrire :

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

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

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

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

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

Les équations probit établies et les valeurs n correspondantes sont les suivantes :

Probit-standard (Nachreiner, 1991 et 1992)

Rat - femelle

$$Y = 8 \ln(\text{concentration}) + 6,055 \ln(\text{temps}) - 91.78$$

$$n = 1,321 - \text{IC95} [0,469 ; 4,484]$$

Probit-standard - une seule durée d'exposition (Jacobson et al., 1956)

Rat

$$Y = 3.021 \ln(C) - 21.909$$

De plus, dans le green book (TNO, 1992), une équation probit est également proposée pour le rat (Duiser, 1985). Cette équation est la suivante :

• **Rat**

$$Y = 3.05 \ln(\text{concentration}) + 3.05 \ln(\text{temps}) - 23.33$$

$$n = 3.05/3.05 = 1$$

Enfin, pour la détermination de la valeur A.E.G.L-3 (Fédéral Register, 2003), les données expérimentales retenues sont celles de chez le rat (Jacobson *et al.*, 1956), associées à la valeur $n = 1,2$ dérivée des données chez le rat de cette même étude et à un facteur de sécurité de 10.

6.2 ANALYSE DES EFFETS NON LETAUX

6.2.1 SYNTHÈSE DES EFFETS NON LETAUX CHEZ L'HOMME

Concentration (ppm)	Temps (min)	Effets	Référence
> 700 ppm	2-3 semaines	Anomalies de la conduction nerveuse	Gross <i>et al.</i> (1979)
> 700 ppm	30	Irritations oculaires et respiratoires. Augmentation du taux d'échanges de chromatides sœurs dans lymphocytes circulants (*)	Deleixhe (1986) Laurent (1988)
> 700 ppm	4 x 240	Hyperactivité bronchique persistante en faveur d'un asthme, troubles de la conduction nerveuse	Deschamps <i>et al.</i> (1992)

(*) : Les résultats de ces articles sont contredits par ceux de l'étude de Tates *et al.* (1995) qui a montré une absence de modifications du taux d'échanges des chromatides sœurs chez des sujets exposés à l'oxyde d'éthylène.

6.2.2 SYNTHÈSE DES EFFETS NON LÉTAUX CHEZ L'ANIMAL

Espèce	Concentration (ppm)	Temps (min)	Effets	Référence
Rat	1000	240	Dépression du système nerveux central, irritations oculaires et respiratoires, diarrhée	Embree <i>et al.</i> (1977)

Les autres études disponibles chez l'animal relatant des effets non létaux sont des études à expositions répétées de 10, 11 ou 13 semaines, 6 heures par jour.

7. REVUE DES RESULTATS

7.1 EXTRAPOLATION DES DONNÉES EXPÉRIMENTALES DE L'ANIMAL À L'HOMME

Des données de mortalité sont disponibles chez le rat, la souris et le chien.

Les données disponibles chez l'homme et l'animal permettent de suggérer que les mécanismes d'action toxique de cette substance sont semblables entre espèces. L'oxyde d'éthylène a une action irritante des voies respiratoires supérieures. Il est également décrit pour cette substance des effets sur le système nerveux périphériques et sur le système reproducteur mais ces effets ne sont mis en évidence que lors d'expositions répétées.

7.2 SEUILS D'EFFETS LÉTAUX CHEZ L'HOMME

Comme décrit dans le paragraphe 6.1, les données individuelles de mortalité chez les rats des études de Nachreiner (1991 et 1992) ont été retenues pour l'analyse probit.

Les calculs ont été effectués chez le rat femelle qui est le sexe le plus sensible

Les effets locaux (irritants) de l'oxyde d'éthylène permet de ne pas ajouter de facteur d'incertitude lors de l'extrapolation des données animales à l'homme.

