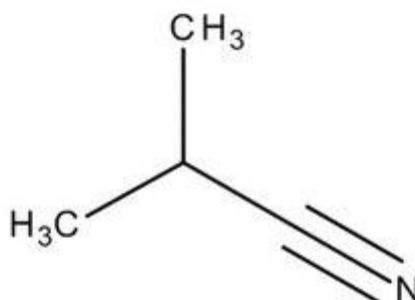


Seuils de Toxicité aiguë

Isobutyronitrile (IBN)

N° CAS : 78-82-0



Date : 20 décembre 2021

PRÉAMBULE

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

Libellé	Date
Date de la revue bibliographique	2 juillet 2021
Soumission de la version projet aux experts par voie électronique	31 août 2021 + octobre 2021
Examen(s) par les experts	16 septembre 2021 + 17 décembre 2021
Approbation de la version finale en séance	17 décembre 2021
Rapport amendé et finalisé	20 décembre 2021

TABLE DES MATIERES

RESUME	4
1. INTRODUCTION.....	8
2. VALEURS OFFICIELLES EXISTANTES	11
3. DONNEES DE TOXICITE CHEZ L’HOMME	13
3.1 Données épidémiocliniques.....	13
3.2 Données expérimentales chez les Volontaires Sains	13
4. DONNEES DE TOXICITE CHEZ L’ANIMAL	14
4.1 Étude des effets létaux	14
4.2. Étude des effets non létaux	19
5. ANALYSE DES DONNEES DE TOXICITE.....	19
5.1 Analyse des données de mortalité	19
5.2 Analyse des effets non létaux	23
6. REVUE DES RESULTATS.....	23
6.1 Extrapolation des données expérimentales de l'animal à l'homme.....	23
6.2 Seuils d'effets létaux chez l'homme.....	24
6.3 Seuils des effets irréversibles.....	25
6.4 Seuils des effets réversibles	26
6.5 Seuil de perception.....	26
7. CONCLUSION	27
8. REFERENCES.....	29
9. ANNEXES.....	31

RESUME

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

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

Dans ce contexte, le groupe d'experts propose des **seuils des effets létaux significatifs (SELS)**, des **seuils des premiers effets létaux (SPEL)** et des **seuils des effets irréversibles (SEI)** pour l'isobutyronitrile. Les **seuils des effets réversibles (SER)** et le **seuil de perception (SP)** n'ont pas pu être déterminés à partir des informations disponibles.

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

◆ **Seuils d'effets létaux**

TEMPS (min)	SELS	
	ppm	mg/m³
1*	1335	3779
10	620	1754
20	492	1392
30	430	1216
60	341	965
120	171	483
240	85	241
480	43	121

TEMPS (min)	SPEL	
	ppm	mg/m ³
1*	1034	2925
10	480	1357
20	381	1077
30	333	941
60	264	747
120	132	374
240	66	187
480	33	93

* D'un point de vue toxicologique, il n'est pas pertinent de déterminer de valeur seuil pour un effet donné (léta, irréversible ou réversible) pour des durées d'exposition inférieures à 10 minutes. Ceci s'explique en raison de la physiologie respiratoire et les apnées réflexes mis en jeu en cas d'exposition à des substances irritantes par inhalation.

Ainsi, la valeur du seuil de toxicité aiguë pour une exposition d'une minute est purement une donnée mathématique calculée sans réelle valeur toxicologique.

◆ **Seuils d'effets irréversibles**

TEMPS (min)	SEI _c	
	ppm	mg/m ³
1*	115	325
10	53	151
20	42	120
30	37	105
60	29	83
120	15	42
240	7	21
480	4	10

SEI_c : valeur seuil déterminée à partir d'une méthode calculatoire

** D'un point de vue toxicologique, il n'est pas pertinent de déterminer de valeur seuil pour un effet donné (léta, irréversible ou réversible) pour des durées d'exposition inférieures à 10 minutes. Ceci s'explique en raison de la physiologie respiratoire et les apnées réflexes mis en jeu en cas d'exposition à des substances irritantes par inhalation.*

Ainsi, la valeur du seuil de toxicité aiguë pour une exposition d'une minute est purement une donnée mathématique calculée sans réelle valeur toxicologique.

