

**Groupe d'Experts Toxicologues du Ministère de l'Ecologie de
l'Aménagement et du Développement Durables**

**Seuils de Toxicité aiguë
Oxyde de propylène**

n° CAS : 75-56-9



Document préparé par :

Violaine Jabbour
Interne en pharmacie

Version du 19/03/2008

TABLE DES MATIERES

1. RESUME	3
2. INTRODUCTION	6
3. VALEURS OFFICIELLES EXISTANTES.....	8
4. DONNEES DE TOXICITE CHEZ L'HOMME.....	10
4.1 Données épidémiocliniques.....	10
4.2 Données expérimentales chez les Volontaires Sains	10
5. DONNEES DE TOXICITE CHEZ L'ANIMAL	10
5.1 Etude des effets létaux	10
5.2 Etude des effets non létaux	13
6. ANALYSE DES DONNEES DE TOXICITE.....	14
6.1 Analyse des données de mortalité.....	14
6.2 Analyse des effets non létaux.....	16
7. REVUE DES RESULTATS	17
7.1 Extrapolation des données expérimentales de l'animal à l'homme.....	17
7.2 Seuils d'effets létaux chez l'homme	17
7.3 Seuils des effets irréversibles	18
7.4 Seuils des effets réversibles	19
7.5 Seuil de perception	19
8. CONCLUSION	21
9. REFERENCES.....	23
10. LISTE DES ANNEXES.....	25

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 du 20 novembre 2003.

Dans ce contexte, le groupe d'experts propose des "**seuils des premiers effets létaux**" (SPEL), des "**seuils des effets létaux significatifs**" (SELS) et des "**seuils des effets irréversibles**" (SEI) pour l'oxyde de propylène.

◆ Seuils d'effets létaux

TEMPS (min)	SPEL	
	mg/m ³	ppm
1	122540	50847
10	31007	12866
20	20502	8507
30	16095	6678
60	10642	4416
120	7037	2920
240	4653	1931
480	3076	1277

TEMPS (min)	SELS	
	mg/m ³	ppm
1	146796	60911
10	37144	15413
20	24560	10191
30	19281	8000
60	12749	5290
120	8430	3498
240	5574	2313
480	3685	1529

$$Y = 3,195 \ln(C) + 2,109 \ln(T) - 37,348$$

n=1,515 IC 95 [1,104 ; 1,724]

Y est une fonction de l'équation probit.

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

◆ **Seuils d'effets irréversibles**

TEMPS (min)	SEI	
	mg/m ³	ppm
1	13616	5650
10	3445	1430
20	2278	945
30	1788	742
60	1182	491
120	782	324
240	517	215
480	342	142

◆ **Seuils d'effets réversibles**

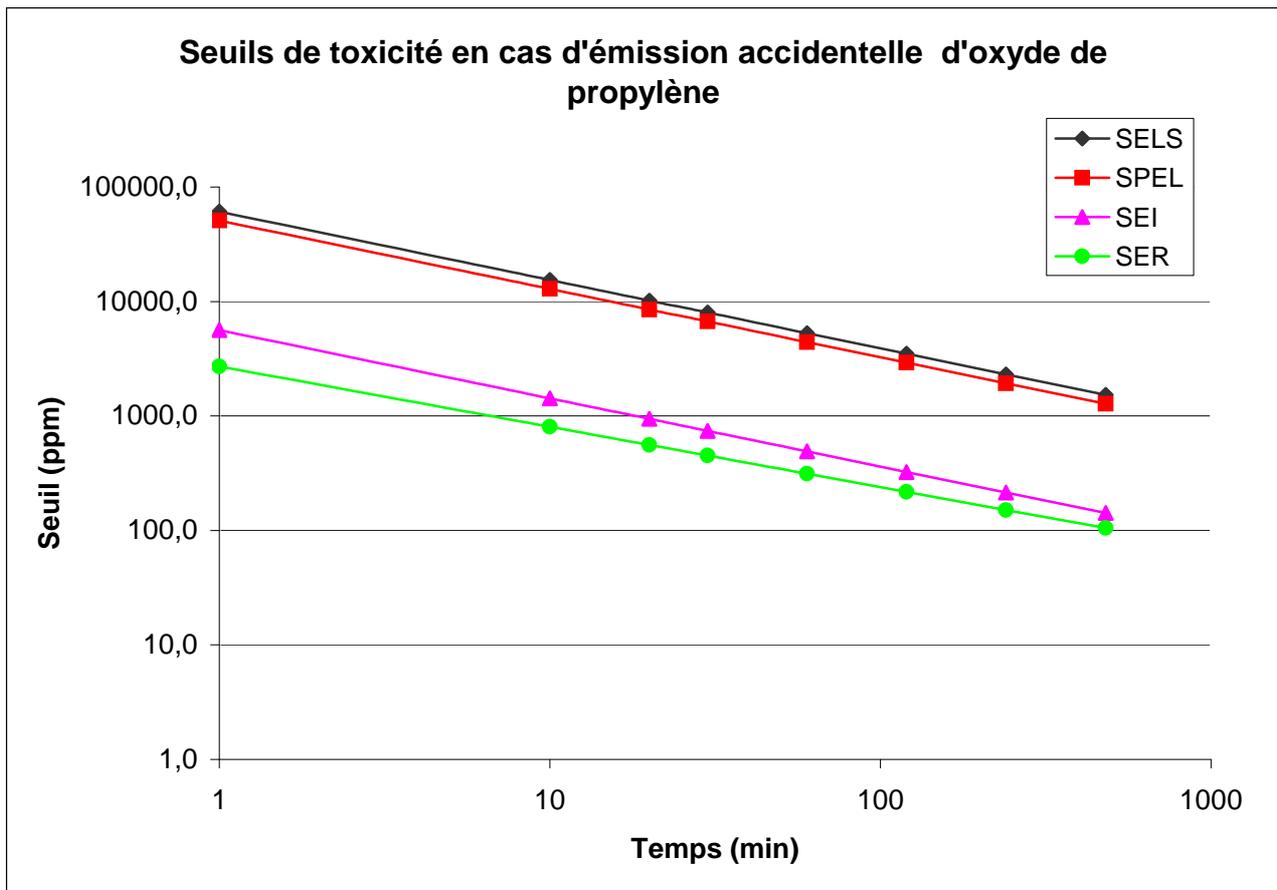
TEMPS (min)	SER	
	mg/m ³	ppm
1	6534	2711
10	1940	805
20	1347	559
30	1087	451
60	754	313
120	523	217
240	364	151
480	253	105

◆ **Seuil de perception**

Un seuil de perception à 44 ppm a été rapporté (Amoore et col., 1983), mais l'étude de Jacobson et col. (1956) montre des seuils olfactifs nettement plus élevés chez 14 individus, de 148 à 2363 ppm, avec une médiane à 200 ppm.

L'odeur de l'oxyde de propylène ne peut donc pas être considérée comme un moyen d'alerte pour les effets toxiques chez l'homme.

Grphe 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'Ecologie et du Développement Durable 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 (INERIS, 2007).

Trois types d'effets toxiques ont été définis :

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

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

Le "**seuil des effets létaux significatifs**" (SELS) correspond à la concentration dans l'air, pour une durée d'exposition donnée, au dessus de laquelle on pourrait observer 5% de mortalité au sein de la population exposée.

Le "**seuil des premiers effets létaux**" (SPEL) correspond à la concentration dans l'air, pour une durée d'exposition donnée, au dessus de laquelle on pourrait observer 1% de mortalité au sein de la population exposée.