L'annexe 3 donne les CL_{01} , CL_{05} et CL_{50} (mode) pour le rat ainsi que leurs intervalles de confiance et pour des durées d'exposition de 1 à 480 minutes. Les valeurs obtenues pour les CL_{01} et CL_{05} sont les suivantes :

TEMPS (min)	CL₀₁	
	Mode	Intervalle de confiance 95%
1	71 706	[5,72 ; 301 000]
10	12 550	[1,6 ; 13 900]
20	7 425	[1,06 ; 7830]
30	5 465	[0,816 ; 5 620]
60	3 233	[0,395 ; 3260]
120	1 913	[0,172 ; 1 920]
240	1 132	[0,068 ; 1 150]
480	670	[0,024 ; 694]

TEMPS (min)	CL₀₅	
	Mode	Intervalle de confiance 95%
1	78 098	[57,6 ; 1 180 000]
10	13 669	[21,4 ; 18 300]
20	8 089	[15,7 ; 8 810]
30	5 951	[11,4 ; 6 220]
60	3 521	[6,14 ; 3 570]
120	2 084	[2,83 ; 2 100]
240	1 233	[1,2 ; 1 260]
480	730	[0,362 ; 766]

Ainsi, les experts toxicologues ont donc convenu de retenir ces valeurs pour la fixation des seuils des effets létaux en cas d'émission accidentelle d'oxyde d'éthylène:

TEMPS (min)	SEL ₀₁	
	mg/m ³	ppm
1	129 071*	71 706*
10	22 590	12 550
20	13 365	7 425
30	9 837	5 465
60	5 819	3 233
120	3 443	1 913
240	2 038	1 132
480	1 206	670

* Concentrations supérieures à la LIE (3%)

TEMPS (min)	SEL ₀₅	
	mg/m ³	ppm
1	140 576*	78 098*
10	24 604	13 669
20	14 560	8 089
30	10 712	5 951
60	6 338	3 521
120	3 751	2 084
240	2 219	1 233
480	1 314	730

* Concentrations supérieures à la LIE (3%)

$$Y = 8 \ln(\text{concentration}) + 6,055 \ln(\text{temps}) - 91.78$$

$$n = 1,321 - \text{IC95} [0,469 ; 4,484]$$

7.3 SEUILS DES EFFETS IRREVERSIBLES

L'examen des données de la littérature disponibles chez l'homme ne permet pas de mettre en évidence des effets irréversibles chez l'homme après une exposition aiguë à l'oxyde d'éthylène. Il est décrit des troubles de la conduction nerveuse mais lors d'expositions répétées (Gross *et al.*, 1979 ; Deschamps *et al.* 1992). Les études de Deleixhe *et al.* (1986) et Laurent (1988) montrent une augmentation du taux d'échanges des chromatides sœurs chez des sujets exposés sur des périodes de 30 minutes mais ces résultats sont contredits par ceux de l'étude de Tates *et al.* (1995).

En l'absence de données pertinentes dans la littérature, il peut être proposé d'utiliser une fraction (1/3) de la concentration létale 1% pour la détermination des seuils des effets irréversibles. De plus, afin de tenir compte des variations intra-espèces (variabilité individuelle au sein de la population), il peut être appliqué un facteur d'extrapolation de 3 pour la détermination des seuils chez l'homme. L'oxyde d'éthylène ayant des effets locaux, il n'apparaît pas pertinent de retenir de facteur d'extrapolation inter-espèces pour le calcul de ces seuils.

Ainsi, il peut être proposé de retenir les valeurs suivantes pour la fixation des seuils des effets irréversibles en cas d'émission accidentelle d'oxyde d'éthylène :

TEMPS (min)	SEI	
	mg/m ³	ppm
1	14 341	7 967
10	2 510	1 394
20	1 485	825
30	1 093	607
60	647	359
120	383	213
240	226	126
480	134	74

7.4 SEUILS DES EFFETS REVERSIBLES

Les effets non létaux, réversibles décrits chez l'homme et chez l'animal sont observés dans le cadre d'expositions répétées. Seule l'étude de Embree *et al.* (1977) rapporte une dépression du système nerveux central et des irritations oculaires et respiratoires chez des rats mâles exposés à 100 ppm d'oxyde d'éthylène pendant 240 minutes. Or la réversibilité de ces effets n'est pas décrite et il n'a pas été pratiqué d'autopsie chez ces animaux (étude de fertilité).

Il n'existe donc pas de données pertinentes dans la littérature permettant d'identifier des niveaux d'exposition pour la détermination des seuils des effets réversibles.

Les experts toxicologues ont donc convenu de ne pas retenir de valeurs pour la fixation des seuils des effets réversibles en cas d'émission accidentelle d'oxyde d'éthylène.