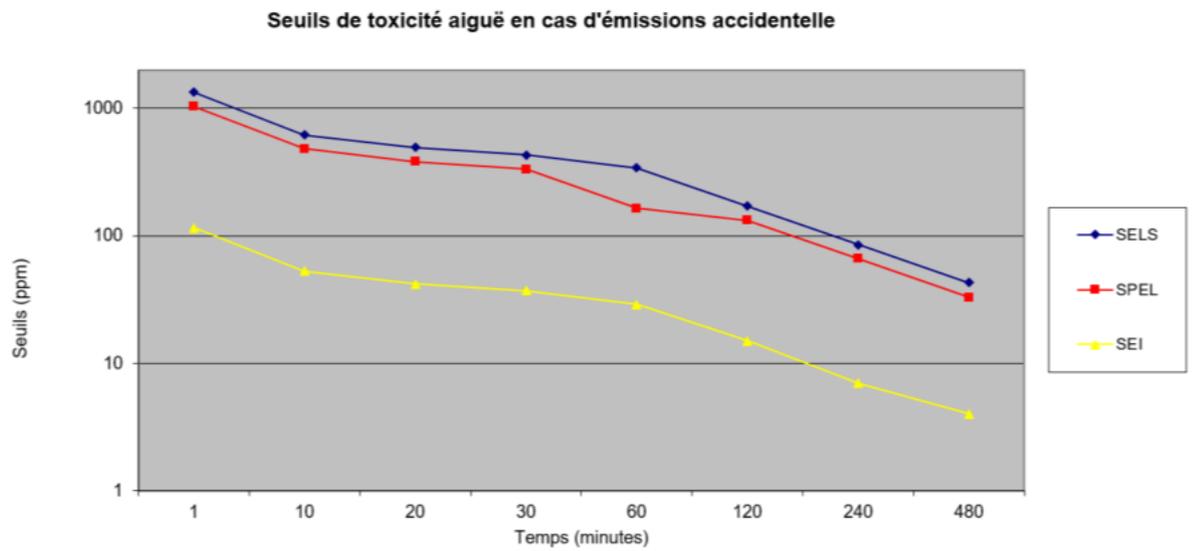
◆ **Seuils d'effets réversibles**

Les seuils d'effets réversibles n'ont pas pu être calculés.

◆ **Seuil de perception**

Il n'existe pas de seuil de perception rapporté pour l'isobutyronitrile.

Graphique récapitulatif des seuils de toxicité aiguë de l'isobutyronitrile



1. INTRODUCTION

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

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

Trois types d'effets toxiques ont été définis :

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

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

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

- ✓ le « **seuil de perception** » (SP) correspond à la concentration dans l'air entraînant la détection sensorielle de la substance chimique par la population exposée.

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

Les seuils ont été proposés par les experts toxicologues d'Arkema France et validés par le groupe d'experts toxicologues du Ministère en charge de l'environnement en suivant la "Méthodologie de détermination des seuils des effets létaux, des effets irréversibles, des effets réversibles et de perception lors d'émission accidentelle d'une substance chimique dans l'atmosphère qui a été adoptée le 20 novembre 2003, révisé en décembre 2007 et consultable sur le site Internet de l'INERIS (www.ineris.fr).