Le "**seuil des effets irréversibles**" (SEI) correspond à la concentration, pour une durée d'exposition donnée, au dessus de laquelle des effets irréversibles peuvent apparaître au sein de la population exposée.

Le "**seuil des effets réversibles**" (SER) correspond à la concentration, pour une durée d'exposition donnée, au dessus de laquelle la population exposée peut présenter des effets réversibles.

Le "**seuil de perception**" (SP) correspond à la concentration 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 sont élaborés en suivant la "Méthodologie de détermination des seuils des effets létaux, des effets irréversibles, des effets réversibles et de perception" lors

d'émission accidentelle d'une substance chimique dans l'atmosphère qui a été adoptée le 20 Novembre 2003, révisé en décembre 2007 et consultable sur le site Internet de l'INERIS (www.ineris.fr).

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

Paramètre	Valeur/description	Référence
Nom chimique	Oxyde de propylène	ECB (2002)
Numéro CAS	75-56-9	ECB (2002)
Formule chimique	C ₃ H ₆ O	ECB (2002)
Etat physique	Liquide	ECB (2002)
Poids moléculaire	58,08 g.mol ⁻¹	ECB (2002)
Tension de vapeur	59,8 kPa (20°C)	ECB (2002)
Concentration de vapeur saturante	1426 mg/l (584 848 ppm) à 20°C et 1033 hPa	calculée
Solubilité	40 g/100 mL (20°C, eau)	ECB (2002)
Températures d'ébullition/fusion	34,1°C / -112,2°C	ECB (2002)
Point d'éclair	Entre -29°C et -20°C en coupelle ouverte Entre -44°C et -37 °C en coupelle fermée	ECB (2002)
Limites d'explosibilité	Limite inférieure : 1,9 - 2,8 % Limite supérieure : 21,5 - 45 %	ECB (2002)
Facteurs de conversion à 20°C et 1013 hPa	1 ppm = 2,41 mg/m ³ 1 mg/m ³ = 0,41 ppm	ECB (2002)

L'oxyde de propylène est utilisé dans la production de polymères, et surtout comme intermédiaire de synthèse pour les mousses de polyuréthane, les résines, et le propylène glycol. A titre plus anecdotique, il peut aussi être utilisé comme produit fini.

3. VALEURS OFFICIELLES EXISTANTES

Il n'existe pas en France de valeurs officielles publiées de seuils d'effets létaux et irréversibles.

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 sont les suivantes :

- ERPG-1: Concentration maximale d'une substance dangereuse dans l'air sous laquelle presque tous les individus peuvent être exposés jusqu'à une heure sans qu'il y ait d'effets sur la santé autres que des effets mineurs et transitoires ou sans que ces individus perçoivent une odeur clairement définie.
- ERPG-2: Concentration maximale d'une substance dangereuse dans l'air sous laquelle presque tous les individus peuvent être exposés jusqu'à une heure sans qu'il y ait d'effets sérieux et irréversibles
 - sur la santé ou sans qu'ils éprouvent des symptômes qui pourraient les empêcher de se protéger.
- ERPG-3: Concentration maximale d'une substance dangereuse dans l'air sous laquelle presque tous les individus peuvent être exposés jusqu'à une heure sans qu'il y ait d'effets sur leur santé susceptibles de menacer leur vie.

Pour l'oxyde de propylène, ces valeurs seuils sont :

ERPG 1	50 ppm
ERPG 2	250 ppm
ERPG 3	750 ppm

Le comité **A.E.G.L.s** (Acute Exposure Guideline Levels) a publié les valeurs A.E.G.L.s de l'oxyde de propylène (<http://www.epa.gov/oppt/aegl/pubs/results17.htm>). Ces valeurs ont le statut de "proposed" A.E.G.L.s. Les définitions de ces valeurs A.E.G.L.s (en français - traduction par le comité AEGL) sont :

- AEGL-1 Concentration d'une substance dangereuse dans l'air à partir de laquelle la population exposée, incluant les personnes sensibles mais excluant les hypersensibles, pourrait éprouver un inconfort important. Les concentrations inférieures au AEGL-1 représentent un niveau d'exposition associé à la perception d'une odeur modérée, d'un goût ou d'autres irritations sensorielles.
- AEGL-2 Concentration d'une substance dangereuse dans l'air à partir de laquelle la population exposée, incluant les personnes sensibles mais excluant les hypersensibles, pourrait développer des effets sérieux de longue durée ou irréversibles sur la santé ou nuisant à la capacité de fuir les lieux. Les concentrations inférieures au AEGL-2 mais égales ou supérieures au AEGL-1 représentent un niveau d'exposition pouvant provoquer un inconfort important.

- AEGL-3 Concentration d'une substance dangereuse dans l'air à partir de laquelle la population exposée, incluant les personnes sensibles mais excluant les hypersensibles, pourrait développer des effets menaçant la vie ou entraînant la mort. Les concentrations inférieures au AEGL-3 mais égales ou supérieures au AEGL-2 représentent un niveau d'exposition pouvant provoquer des effets sérieux de longue durée ou irréversibles sur la santé ou nuisant à la capacité de fuir les lieux.

Les valeurs A.E.G.L.s pour l'oxyde de propylène sont les suivantes :

Durée (min)	10	30	60	240	480
A.E.G.L.-1 (ppm)	73	73	73	73	73
A.E.G.L.-2 (ppm)	440	440	290	130	86
A.E.G.L.-3 (ppm)	1300	1300	870	390	260

Rappel : Il existe également une valeur seuil I.D.L.H. (NIOSH, 1994). Cette valeur représente la valeur maximale de matière dangereuse à laquelle un travailleur peut être exposé pendant 30 minutes, lors d'une défaillance de son équipement respiratoire, sans subir d'effets qui l'empêcheraient de quitter les lieux ou d'effets irréversibles pour la santé. Pour l'oxyde de propylène, cette valeur est de 400 ppm.

Classement de l'oxyde de propylène (annexe I de la directive 67/548/CEE, 19^{ème} ATP)

L'oxyde de propylène est classé: TOXIQUE

R45 : Peut provoquer le cancer.

R46 : Peut provoquer des altérations génétiques héréditaires.

R20/21/22 : Nocif par inhalation, par contact avec la peau et par ingestion.

R36/37/38 : Irritant pour les yeux, les voies respiratoires et la peau.

4. DONNEES DE TOXICITE CHEZ L'HOMME

4.1 DONNEES EPIDEMIOCLINIQUES

Les vapeurs d'oxyde de propylène sont irritantes pour l'œil et le système respiratoire. Elles sont aussi neurotoxiques, mais surtout lors d'expositions répétées (ECB, 2002).

Un seul cas d'intoxication accidentelle aux vapeurs d'oxyde de propylène a été rapporté, en Russie, chez un homme ayant été exposé à environ 1500 g/m³ – soit 615000 ppm- d'oxyde de propylène, pendant 10 à 15 minutes. Au bout de 10 minutes, l'homme a présenté une irritation nasale, une gêne respiratoire et une irritation oculaire. Au bout d'une heure et demie, l'individu souffrait de maux de tête, de diarrhées et était dans un état de faiblesse générale. Peu de temps après, une cyanose est apparue. L'homme a alors été transféré à l'hôpital dans un état d'inconscience. La prise en charge médicale a consisté en une perfusion IV de Glucose, d'acide ascorbique, de thiosulfate de sodium, un traitement antihistaminique et une oxygénothérapie. L'individu commençait à se rétablir le lendemain, et il sortait de l'hôpital 10 jours plus tard (Beljaev et col., 1971 ; Gosselin et col., 1984).