7.5 SEUIL DE PERCEPTION

L'étude de Jacobson *et al.* (1956) montre que le seuil de perception olfactive chez l'homme est compris entre 317 et 1540 ppm avec une valeur moyenne de 700 ppm. Il convient toutefois de noter qu'à ces niveaux de concentrations, il est observé des signes cliniques d'irritations oculaires et des voies aériennes chez l'homme.

Hellman et Small (1974) ont déterminé un seuil de perception olfactive compris entre 260 et 500 ppm selon les individus pour l'oxyde d'éthylène.

La valeur de 260 ppm peut être retenu comme seuil de perception.

8. CONCLUSION

◆ Seuils d'effets létaux

TEMPS (min)	SEL ₀₁	
	mg/m ³	ppm
1	129 071*	71 706*
10	22 590	12 550
20	13 365	7 425
30	9 837	5 465
60	5 819	3 233
120	3 443	1 913
240	2 038	1 132
480	1 206	670

* Concentrations supérieures à la LIE (3%)

TEMPS (min)	SEL ₀₅	
	mg/m ³	ppm
1	140 576*	78 098*
10	24 604	13 669
20	14 560	8 089
30	10 712	5 951
60	6 338	3 521
120	3 751	2 084
240	2 219	1 233
480	1 314	730

* Concentrations supérieures à la LIE (3%)

◆ **Seuils d'effets irréversibles**

TEMPS (min)	SEI	
	mg/m ³	ppm
1	14 341	7 967
10	2 510	1 394
20	1 485	825
30	1 093	607
60	647	359
120	383	213
240	226	126
480	134	74

◆ **Seuils d'effets réversibles**

En l'absence de données disponibles dans la littérature, il n'a pas été possible de déterminer des seuils des effets réversibles en cas d'émission accidentelle d'oxyde d'éthylène.

◆ **Seuil de perception**

Seuil olfactif : 260 ppm

9. RÉFÉRENCES

AIHA (1994) - Emergency response planning guideline - Ethylene Oxide - AIHA emergency Response Planning Guideline Committee. American Industrial Hygiene Association. Akron.

Deleixhe A., Balsat A. and Laurent C. (1986) - Acute ethylene oxide poisoning. A propos of 5 cases (in french). *Arch Belg*, **44**, 11-12, 478-488.

Deschamps D., Rosenberg N., Soler P., Maillard G., Fournier E., Salson D. and Gervais P. (1992) - Persistent asthma after accidental exposure to ethylene oxide. *Br J Ind Med*, **49**, 7, 523-525.

Embree J.W., Lyon J.P. and Hine C.H. (1977) - The mutagenic potential of ethylene oxide using the dominant--lethal assay in rats. *Toxicol Appl Pharmacol*, **40**, 2, 261-267.

Garry V.F., Hozier J., Jacobs D., Wade R.L. and Gray D.G. (1979) - Ethylene oxide: evidence of human chromosomal effects. *Environ Mutagen*, **1**, 4, 375-382.

Gross J.A., Haas M.L. and Swift T.R. (1979) - Ethylene oxide neurotoxicity: report of four cases and review of the literature. *Neurology*, **29**, 7, 978-983.

Hellman T.M. and Small F.H. (1974) - Characterization of the odor properties of 101 petrochemicals using sensory methods. *J Air Pollut Control Assoc*, **24**, 10, 979-982.

Hollingsworth R.L., Rowe V.K., Oyen F., Mc Collister D.D. and Spencer H.C. (1956) - Toxicity of ethylene oxide determined on experimental animals. *AMA Arch Ind Health*, **13**, 3, 217-227.

HSDB (1995) - Ethylene oxide. Hazardous Substances Data Bank, National Library of Medicine. <http://www.toxnet.nlm.nih.gov>.

IARC (1997) - Overall Evaluation of Carcinogenicity: Ethylene Oxide. IARC Monographs on the Evaluation of Carcinogenic Risk of Chemicals to Humans. Lyon, World Health Organization

INRS (1992) - Fiche toxicologique n°70 - Oxyde d'éthylène. Institut National de Recherche et de Sécurité. http://www.inrs.fr/index_fla.html.

Jacobson K.H., Hackley W.B. and Feinsilver L. (1956) - The toxicity of inhaled ethylene oxide and propylene oxide vapors; acute and chronic toxicity of ethylene oxide and acute toxicity of propylene oxide. *AMA Arch Ind Health*, **13**, 3, 237-244.