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

Paramètre	Valeur/description	Référence
Nom chimique	Isobutyronitrile	HSDB 2018
Synonymes	2-Methylpropanenitrile (nom IUPAC); 1-cyano-1-methylethane (nom CAS); 2-cyanopropane; 2-methylpropionitrile; dimethylacetonitrile; isopropyl cyanide; propanoic acid,2-methyl-, nitrile	HSDB 2018
Numéro CAS	78-82-0	HSDB 2018
Numéro EINECS	201-147-5	ECHA
Formule chimique	C ₄ H ₇ N	ECHA
État physique (température ambiante)	liquide incolore	HSDB 2018, NRC 2014
Odeur	amande	NRC 2014

Concentration de vapeur saturante	37000 ppm à 25°C	NRC 2014
Masse molaire	69,1 g/mol	NIOSH 2010
Température d'ébullition	103,9 °C	NRC 2014
Température de fusion	-71,5 °C	NRC 2014
Pression de vapeur saturante	42,6 hPa à 25°C (32,7 mm Hg) 55,2 hPa à 20°C	NRC 2014 US EPA 2003
Densité vapeur (air=1)	2,38	NRC 2014
Solubilité (eau)	39000 mg/L à 25°C	US EPA 2003
Limite d'explosivité dans l'air : Inférieure/ Supérieure	1,9% / 11,5%	TCI America 2018
Conversion	1 mg/m ³ = 0,35 ppm 1 ppm = 2,83 mg/m ³	NRC 2014

L'isobutyronitrile est utilisé principalement dans la synthèse de produits organiques et d'insecticides.

2. VALEURS OFFICIELLES EXISTANTES

Il n'existe pas en France de valeur officielle publiée 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 : ERPG-1, ERPG-2, ERPG-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.

Ces valeurs seuils pour l'isobutyronitrile sont :

ERPG 1	Non défini
ERPG 2	30 ppm
ERPG 3	100 ppm

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

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

Les valeurs AEGL (NRC 2014) finalisées pour l'isobutyronitrile sont les suivantes :

Durée (min)	10	30	60	240	480
A.E.G.L.-1 (ppm)	NR	NR	NR	NR	NR
A.E.G.L.-2 (ppm)	2,5	2,5	2	1,3	0,83
A.E.G.L.-3 (ppm)	7,6	7,6	6,1	3,8	2,5

NR : non recommandé

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

- Classifications volontaires¹

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

Acute Tox. 3 (H301) : Toxique en cas d'ingestion

Acute Tox. 3 (H331) : Toxique par inhalation

¹ Au 2 juillet 2021 dans le dossier d'enregistrement REACH (ECHA).

3. DONNEES DE TOXICITE CHEZ L'HOMME

3.1 DONNEES EPIDEMIOCLINIQUES

- Thiess & Hey (1969) tel que cité dans le rapport AEGL (NRC 2014)

Un homme de 44 ans a été exposé professionnellement à l'isobutyronitrile pendant qu'il remplissait un réservoir. Il a perdu connaissance, a présenté des mouvements toniques et cloniques des bras, un pouls faible et filant, des pupilles dilatées, une respiration superficielle et haletante, et a sécrété un mucus visqueux et brillant à partir des glandes de la région oropharyngée. Il a été admis à l'hôpital, et son état s'est aggravé ; les mouvements toniques et cloniques ont continué et étaient accompagnés de symptômes tels que des dents serrées, une sueur froide sur le front et d'une cyanose. Il a été traité avec de la noradrénaline, du nitrite d'amyle, du nitrite de sodium et du thiosulfate de sodium, puis avec de la lobeline² et du phénobarbital. Son état s'est amélioré dans les 5 à 10 minutes suivant le traitement, et il a repris conscience 4 heures après l'exposition. Il s'est plaint d'un mal de tête pendant quelques jours. Il est sorti de l'hôpital 14 jours après l'accident. Le rapport n'a pas fourni d'estimations de la concentration ou de la durée de l'exposition.

- Zeller *et al.* (1969) tel que cité dans le rapport AEGL (NRC 2014)

Les auteurs ont rapporté que deux travailleurs exposés à l'isobutyronitrile ont ressenti des maux de tête, des étourdissements et des vomissements 10 à 60 minutes après l'exposition. La gravité des symptômes variait selon la concentration et la durée de l'exposition, cependant aucune information sur la concentration ou la durée n'a été rapportée.