Il faut souligner que les concentrations particulièrement élevées en oxyde de propylène dans l'air permettent de penser que les signes cliniques étaient liés à la fois à l'asphyxie et aux effets toxiques du composé.

Enfin, l'oxyde de propylène est surtout connu pour son caractère génotoxique en raison de ses propriétés alkylantes sur l'ADN. Ainsi l'oxyde de propylène est classé B2 par l'US EPA (cancérogène probable chez l'homme). De plus, des alkylations de l'hémoglobine ont été observées et quantifiées chez le rongeur et chez l'homme (ECB, 2002).

Il n'existe pas d'étude épidémiologique permettant d'évaluer les effets de l'exposition humaine aux vapeurs d'oxyde de propylène.

4.2 DONNEES EXPERIMENTALES CHEZ LES VOLONTAIRES SAINS

Il n'existe pas d'informations disponibles chez des volontaires sains sur l'exposition aiguë par inhalation à l'oxyde de propylène, à l'exception d'une étude ayant porté sur la détermination du seuil olfactif (voir détails en § 7.5)

5. DONNEES DE TOXICITE CHEZ L'ANIMAL

5.1 ETUDE DES EFFETS LETAUX

La cotation de la validité des études selon les critères de classification de Klimisch (Annexe 4) est reportée à la suite de la référence bibliographique (cotation "x") associée à une brève justification de la valeur de l'indice retenue.

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 des rongeurs. Les espèces les plus souvent étudiées pour l'oxyde de propylène sont le rat et la souris.

Dans les études de toxicité, l'oxyde de propylène présente une toxicité essentiellement locale, quelle que soit la voie d'exposition. Lors de l'exposition aiguë par voie respiratoire, les signes cliniques observés sont une irritation nasale marquée, une irritation oculaire, une dyspnée, et des effets sur le système nerveux central : une somnolence, parfois une incoordination des mouvements (ECB, 2002).

Les données de mortalité sont cohérentes entre les différentes études. Les résultats montrent que la souris est environ deux fois plus sensible que le rat, et que le rat est lui-même plus sensible que le cobaye. Le détail des incidences de mortalité est reporté dans l'Annexe 1.

◆ NTP (1985) – cotation 2

Cette étude, non BPL, a été réalisée selon une méthode similaire à la ligne directrice n°403 de l'OCDE.

Quatre groupes de 10 rats (5 mâles, 5 femelles) ont été exposés à des concentrations en oxyde de propylène comprises entre 1277 et 3900 ppm pendant 240 min. Les animaux ont présenté des signes d'irritation nasale et une dyspnée. Trois animaux sont morts à 2970 ppm, 8 sont morts à 3794 ppm et 6 à 3900 ppm. La CL₅₀ n'a pas été déterminée.

Cinq groupes de 10 souris (5 mâles, 5 femelles) ont été exposés à des concentrations en oxyde de propylène comprises entre 387 et 2970 ppm pendant 240 min. Les animaux ont présenté des signes d'irritation nasale, une somnolence et une dyspnée. Une souris est morte à 387 ppm, aucune à 859 ppm, 6 souris sont mortes à 1102 ppm, 7 à 1277 ppm et 10 à 2970 ppm. La CL₅₀ n'a pas été déterminée.

◆ Weil et col. (1963) - cotation 4 :

Cette étude ne détaille ni les conditions expérimentales ni les signes de toxicité. Seuls les résultats bruts sont mentionnés.

Six rats ont été exposés à 4 000 ppm d'oxyde de propylène pendant 240 min. Quatre d'entre eux sont morts.

◆ Blair and Osborne (1991) - cotation 2

Cette étude, non BPL, a été réalisée selon une méthode acceptable d'un point de vue scientifique.

Sept groupes de 8 rats (4 mâles, 4 femelles) ont été exposés à des concentrations en oxyde de propylène comprises entre 3 000 et 5 970 ppm. La CL₅₀ a été estimée à 4197 ppm. Les rats ont présenté des signes d'irritation nasale et des difficultés à respirer.

♦ **Jacobson and Feinsilver (1956) - cotation 2**

Cette étude, non BPL, a été réalisée selon une méthode similaire à la ligne directrice n°403 de l'OCDE.

Sept groupes de 10 rats mâles ont été exposés à des concentrations en oxyde de propylène comprises entre 945 et 5254 ppm pendant 240 min. Ils ont présenté une irritation nasale, une détresse respiratoire. La CL₅₀/4h a été estimée à 4 000 ppm.

Sept groupes de 10 souris mâles ont été exposés à des concentrations en oxyde de propylène comprises entre 945 et 5254 ppm. Ils ont présenté une irritation nasale, une détresse respiratoire et des diarrhées. La CL₅₀/4h a été estimée à 1 740 ppm.

♦ **Rowe et col. (1956) - cotation 2**

Cette étude, non BPL, a été réalisée selon une méthode acceptable d'un point de vue scientifique.

Treize groupes de rats femelles ont été exposés par groupes de 5 à 15 à des concentrations en oxyde de propylène comprises entre 2000 et 16000 ppm pendant 15 min à 7h.

Onze groupes de cobayes femelles ont été exposés par groupes de 5 à 10 à des concentrations comprises entre 2000 et 16000 ppm pendant 15 min à 7h.

Les rats et les cobayes ont présenté une irritation oculaire et nasale, des difficultés à respirer, une somnolence, et parfois une incoordination. La mort des animaux est survenue lors de l'exposition ou dans les 24 heures suivant la fin de l'exposition. Les cobayes sont apparus comme étant beaucoup moins sensibles que les rats.

Les CL₅₀ n'ont pas été déterminées.

5.1.2 CHEZ LE LAPIN

Il n'existe pas de données de mortalité aiguë publiées dans les bases de données bibliographiques et/ou toxicologiques.

5.1.3 CHEZ LE CHIEN

♦ **Jacobson and Feinsilver (1954) - cotation 2**

Cette étude, non BPL, a été réalisée selon une méthode acceptable d'un point de vue scientifique.

Quatre groupes de 3 animaux ont été exposés à des concentrations en oxyde de propylène comprises entre 1363 et 2481 ppm. Les signes cliniques sont comparables chez le chien, le rat, la souris et le cobaye. Compte-tenu de l'insuffisance de données pour le chien, une CL 50 n'a pu être déterminée (voir détails dans l'Annexe 1).

5.1.4 CHEZ LES PRIMATES NON HUMAINS

Il n'existe pas de données de mortalité publiées dans les bases de données bibliographiques et/ou toxicologiques.