Laurent C. (1988) - SCE increases after an accidental acute inhalation exposure to EtO and recovery to normal after 2 years. *Mutat Res*, **204**, 4, 711-717.

Marchand M., Delesvaux R., Claeys C. and Lejeune F. (1956) - The toxicity of ethylene oxide and a report of three fatal cases (in french). *Rev Med Min*, **10**, 5-9.

Nachreiner D.J. (1991) - Ethylene oxide: Acute Vapor Inhalation Toxicity Test in rats (4-hour test). BUSHY Run Research Center. Project ID 54-76.

Nachreiner D.J. (1992) - Ethylene oxide: Acute Vapor Inhalation Toxicity Testing according to DOT regulations (1-hour test). BUSHY Run Research Center. Project ID 54-593.

NIOSH (1987) - IDLH documentation - Ethylene oxide. <http://www.cdc.gov/niosh/idlh>.

NRC (2003) - Acute exposure guideline levels for Ethylene Oxide. National Research Council - National Academy of Sciences. Washington. interim report.60 p.

NTP (1987) - Toxicology and carcinogenesis studies of ethylene oxide (CAS No. 75-21-8) in B6C3F1 Mice (Inhalation Studies). U.S. Department of Health and Human Services, Research Triangle Park, NC. NIH Publ. No.88-2582. NTP TR 326.

Ohnishi A., Inoue N., Yamamoto T., Murai Y., Hori H., Koga M., Tanaka I. and Akiyama T. (1985) - Ethylene oxide induces central-peripheral distal axonal degeneration of the lumbar primary neurones in rats. *Br J Ind Med*, **42**, 6, 373-379.

OMS IPCS (2004) - Concise international chemical assessment document: ethylene oxide (draft). World Health Organisation, International Programme on Chemical Safety. <http://www.inchem.org/fullist.htm>.

Salinas E., Sasich L., Hall D.H., Kennedy R.M. and Morriss H. (1981) - Acute ethylene oxide intoxication. *Drug Intell Clin Pharm*, **15**, 5, 384-386.

Tates A.D., Boogaard P.J., Darroudi F., Natarajan A.T., Caubo M.E. and van Sittert N.J. (1995) - Biological effect monitoring in industrial workers following incidental exposure to high concentrations of ethylene oxide. *Mutat Res*, **329**, 1, 63-77.

Walker W.J.G. and Greeson C.E. (1932) - The toxicity of ethylene oxide. *J Hyg*, **32**, 409-416.

10. LISTE DES ANNEXES

Repère	Titre	Nb pages
1	Principales données expérimentales sur la mortalité induite par l'oxyde d'éthylène.	2
2	Concentrations létales pour chaque durée d'exposition, la valeur mode et les bornes de l'intervalle de confiance	3
3	Sortie du logiciel standard-probit (Nachreiner, 1991 et 1992)	4
4	Sortie du logiciel standard-probit (Jacobson <i>et al.</i> 1956)	2

Annexe1

Principales données expérimentales sur la mortalité induite par l'oxyde d'éthylène.

Etudes	Espèces	Durée d'exposition (min)	Concentration (ppm)	Nombre de décès	Nombre d'animaux par lot	Valeur
Jacobson <i>et al.</i> (1956)	Rat	240	2298	10	10	2
			1992	10	10	
			1843	9	10	
			1648	4	10	
			1343	2	10	
			882	2	10	
CL₅₀ 240 min = 1 460 ppm						
Nachreiner (1991)	Rat male	240	2182	4	5	2-3
			2026	4	5	
			1850	0	5	
	Rat femelle	240	1850	5	5	
			1637	4	5	
			1443	1	5	
			1021	0	5	
CL₅₀ 240 min = 1 972 ppm (male) CL₅₀ 240 min = 1 537 ppm (femelle) CL₅₀ 240 min = 1 741 ppm (2 sexes)						
Nachreiner (1992)	Rat male	60	6161	4	5	2-3
			5546	1	5	
			4827	0	5	
	Rat femelle	60	4827	5	5	
			4202	1	5	
			4064	5	5	
			3966	2	5	
			3609	0	5	
CL₅₀ 60 min = 5 748 ppm (male) CL₅₀ 60 min = 4 439 ppm (femelle) CL₅₀ 60 min = 4 064 ppm (2 sexes)						

Données individuelles de létalité pour l'oxyde d'éthylène (suite)