- AIHA (1992) tel que cité dans le rapport AEGL (NRC 2014)

Une exposition de "quelques minutes" à l'isobutyronitrile à des concentrations estimées à 20-25 ppm lors d'un déversement n'a pas produit de symptômes similaires à un empoisonnement au cyanure.

3.2 DONNEES EXPERIMENTALES CHEZ LES VOLONTAIRES SAINS

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

² Principal alcaloïde de la lobélie, utilisé comme fortifiant respiratoire.

4. DONNEES DE TOXICITE CHEZ L'ANIMAL

4.1 ÉTUDE DES EFFETS LETAUX

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

4.1.1 CHEZ LES RONGEURS : RAT, SOURIS ET COBAYES

- **Katz 1986. Cotation 2** (Étude réalisée selon les BPL, néanmoins certaines informations manquent, mais l'étude reste suffisamment renseignée). C'est une étude OCDE 403 chez le rat. Le rapport d'étude n'a pas été publié mais le résumé détaillé est disponible dans le dossier d'enregistrement REACH sur le site de l'ECHA³ et dans le IUCLID du programme ChAMP (US EPA 2003). L'étude est aussi citée dans le rapport AEGL (NRC 2014).
 - ✓ **Espèce étudiée** : rat Sprague-Dawley (CRL :CD®(SD)BR)
 - ✓ **Conditions expérimentales** : les animaux ont été exposés « corps entier » aux vapeurs d'isobutyronitrile pendant 1 heure dans des chambres d'inhalation de 420 litres. Les vapeurs ont été générées en dosant goutte à goutte le produit d'essai dans une colonne chauffée garnie de billes de verre, alimentée en air comprimé (sec et sans huile). Les concentrations dans la chambre ont été prélevées et déterminées automatiquement quatre fois par heure par infra-rouge. La température et l'humidité ont été contrôlées deux fois par heure et la concentration nominale de la chambre d'exposition a été calculée.
 - ✓ **Concentrations d'exposition** : 1200, 1800 ou 2700 ppm (cibles). Concentrations mesurées : 1248+/- 62 ppm, 1778 +/-16 ppm, 2709+/-34 ppm. Pas de présence d'aérosol.
 - ✓ **Pureté** : 99,7%
 - ✓ **Temps d'exposition** : 1 heure
 - ✓ **Période d'observation** : 14 jours
 - ✓ **Sexe et nombre d'animaux par lot** : 5 mâles et 5 femelles
 - ✓ **Nombre d'animaux par cage pendant l'exposition** : 1
 - ✓ **Lot témoin** : non

³ <https://echa.europa.eu/fr/registration-dossier/-/registered-dossier/19480/7/3/3>

- ✓ **Investigations** : Les données sur la mortalité ont été évaluées par une analyse probit dans le rapport d'étude. La valeur de la CL₁₀ et ses intervalles de confiance à 95% ont été estimées par analyse probit à l'aide d'un logiciel d'analyse statistique généré par ordinateur (version 5, 1985, SAS Institute Inc., Cary, NC).

Les signes cliniques ainsi que le poids ont été enregistrés.

- ✓ **Résultats** :

- **Mortalité** : Les mortalités ont été observées dans les 48 heures après la fin de l'exposition.

Concentrations analytiques (ppm)	Mortalité (mâles)	Mortalité (femelles)	Mortalité cumulée (mâles et femelles)
2709	5/5	3/5	8/10
1778	4/5	1/5	5/10
1248	1/5	0/5	1/10

Une CL₁₀ de 1143 et 1630 ppm pour les mâles et les femelles respectivement, a été calculée chez le rat après une exposition d'une heure. La CL₁₀ combinée est de 1173 ppm avec un intervalle de confiance à 95% [474 - 1488 ppm]. Une CL₀₁ combinée de 677 ppm a été également calculée.