5.2 ETUDE DES EFFETS NON LETAUX

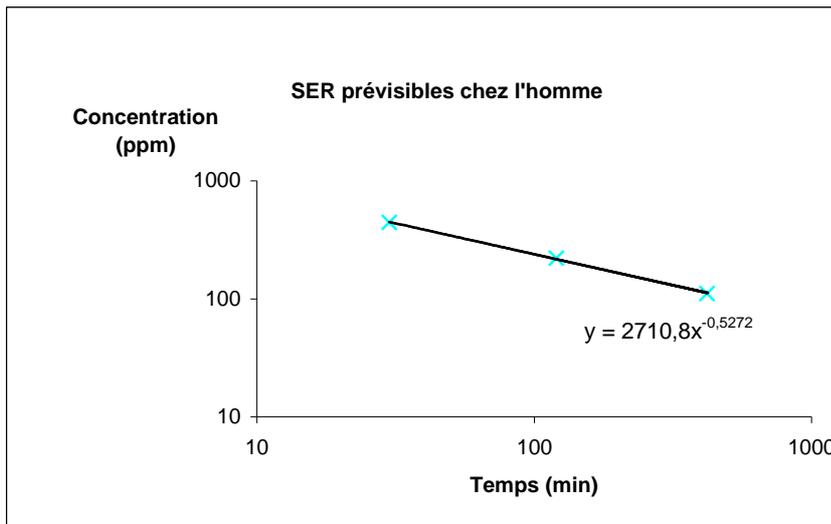
5.2.1 CHEZ LES RONGEURS : RAT, SOURIS ET COBAYES

Les effets observés chez les rongeurs pour des concentrations non létales sont avant tout des atteintes de l'épithélium respiratoire qui se traduisent par une irritation nasale. Une irritation oculaire est également observée.

Dans l'étude de Rowe et col. (1956), trois groupes de 5 rats femelles ont été exposés à des concentrations non létales d'oxyde de propylène. Les organes des animaux sacrifiés ont été examinés et pesés: foie, poumons, cœur, reins, rate n'ont montré aucune différence avec le groupe témoin. L'étude histologique de divers tissus comme la moelle osseuse, les intestins, le pancréas, l'estomac etc. n'a pas mis en évidence de lésions microscopiques. Le tableau suivant récapitule les concentrations d'oxyde de propylène sans effets observés sur les tissus et les organes :

Concentrations sans effet	Durées d'exposition
4000 ppm	0,5 h
2000 ppm	2 h
1000 ppm	7h

Soit, d'un point de vue graphique :



$$\text{Concentration} = 2710,8 \text{ temps}^{-0,5272}$$

5.2.2 CHEZ LE LAPIN

Il n'existe pas de données de toxicité aiguë non létales publiées dans les bases de données bibliographiques et/ou toxicologiques.

5.2.3 CHEZ LE CHIEN

Il n'existe pas de données de toxicité aiguë non létales publiées dans les bases de données bibliographiques et/ou toxicologiques.

5.2.4 CHEZ LES PRIMATES NON HUMAINS

Il n'existe pas de données de toxicité aiguë non létales publiées dans les bases de données bibliographiques et/ou toxicologiques.

Cependant, Rowe et col. (1956) ont exposé trois singes (un par groupe) à 102, 195, 457 ppm d'oxyde de propylène pendant près de 200 jours. Aucun effet toxique n'a été observé. Les tissus des animaux sacrifiés n'ont montré aucun effet délétère.

6. ANALYSE DES DONNEES DE TOXICITE

6.1 ANALYSE DES DONNEES DE MORTALITE

6.1.1 ETUDES QUALITATIVES

Une étude répondant à des critères de qualité pertinents correspondant aux conditions d'exposition accidentelle (espèces, conditions expérimentales) et de résultats a été retenue; cette étude est celle de Rowe et col. (1956) - cotation 2 (voir Annexe 1).

6.1.2 ANALYSE QUANTITATIVE

Cette analyse quantitative a été effectuée à partir des études retenues en § 5.1.1. Le modèle statistique employé est le modèle « probit ». L'analyse probit permet de relier la proportion d'effets (ici mortalité) au niveau d'exposition, caractérisé par une concentration et une durée.

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), en supposant une distribution lognormale des tolérances, c'est-à-dire que le logarithme des tolérances est distribué selon une loi Normale centrée réduite.

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

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

Nous pouvons alors écrire :

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

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

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

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

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

L'équation probit établie et la valeur n correspondante sont les suivantes :

- **Probit standard**

$$Y = 3,195 \ln(C) + 2,109 \ln(\tau) - 37,348$$

$$n=1,515 \text{ IC } 95 [1,104 ; 1,724]$$

Y est une fonction de l'équation probit.

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

6.2 ANALYSE DES EFFETS NON LETAUX

6.2.1 SYNTHÈSE DES EFFETS NON LETAUX CHEZ L'HOMME

En exposition aiguë, l'oxyde de propylène est fortement irritant pour les voies respiratoires et est lacrymogène.

6.2.2 SYNTHÈSE DES EFFETS NON LETAUX CHEZ L'ANIMAL

L'oxyde de propylène est irritant pour les voies respiratoires et les yeux. Il est principalement responsable de troubles respiratoires (dyspnée) et peut entraîner une somnolence. Chez le rat, des concentrations de 4000, 2000, 1000 ppm d'oxyde de propylène pendant respectivement 0,5h ; 2h ; 7h ont été sans conséquences sur les tissus et les organes.

7. REVUE DES RESULTATS

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

Les données sur le métabolisme de l'oxyde de propylène restent limitées ; il s'effectue soit par hydrolyse enzymatique, soit par conjugaison avec le glutathion, chez le rongeur et chez l'homme. Chez le rongeur, la voie prépondérante de métabolisme de l'oxyde de propylène est la conjugaison avec le glutathion. Chez l'homme, les données sont insuffisantes pour savoir quelle est la voie métabolique prépondérante.

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

Les données épidémiocliniques et expérimentales disponibles chez l'homme et l'animal permettent de penser que le mécanisme d'action toxique de cette substance est semblable dans les 2 espèces : l'oxyde de propylène est un irritant respiratoire, cutané et oculaire. Il est de plus communément admis que l'oxyde de propylène agit au niveau local, quelle que soit la voie d'exposition (ECB, 2002).

Ainsi, bien que le rat ne soit pas l'espèce la plus sensible – néanmoins plus sensible que le cobaye - il n'est pas paru nécessaire d'utiliser un facteur d'incertitude supplémentaire en raison du mode d'action toxique de l'oxyde de propylène.

7.2 SEUILS D'EFFETS LETAUX CHEZ L'HOMME

L'étude retenue pour déterminer les seuils d'effets létaux chez l'homme est l'étude de Rowe et col. (1956).

Le tableau en annexe (Annexe 2) donne les CL₀₁, CL₀₅ et CL₅₀ pour le rat ainsi que leurs intervalles de confiance, calculées avec le logiciel Probit standard, pour des durées d'exposition de 1, 10, 20, 30, 60, 120, 240 et 480 minutes.

Les calculs ont été effectués avec le logiciel Probit standard en raison de l'existence de plusieurs durées d'exposition.

Les valeurs obtenues pour les CL₀₁ et CL₀₅ selon le logiciel Probit standard sont les suivantes :

RAT		
Temps (min)	CL₀₁ (ppm)	CL₀₅ (ppm)
1	50847	60911
10	12866	15413
20	8507	10191
30	6678	8000
60	4416	5290
120	2920	3498
240	1931	2313
480	1277	1529

Il est proposé de retenir ces valeurs pour la fixation des seuils des effets létaux en cas d'émission accidentelle de l'oxyde de propylène:

TEMPS (min)	SPEL	
	mg/m³	ppm
1	122540	50847
10	31007	12866
20	20502	8507
30	16095	6678
60	10642	4416
120	7037	2920
240	4653	1931
480	3076	1277

TEMPS (min)	SELS	
	mg/m³	ppm
1	146796	60911
10	37144	15413
20	24560	10191
30	19281	8000
60	12749	5290
120	8430	3498
240	5574	2313
480	3685	1529

7.3 SEUILS DES EFFETS IRREVERSIBLES

La détermination des seuils d'effets irréversibles (SEI) n'a pas été possible au vu de du peu de données disponibles. Il est proposé d'utiliser la méthodologie développée dans le cadre du projet de recherche européen ACUTEX pour extrapoler des seuils d'effets irréversibles à partir du tiers du SEL1%. Les effets de l'oxyde de propylène étant

considérés comme locaux, un facteur par défaut supplémentaire de 1/3 est aussi retenu pour tenir compte de la variabilité intra-espèce (SEI = 1/9 SEL1%).