Etudes	Espèces	Durée d'exposition (min)	Concentration (ppm)	Nombre de décès	Nombre d'animaux par lot	Valeur
Jacobson <i>et al.</i> (1956)	Souris	240	1365	10	10	2
			1343	10	10	
			960	7	10	
			882	4	10	
			860	6	10	
			533	1	10	
CL₅₀ 240 min = 835 ppm						
NTP (1987)	Souris male	240	100	0	5	2
			200	0	5	
			400	0	5	
			800	5	5	
			1600	5	5	
	Souris femelle	240	100	0	5	
			200	0	5	
			400	0	5	
			800	4	5	
			1600	5	5	
CL₅₀ 240 min = 660 ppm (femelle)						
Jacobson <i>et al.</i> (1956)	Chien	240	2830	10	10	2
			1393	10	10	
			710	0	10	
			327	0	10	
CL₅₀ 240 min = 960 ppm						

Annexe 2

Concentrations létales pour chaque durée d'exposition, la valeur mode et les bornes de l'intervalle de confiance

Etude de Nachreiner (1991 et 1992)

TEMPS (min)	CL _{01%}	
	Mode	Intervalle de confiance 95%
1	71 706	[5,72 ; 301 000]
10	12 550	[1,6 ; 13 900]
20	7 425	[1,06 ; 7830]
30	5 465	[0,816 ; 5 620]
60	3 233	[0,395 ; 3260]
120	1 913	[0,172 ; 1 920]
240	1 132	[0,068 ; 1 150]
480	670	[0,024 ; 694]

TEMPS (min)	CL _{05%}	
	Mode	Intervalle de confiance 95%
1	78 098	[57,6 ; 1 180 000]
10	13 669	[21,4 ; 18 300]
20	8 089	[15,7 ; 8 810]
30	5 951	[11,4 ; 6 220]
60	3 521	[6,14 ; 3 570]
120	2 084	[2,83 ; 2 100]
240	1 233	[1,2 ; 1 260]
480	730	[0,362 ; 766]

TEMPS (min)	CL _{50%}	
	Mode	Intervalle de confiance 95%
1	95 875	[10300 ; 109 000 000]
10	16 780	[5 160 ; 823 000]
20	9 929	[4 100 ; 194 000]
30	7 305	[3 520 ; 91 700]
60	4 323	[2490 ; 26 700]
120	2 558	[1 390 ; 9 180]
240	1 513	[463 ; 4790]
480	896	[120 ; 3 270]

Etude de Jacobson et al. (1956) - Rat

TEMPS (min)	CL _{01%}	
	Mode	Intervalle de confiance 95%
1	4 052	-
10	1 881	-
20	1 493	-
30	1 304	-
60	1 035	-
120	821	-
240	652	[33 ; 815]
480	326	-

TEMPS (min)	CL _{05%}	
	Mode	Intervalle de confiance 95%
1	5 083	-
10	2 360	-
20	1 873	-
30	1 636	-
60	1 298	-
120	1 031	-
240	818	[92,4 ; 976]
480	409	-

TEMPS (min)	CL _{50%}	
	Mode	Intervalle de confiance 95%
1	8 762	-
10	4 067	-
20	3 228	-
30	2 820	-
60	2 238	-
120	1 776	-
240	1 410	[925 ; 1 590]
480	705	-

Annexe 3
Sortie du logiciel standard-probit
(Nachreiner, 1991 et 1992)

1/ The data

Substance : Oxyde d'éthylène

Species : Rat - femelle

Study reference : Nachreiner

Number of groups : 8

Concentration	Time	N_obs	N_incid
1850	240	5	5
1637	240	5	4
1443	240	5	1
1021	240	5	0
4827	60	5	5
4202	60	5	1
3966	60	5	2
3609	60	5	0

2/ Model parameter estimates and their confidence intervals

Model parameter estimates

	Estimate*	95% Confidence Interval
n	1.321	[0.469,4.484]
mu	11.471	[9.24,18.5]
sigma	0.125	[0.125,4.21]

* The estimate is obtained from maximum posterior vector.