- **Signes cliniques** : De la léthargie est observée à 1248 ppm (4/4 mâles et 1/5 femelles) et à 1778 ppm (tous les animaux). Tous les animaux exposés à 2709 ppm ont présenté une léthargie, une narcose et des troubles de la démarche. Ces signes cliniques ont été observés pendant ou juste après l'exposition, la gravité de ces effets est reliée à la dose et les effets sont réversibles en 24 heures.

Les animaux qui ont survécu à l'exposition d'isobutyronitrile ont montré des gains de poids continus tout au long de la période d'observation de 14 jours. A noter que le gain de poids des femelles ayant survécu à l'exposition à 2709 ppm était supérieur à celui du groupe exposé à 1778 ppm qui était lui-même supérieur à celui des femelles exposées à 1248 ppm.

- **Pathologie** : aucune pathologie macroscopique liée à l'exposition d'isobutyronitrile n'a été observée chez les animaux morts en cours d'étude ou chez ceux examinés à la fin de l'étude. Aucune lésion organique suffisante pour entraîner la mort n'a été constatée chez les rats morts spontanément.

- **Eastman kodak, 1986a. Cotation 2** (étude considérée comme valide malgré le faible nombre d'animaux et le temps d'observation inférieur à 14 jours). Quelques informations sont disponibles dans le rapport AEGL (NRC 2014) et dans le IUCLID du programme ChAMP (US EPA 2003).

- ✓ **Espèce étudiée:** rat Sprague-Dawley (CRL:CD®(SD)BR)
- ✓ **Conditions expérimentales:** les animaux ont été exposés « corps entier » pendant 1 heure selon la même méthode expérimentale que Katz 1986.
- ✓ **Concentrations d'exposition:** 1200, 1800 ou 2700 ppm (cibles). Concentrations mesurées : 1248+/-62 ppm, 1778+/-16 ppm, 2709+/-34 ppm. Pas de présence d'aérosols.
- ✓ **Pureté :** 99.7%
- ✓ **Temps d'exposition:** 1 heure
- ✓ **Période d'observation:** 7 jours
- ✓ **Sexe et nombre d'animaux par lot:** 4 mâles
- ✓ **Nombre d'animaux par cage pendant l'exposition:** 1
- ✓ **Lot témoin :** non
- ✓ **Investigations :** Des tests de la fonction pulmonaire ont été réalisés avant et après l'exposition (volume et capacité pulmonaire, ventilation, conformité dynamique, test de résistance des voies respiratoires). Aucune autopsie n'a été faite.
- ✓ **Résultats:**
 - **Mortalité :** Les 4/4 mâles exposés à 2709 ppm et 2/4 mâles exposés à 1778 ppm sont morts avant les tests pulmonaires. Aucune information n'est disponible sur les périodes où les mortalités ont eu lieu.

Concentrations analytiques (ppm)	Mortalité (mâles)
2709	4/4
1778	2/4
1248	0/4

- **Signes cliniques :** non rapportés.
- **Tests pulmonaires :** Les effets sur la fonction pulmonaire ont été mis en évidence par des changements du volume de réserve expiratoire, la compliance pulmonaire (jusqu'à 76 % de diminution) et du volume exploratoire forcé.