TEMPS (min)	SEI	
	mg/m ³	ppm
1	13616	5650
10	3445	1430
20	2278	945
30	1788	742
60	1182	491
120	782	324
240	517	215
480	342	142

7.4 SEUILS DES EFFETS REVERSIBLES

Il est proposé d'extrapoler les seuils d'effets réversibles à partir des concentrations sans effets observés chez le rat (cf § 5.2.1), et en utilisant un facteur d'extrapolation intra-espèce de 3 et un facteur d'incertitude supplémentaire de 3 liée à l'incertitude des données relatives à l'étude de Rowe et col. (1956), pour les effets réversibles.

Les SER prévisibles chez l'homme, et calculés à partir de l'équation de la courbe de tendance détaillée en § 5.2.1, sont donc les suivants :

TEMPS (min)	SER	
	mg/m ³	ppm
1	6534	2711
10	1940	805
20	1347	559
30	1087	451
60	754	313
120	523	217
240	364	151
480	253	105

7.5 SEUIL DE PERCEPTION

L'oxyde de propylène a une odeur d'alcool, d'éther, ou de benzène. Un seuil olfactif de 44 ppm a été rapporté (Amoore et col., 1983), mais la plupart des individus détecteraient l'oxyde de propylène à partir de concentrations supérieures. Ainsi, sur 14 individus, aucun n'a détecté la présence du composé à 74 ppm ; à 148 ppm, 6 individus ont détecté l'oxyde de propylène et à 591 ppm, 13 individus ont détecté ce composé. Un individu l'a détecté à 2363 ppm. La valeur médiane calculée pour la détection de l'oxyde de propylène dans l'air est de 200 ppm (Jacobson et col., 1954). L'odeur de

l'oxyde de propylène ne peut donc pas être considérée comme un moyen d'alerte pour les effets toxiques chez l'homme.

8. CONCLUSION

◆ Seuils d'effets létaux

TEMPS (min)	SPEL	
	mg/m ³	ppm
1	122540	50847
10	31007	12866
20	20502	8507
30	16095	6678
60	10642	4416
120	7037	2920
240	4653	1931
480	3076	1277

TEMPS (min)	SELS	
	mg/m ³	ppm
1	146796	60911
10	37144	15413
20	24560	10191
30	19281	8000
60	12749	5290
120	8430	3498
240	5574	2313
480	3685	1529

◆ Seuils d'effets irréversibles

TEMPS (min)	SEI	
	mg/m ³	ppm
1	13616	5650
10	3445	1430
20	2278	945
30	1788	742
60	1182	491
120	782	324
240	517	215
480	342	142

◆ Seuils d'effets réversibles

TEMPS (min)	SER	
	mg/m ³	ppm
1	6534	2711
10	1940	805
20	1347	559
30	1087	451
60	754	313
120	523	217
240	364	151
480	253	105

◆ Seuil de perception

Un seuil de perception à 44 ppm a été rapporté (Amoore et col., 1983), mais l'étude de Jacobson et col. . (1956) montre des seuils olfactifs nettement plus élevés chez 14 individus : de 148 à 2363 ppm, avec une médiane à 200 ppm.

L'odeur de l'oxyde de propylène ne peut donc pas être considérée comme une alarme vis à vis des effets toxiques chez l'homme.

9. REFERENCES

American Conference of Governmental Industrial Hygienists (ACGIH). (2006) TLVs and BEIs. Based on the Documentation of the Threshold Limit Values for Chemical Substances and Physical Agents.

Amoore E., Hautala E. (1983), Odor as an aid to chemical safety : Odor thresholds compared with threshold limit values and volatilities for 214 industrial chemicals in air an water dilution, Journal o applied toxicology, Vol 3, No6

Beljaev V. A., Politykin A.J., Cernyseva L. A. (1971), Acute poisoning by propylene oxide, Gig Truda Prof. Zabol. 15:48-49

Blair D. and Osborne G.P. (1991), Toxicity studies on propylene oxide: Acute inhalation toxicity and 10 days repeated exposure study, Shell toxicology laboratory

ECB (European chemical Bureau), Joint research centre (2002), Risk assessment report, Methyloxirane (Propylene oxide)

Gosselin R et col. (1984). Propylene oxide. In Williams and Wilkins (eds), Clinical toxicology of commercial products, 5th edition, part 2, Baltimore, pp 97-98.

Jacobson K.H., Hackely M.S., Feinsilver L., Army chemical center (1956), The toxicity of inhaled ethylene oxide and propylene oxide vapors, AMA Arch Industr Health 13,237-244 / correspond au rapport d'étude suivant: Army chemical center, Acute toxicity of inhaled vapour of propylene oxide 1,2; prepared by chem. Corps medical labs, OTS 0205854

Institut national de l'environnement industriel et des risques (INERIS). Méthodologie de détermination des valeurs seuils de toxicité aiguë françaises en cas d'émission accidentelle de substances chimiques dans l'atmosphère. Verneuil-en Halatte : INERIS, 2007 ; 25p

INRS (2006) Valeurs limites d'exposition professionnelle aux agents chimiques en France

Klimisch, H.-J., Andreae, M., and Tillmann, U. (1997) A systematic approach for evaluating the quality of experimental toxicological and ecotoxicological data. Regulatory Toxicology and Pharmacology 25, 1-5.

NTP technical report on the toxicology and carcinogenesis studies of propylene oxide in F344/N rats and B6C3F1 mice (inhalation studies) (1985)

Rowe V. K., Hollingsworth RL, Oyen F, McCollister D. D., Spencer H. C. (1956). Toxicity of propylene oxide determined on experimental animals. A. M. A. Arch. Industr. Health, 13, 228-236 / correspond au rapport d'étude suivant (plus détaillé): Dow chem. Co, Summary of exposures of laboratory animals to propylene oxide vapor, OTS 0206131

Weil C. S., Condra N., Haun C., Striegel J. E. (1963) Experimental carcinogenicity and acute toxicity of representative epoxides, Am Industr Hygiene J. 24,305-325.

10. LISTE DES ANNEXES

Annexe 1 : Synthèse des résultats des études de toxicité aiguë par inhalation...	26
Annexe 2 : Seuils des effets létaux déterminés pour l'oxyde de propylène chez le rat.....	29
Annexe 3 : Résultats obtenus en sortie du logiciel probit standard (Rowe et col., 1956)	32
Annexe 4 : Critère pour la détermination de la cotation d'une étude.....	37

Annexe 1 : Synthèse des résultats des études de toxicité aiguë par inhalation

Etudes	Espèce	Concentration (ppm)	Durée d'exposition (min)	Nombre de mâles par lot	Nombre de mâles morts	Nombre de femelles par lot	Nombre de femelles mortes	Nombre total d'animaux morts	Nombre total d'animaux par lot	Signes cliniques d'intoxication
NTP (1985)	Rat	1277	240	5	0	5	0	0	10	Dyspnée, écoulement nasal
		2970		5	1	5	2	3	10	
		3794		5	4	5	4	8	10	
		3900		5	3	5	3	6	10	
	Souris	387	240	5	0	5	1	1	10	Dyspnée, puis sédation, irritation nasale
		859		5	0	5	0	0	10	
		1102		5	2	5	4	6	10	
		1277		5	2	5	5	7	10	
		2970		5	5	5	5	10	10	
	CL 50 non déterminée									
Weil et col. (1963)	Rat	4000	240					4	6	Non décrits
CL 50 non déterminée										