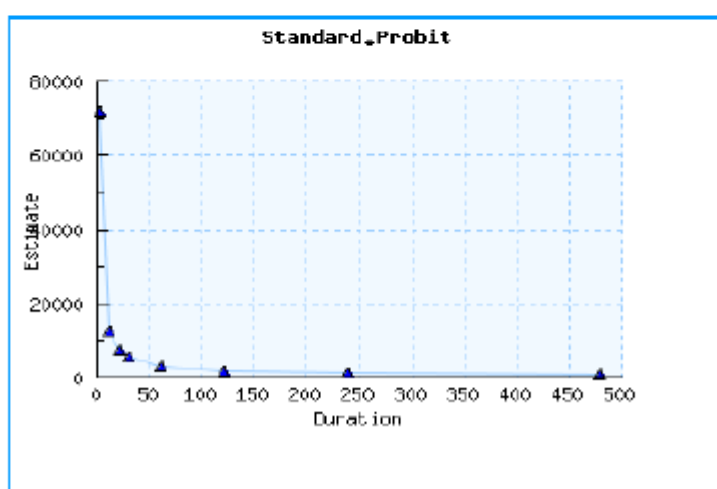
Effective toxic dose is approximately :

$$8 \ln(C) + 6.055 \ln(\text{Time}) - 91.768$$

3/ Reference concentrations and their 95% confidence intervals

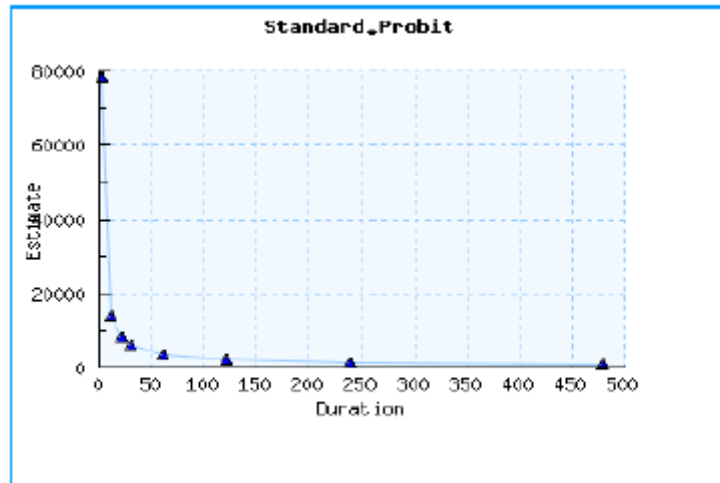
Reference concentrations LC1% and their 95% confidence intervals

	estimate	95% Confidence Interval
1	71708.1	[5.72,301000]
10	12550	[1.6,13900]
20	7426.61	[1.06,7830]
30	5463.93	[0.816,5620]
60	3233.34	[0.395,3260]
120	1913.37	[0.172,1920]
240	1132.26	[0.068,1150]
480	670.027	[0.024,694]



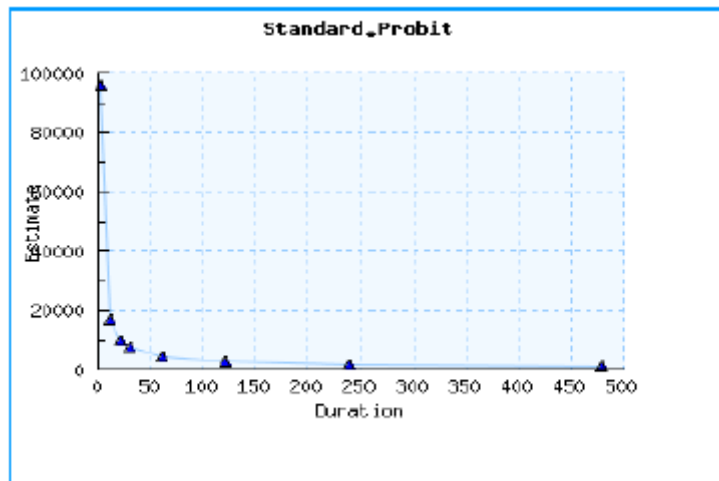
Reference concentrations LC5% and their 95% confidence intervals

	estimate	95% Confidence Interval
1	78098.5	[57.6,1180000]
10	13668.8	[21.4,18300]
20	8088.68	[15.7,9810]
30	5951.03	[11.4,6220]
60	3521.59	[6.14,3570]
120	2083.94	[2.83,2100]
240	1233.2	[1.2,1260]
480	729.758	[0.362,766]