- **Eastman kodak, 1986b. Cotation 4** (Étude réalisée selon les BPL, néanmoins certaines informations manquent et les résultats divergent entre les sources bibliographiques). C'est une étude comparable à une étude OCDE 403. Le rapport d'étude n'a pas été publié mais le résumé détaillé est disponible dans le dossier d'enregistrement REACH sur le site de l'ECHA⁴ et dans le IUCLID du programme ChAMP (US EPA 2003). L'étude est aussi citée dans le rapport AEGL (NRC 2014).
 - ✓ **Espèce étudiée** : rat Sprague-Dawley (CRL:CD®(SD)BR)
 - ✓ **Conditions expérimentales** : les animaux ont été exposés « corps entier » aux vapeurs d'isobutyronitrile. Les atmosphères ont été produites en faisant passer l'air comprimé sec et exempt d'huile à travers une colonne de distillation remplie de billes de verre dans laquelle la substance d'essai a été pompée goutte à goutte. L'exposition des animaux a commencé quand la concentration a atteint 1000 ppm. Quatre échantillons d'atmosphère ont été analysés par infrarouge, et deux échantillons par un analyseur de particules pour vérifier l'absence d'aérosol. Les mâles et les femelles ont été exposés séparément dans des jarres en cloche de 20 litres.
 - ✓ **Concentration d'exposition** : 1200 ppm (cible) correspondant à 1233 +/- 15 ppm (mâles) et 1177 +/- 53 ppm (femelles). Pas de présence d'aérosol.
 - ✓ **Pureté** : 99,7%
 - ✓ **Temps d'exposition** : 1 heure
 - ✓ **Période d'observation** : 14 jours
 - ✓ **Sexe et nombre d'animaux par lot** : 5
 - ✓ **Nombre d'animaux par cage pendant l'exposition** : non rapporté
 - ✓ **Lot témoin** : non
 - ✓ **Résultat** : Les résultats divergent en fonction des sources bibliographiques. D'après l'US EPA, aucun mort n'a été observé dans l'étude. Mais d'après le dossier REACH et le rapport AEGL, un mâle aurait été retrouvé mort dans les 24 heures après l'exposition.

⁴<https://echa.europa.eu/fr/registration-dossier/-/registered-dossier/19480/7/3/3/?documentUUID=8f2c38b0-1c94-4bb8-b13f-c752c7160ff5>

- **Tsurumi & Kawada, 1971. Cotation 4** (documentation insuffisante, concentration analytique mesurée non disponible). Quelques informations sont disponibles dans le rapport AEGL (NRC, 2014).

- ✓ **Espèce étudiée** : rats et souris (souches non rapportées)
- ✓ **Conditions expérimentales** : les animaux ont été exposés à une exposition de vapeur saturante à 20°C
- ✓ **Concentrations d'exposition** : 37000 ppm (nominale).
- ✓ **Temps d'exposition** : de 4 à 10 minutes (rat), de 0,25 à 2 minutes (souris)
- ✓ **Période d'observation** : 24 heures
- ✓ **Sexe et nombre d'animaux par lot** : 10 animaux au total (sexe non rapporté)
- ✓ **Nombre d'animaux par cage pendant l'exposition** : non rapporté
- ✓ **Lot témoin** : non
- ✓ **Résultats** :
 - **Mortalité** : Les résultats sont détaillés dans le tableau ci-dessous.

Espèce	Durée d'exposition (min)	Mortalité	Espèce	Durée d'exposition (min)	Mortalité
Rats	4	0/10	Souris	0,25	0/10
	5	1/10		0,5	3/10
	6	4/10		1	5/10
	8	6/10		1,5	7/10
	10	10/10		2	10/10

- **Signes cliniques** : non rapporté
- **Pathologie** : non rapporté

4.1.2 CHEZ LE LAPIN

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

4.1.3 CHEZ LE CHIEN

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

4.1.4 CHEZ LES PRIMATES NON HUMAINS

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

4.2. ÉTUDE DES EFFETS NON LÉTAUX

4.2.1 CHEZ LES RONGEURS : RAT, SOURIS ET COBAYES

Des données sur les effets non létaux de l'isobutyronitrile sont disponibles dans les études de létalité (§4.1).

4.2.2 CHEZ LE LAPIN

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

4.2.3 CHEZ LE CHIEN

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

4.2.4 CHEZ LES PRIMATES NON HUMAINS

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

5. ANALYSE DES DONNEES DE TOXICITE

5.1 ANALYSE DES DONNEES DE MORTALITE

5.1.1 ÉTUDES QUALITATIVES

Des données de mortalité chez le rat et la souris sont disponibles sur l'isobutyronitrile mais seules deux études sont considérées comme valides car suffisamment documentées.