Etudes	Espèce	Concentration (ppm)	Durée d'exposition (min)	Nombre de mâles par lot	Nombre de mâles morts	Nombre de femelles par lot	Nombre de femelles mortes	Nombre total d'animaux morts	Nombre total d'animaux par lot	Signes cliniques d'intoxication	
Rowe et col. (1956)	Rat	2000	420			10	0	0	10	Irritation nasale, oculaire, pulmonaire, somnolence	
		4000	60			5	0	0	5		
			120			10	4	4	10		
			240			10	4	4	10		
			420			10	10	10	10		
			8000			15	10	0	0		10
		30				10	2	2	10		
		60				10	5	5	10		
		120				10	10	10	10		
		240				10	10	10	10		
		16000	15			15	15	0	0		15
						30	10	10	10		10
	60		10			10	10	10	10		
			10			10	10	10	10		
			10			10	10	10	10		
			10			10	10	10	10		
	Cobaye	2000	420			5	0	0	5		
		4000	60			5	0	0	5		
			120			5	0	0	5		
			240			5	1	1	5		
			420			5	2	2	5		
			8000			60	10	0	0		10
		120				5	1	1	5		
		240				10	10	10	10		
16000		15	5	5	0	0	5				
			30	5	0	0	5				
		60	5	5	5	5	5				
			5	5	5	5	5				

CL 50 non déterminées

Etudes	Espèce	Concentration (ppm)	Durée d'exposition (min)	Nombre de mâles par lot	Nombre de mâles morts	Nombre de femelles par lot	Nombre de femelles mortes	Nombre total d'animaux morts	Nombre total d'animaux par lot	Signes cliniques d'intoxication
Blair and Osborne (1991)	Rat	3000	240	4	0	4	0	0	8	Difficultés respiratoires, écoulement muqueux nasal et buccal, pilo-érection
		3450		4	0	4	0	0	8	
		4050		4	0	4	3	3	8	
		4280		4	2	4	2	4	8	
		4500		4	3	4	4	7	8	
		5260		4	4	4	4	8	8	
		5970		4	4	4	4	8	8	
CL 50 240 min = 4197 ppm										
Jacobson and Feinsilver (1954)	Rat	945	240	10	0			0	10	Détresse respiratoire, irritation nasale
		1329		10	0			0	10	
		1755		10	0			0	10	
		2684		10	0			0	10	
		3448		10	3			3	10	
		4490		10	7			7	10	
		5254		10	9			9	10	
	Souris	945	240	11	2			2	11	
		1329		10	1			1	10	
		1755		10	5			5	10	
		2684		10	9			9	10	
		3448		10	10			10	10	
		4490		10	10			10	10	
		5254		10	9			9	10	
	Chien	1363	240	3	0			0	3	idem +vomissements
		2005		3	1			1	3	
		2030		3	1			1	3	
		2481		3	2			2	3	
	CL 50 240 min (rat mâle) = 4000 ppm CL 50 240 min (souris mâle) = 1740 ppm CL 50 non déterminée chez le chien									

Annexe 2 : Seuils des effets létaux déterminés pour l'oxyde de propylène chez le rat

Le tableau suivant présente pour chaque durée d'exposition, la valeur du mode des concentrations létales 1%, 5% et 50%.

Temps (min)	CL1% (ppm)		CL5% (ppm)		CL50% (ppm)	
	Probit Std (IC95)		Probit Std (IC95)		Probit Std (IC95)	
1	50846,5	[34000 ; 69400]	60911,4	[42500 ; 84000]	93985,9	[71100 ; 143000]
10	12865,8	[9210 ; 15200]	15412,5	[12000 ; 18100]	23781,4	[20600 ; 29600]
20	8506,96	[6130 ; 9840]	10190,9	[7990 ; 11600]	15724,4	[14100 ; 18500]
30	6678,49	[4760 ; 7660]	8000,48	[6250 ; 8960]	12344,7	[11300 ; 14200]
60	4415,87	[3070 ; 5020]	5289,98	[4080 ; 5850]	8162,39	[7530 ; 9110]
120	2919,81	[1990 ; 3340]	3497,77	[2640 ; 3890]	5397,04	[4910 ; 5970]
240	1930,6	[1280 ; 2240]	2312,75	[1680 ; 2630]	3568,56	[3120 ; 4020]
480	1276,53	[805 ; 1520]	1529,21	[1060 ; 1790]	2359,56	[1970 ; 2740]

- **Probit standard**

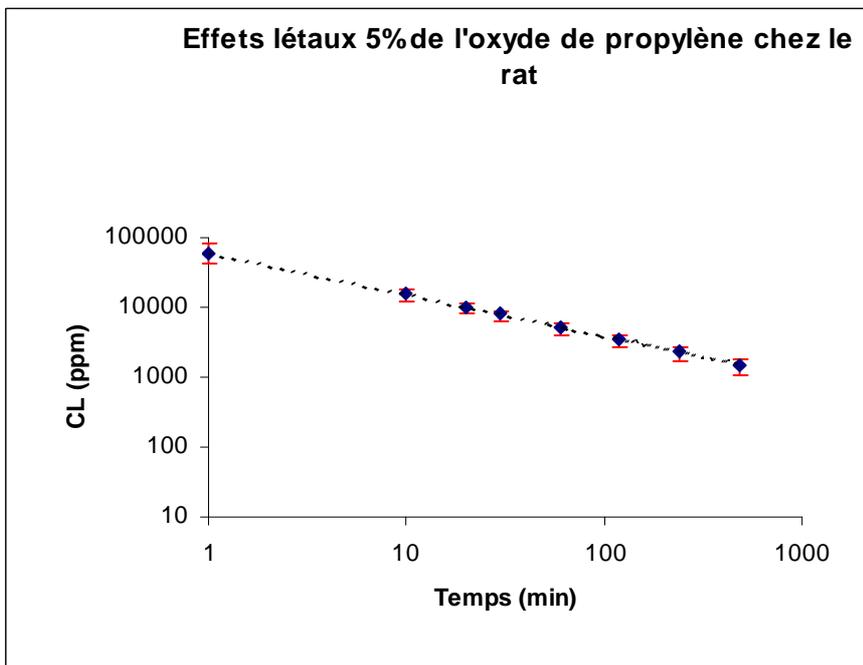
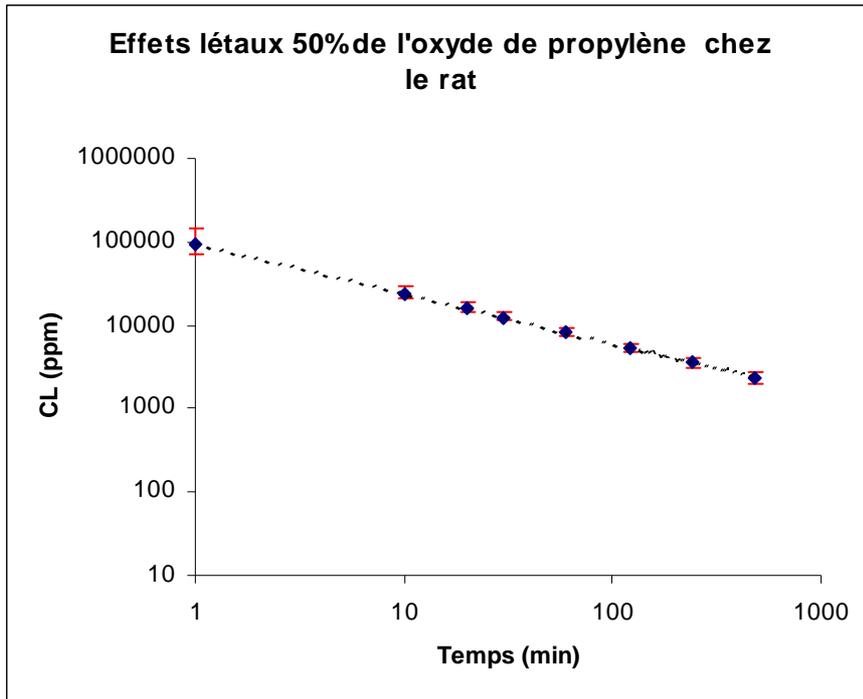
$$Y = 3,788 \ln(C) + 2,261 \ln(\tau) - 43,375$$