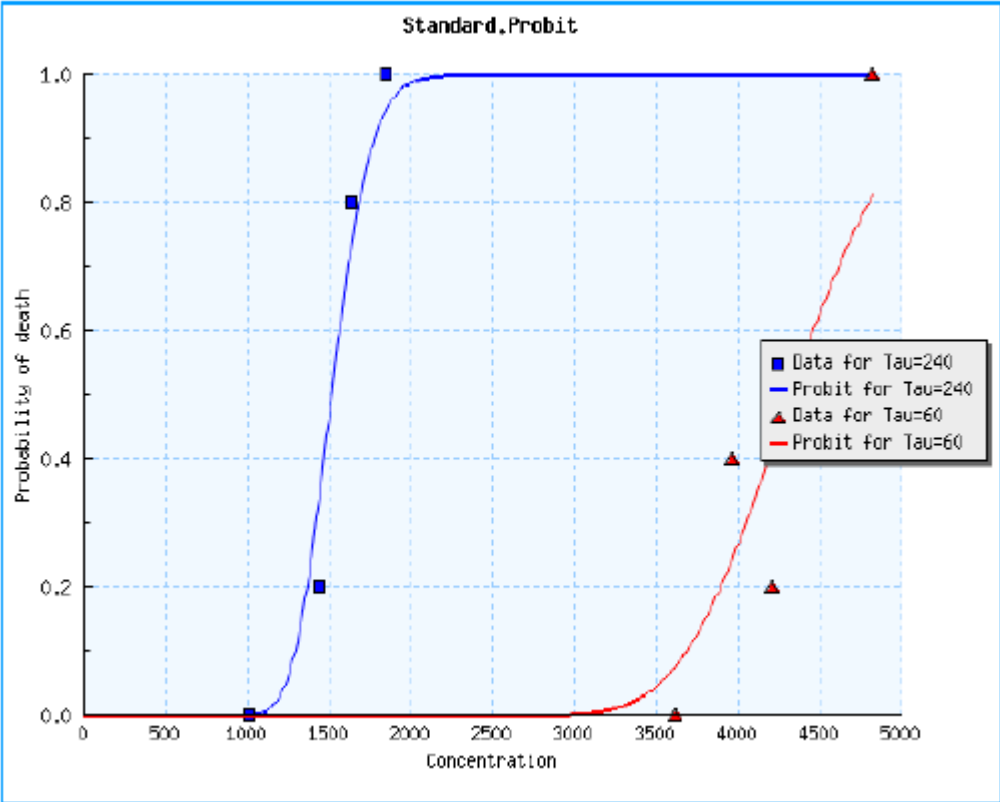


Reference concentrations LC50% and their 95% confidence intervals

	estimate	95% Confidence Interval
1	95874.9	[10300,109000000]
10	16780	[5180,823000]
20	9929.79	[4100,194000]
30	7305.57	[3520,91700]
60	4323.16	[2490,26700]
120	2558.28	[1390,9180]
240	1513.89	[463,4790]
480	895.863	[120,3270]



4. Probability of an adverse response of all the simulation



Annexe 4
Sortie du logiciel standard-probit
(Jacobson *et al.*, 1956)

1/ The data

Substance : Oxyde d'éthylène

Species : rat

Study reference : Jacobson et al, 1956

Number of groups : 6

Concentration	Time	N_obs	N_incid
2298	240	10	10
1992	240	10	10
1843	240	10	9
1648	240	10	4
1343	240	10	2
882	240	10	2

2/ Model parameter estimates and their confidence intervals

Model parameter estimates

	Estimate*	95% Confidence Interval
mu	7.252	[6.83,7.37]
sigma	0.331	[0.251,1.5]

* The estimate is obtained from maximum posterior vector.

Effective toxic dose is approximately :

$$3.021 \ln(C) - 21.909$$

3/ Reference concentrations and their 95% confidence intervals

Reference concentrations LC1% and their 95% confidence intervals

Time	estimate	95% Confidence Interval
240	652.572	[33,815]

Reference concentrations LC5% and their 95% confidence intervals

Time	estimate	95% Confidence Interval
240	818.58	[92.4,976]

Reference concentrations LC50% and their 95% confidence intervals

Time	estimate	95% Confidence Interval
240	1410.73	[925,1590]

4. Probability of an adverse response of all the simulation