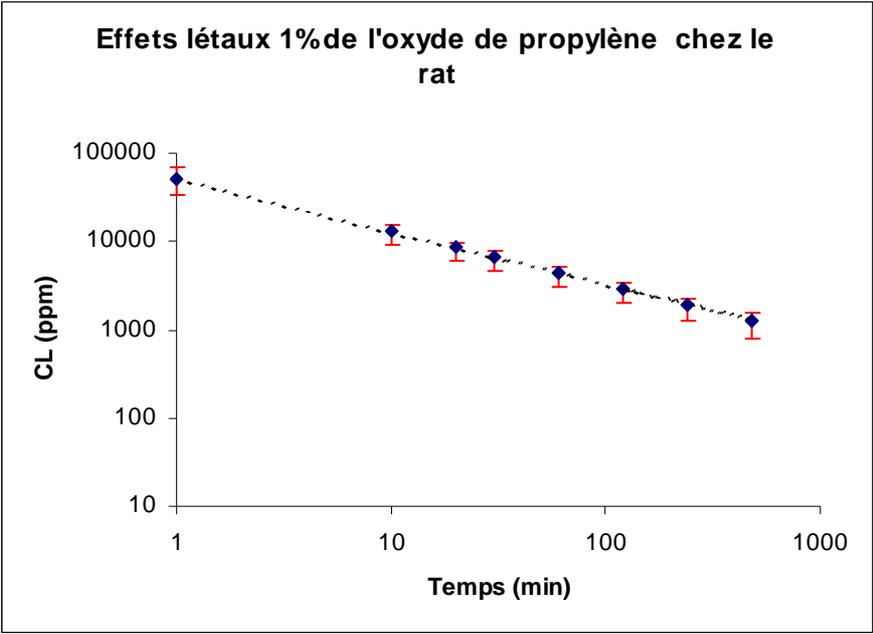
$$n=1,676 \text{ IC } [1,449 ; 1,883]$$

Y est une fonction de l'équation probit.

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

Graphique 1: seuils des effets létaux déterminés par le modèle probit standard pour l'oxyde de propylène chez le rat (Rowe et col., 1956)





Annexe 3 : Résultats obtenus en sortie du logiciel probit standard (Rowe et col., 1956)

Model parameter estimates

	Estimate*	95% Confidence Interval
n	1.676	[1.449 , 1.883]
μ	11.451	[11.2 , 11.9]
σ	0.264	[0.214 , 0.42]

* The estimate is obtained from maximum posterior vector.

Effective toxic dose equation :

$$3.788 \ln(C) + 2.261 \ln(T) - 43.375$$

The data

Substance : Oxyde de propylène

Species : Rats, Number of groups : 13

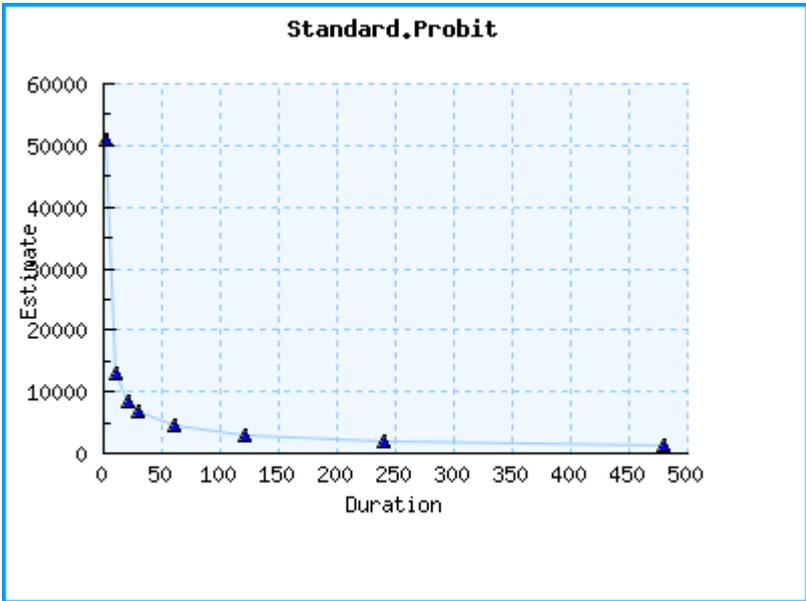
Study reference: Rowe et col.

Array of data :

C	T	n_obs	n_incid
2000	420	10	0
4000	420	10	10
4000	240	10	4
4000	120	10	4
4000	60	5	0
8000	240	10	10
8000	120	10	10
8000	60	10	5
8000	30	10	2
8000	15	10	0
16000	60	10	10
16000	30	10	10
16000	15	15	0

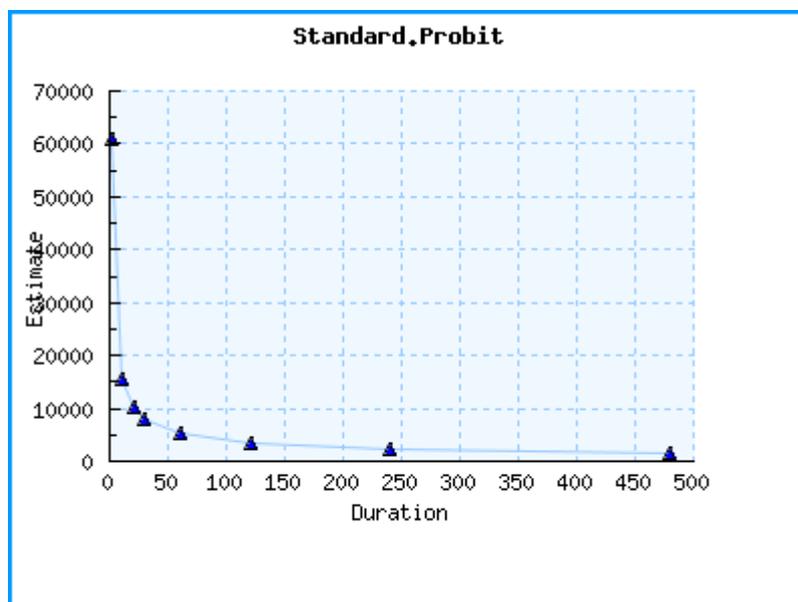
Reference concentrations LC1% and their 95% confidence intervals

Exposure duration (min)	Estimate*	95% Confidence Interval
1	50846.5	[34000 , 69400]
10	12865.8	[9210 , 15200]
20	8506.96	[6130 , 9840]
30	6678.49	[4760 , 7660]
60	4415.87	[3070 , 5020]
120	2919.81	[1990 , 3340]
240	1930.6	[1280 , 2240]
480	1276.53	[805 , 1520]



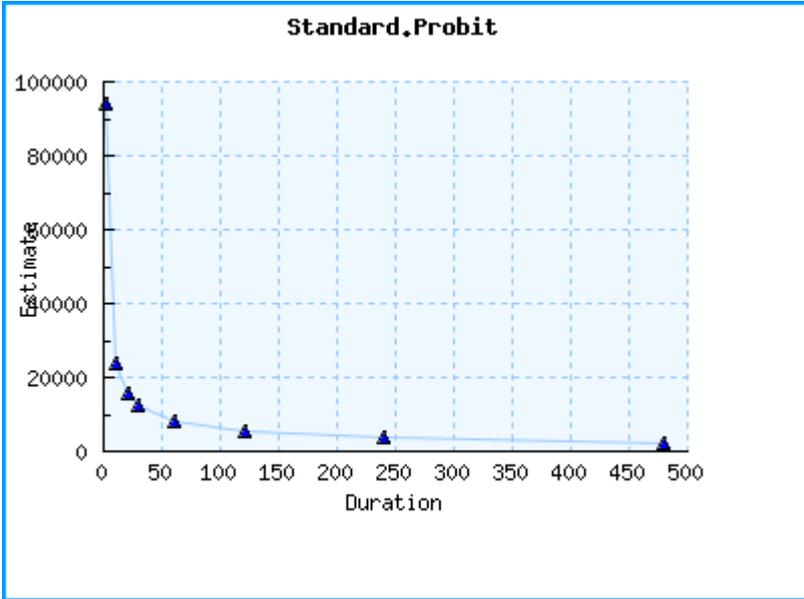
Reference concentrations LC5% and their 95% confidence intervals

Exposure duration (min)	Estimate*	95% Confidence Interval
1	60911.4	[42500 , 84000]
10	15412.5	[12000 , 18100]
20	10190.9	[7990 , 11600]
30	8000.48	[6250 , 8960]
60	5289.98	[4080 , 5850]
120	3497.77	[2640 , 3890]
240	2312.75	[1680 , 2630]
480	1529.21	[1060 , 1790]

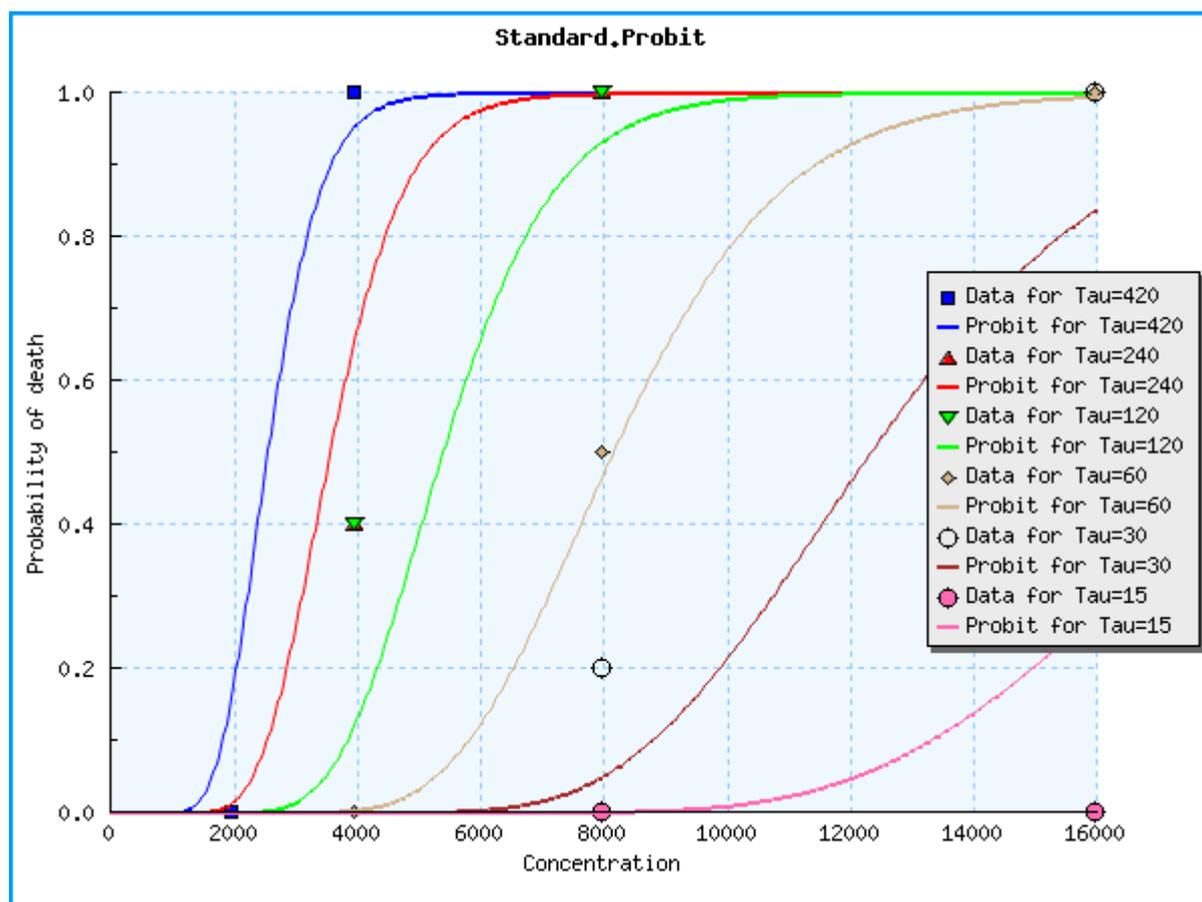


Reference concentrations LC50% and their 95% confidence intervals

Exposure duration (min)	Estimate*	95% Confidence Interval
1	93985.9	[71100 , 143000]
10	23781.4	[20600 , 29600]
20	15724.4	[14100 , 18500]
30	12344.7	[11300 , 14200]
60	8162.39	[7530 , 9110]
120	5397.04	[4910 , 5970]
240	3568.56	[3120 , 4020]
480	2359.56	[1970 , 2740]



Probability of an adverse response



Annexe 4 : Critère pour la détermination de la cotation d'une étude

Adapté de Klimisch et col. (1997) et Rosner (1994)

Code	Category of reliability
1	Reliable without restriction
1a	GLP guideline study (OECD, EC, EPA, FDA, etc...)
1b	Comparable to guideline study
1c	Test procedure in accordance with national standard methods (AFNOR, DIN, etc...)
1d	Test procedure in accordance with generally accepted scientific standards and described in sufficient detail
2	Reliable with restrictions
2a	Guideline study without detailed documentations
2b	Guideline study with acceptable restrictions
2c	Comparable to guideline study with acceptable restrictions
2d	Test procedure in accordance with national standard methods with acceptable restrictions
2e	Study well documented, meets generally accepted scientific principles, acceptable for assessment
2f	Accepted calculation method
2g	Data from handbook or collection of data
3	Not reliable
3a	Documentation insufficient for assessment
3b	Significant methodological deficiencies
3c	Unsuitable test system
4	Not assignable
4a	Abstract
4b	Secondary literature
4c	Original reference not yet available
4d	Original reference in language (e.g. Russian)
4e	Documentation insufficient for assessment