Etudes (auteurs)	Espèce animale	Cotation	Justification
Katz, 1986	Rat Sprague Dawley	2	Etude de bonne qualité, réalisé avec la ligne directrice OCDE 403 et selon les BPL, étude source non disponible mais cité dans le dossier d'enregistrement REACH, dans le IUCLID de l'US EPA (2003) et ayant fait l'objet d'une expertise collective (NRC 2014)
Eatsman kodak 1986a	Rat Sprague Dawley	2	Etude considérée comme valide malgré le faible nombre d'animaux et le temps d'observation inférieur à 14 jours. Quelques informations sont disponibles dans le rapport AEGL (NRC 2014) et dans le IUCLID du programme ChAMP (US EPA 2003).

Ces deux études ont été réalisées en parallèle chez le rat exposé aux vapeurs d'isobutyronitrile pendant 1 heure.

Dans l'étude de Katz (1986), 5 mâles et 5 femelles ont été exposés à 1248, 1778 et 2709 ppm. De la mortalité a été observée à toutes les concentrations, et les mâles sont plus sensibles que les femelles : 1/10 (1M), 5/10 (4M, 1F) et 8/10 (5M, 3F) respectivement.

Dans l'étude de Eastman kodak (1986a), 4 rats mâles ont été exposés à 1248, 1778 et 2709 ppm. Aucune mortalité n'a été observée à la dose de 1248 ppm. En revanche, 2 mâles sont morts à 1778 ppm, et les 4 mâles à 2709 ppm.

Tableau récapitulatif des mortalités

Concentrations analytiques (ppm)	Mortalité chez les femelles (Katz 1986)	Mortalité chez les mâles (Katz 1986)	Mortalité chez les mâles (Eastman 1986a)
2709	3/5	5/5	4/4
1778	1/5	4/5	2/4
1248	0/5	1/5	0/4

Afin d'augmenter la puissance statistique des résultats, le groupe d'expert a combiné les résultats des 2 études.

Concentrations analytiques (ppm)	Mortalité cumulée chez les femelles et les mâles (Katz 1986 + Eastman 1986a)	Mortalité cumulée chez les mâles (Katz 1986 + Eastman 1986a)
2709	12/14	9/9
1778	7/14	6/9
1248	1/14	1/9

5.1.2 ANALYSE QUANTITATIVE

Cette analyse quantitative a été effectuée à partir des études retenues en § 5.1.1.

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

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

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

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

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

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

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

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

Sachant qu'un seul temps d'exposition est disponible, le logiciel probit permet d'obtenir une estimation de la valeur des CL_{50} , CL_{05} et CL_{01} pour ce temps d'exposition. Les valeurs sont données en annexe.

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)].

Nous pouvons alors écrire :

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

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

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

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

Les équations probit établies sont les suivantes :

- Mortalité cumulée chez les femelles et les mâles (Katz 1986) : $Y = 2,662 \ln(C) - 20,1$
- Mortalité cumulée chez les femelles et les mâles (Katz 1986 + Eastman 1986a) : $Y = 3,182 \ln(C) - 23,97$
- Mortalité cumulée chez les mâles (Katz 1986 + Eastman 1986a) : $Y = 4,957 \ln(C) - 36,61$

Y est une fonction de l'équation probit.

La concentration (C) est exprimée en ppm.

Le tableau ci-après présente les CL₀₁ (correspondant aux BMD) obtenues à partir des données individuelles de mortalité issues des études de Katz 1986 et Eastman 1986a.

Temps (min)	CL ₀₁ en ppm (BMDL en ppm)		
	Mortalité cumulée chez les femelles et les mâles (Katz 1986)	Mortalité cumulée chez les femelles et les mâles (Katz 1986 + Eastman 1986a)	Mortalité cumulée chez les mâles (Katz 1986 + Eastman 1986a)
1	3101 (1207)	3522 (2148)	3948 (2537)
10	1439 (560)	1635 (996,8)	1832 (1178)
20	1142 (444,5)	1297 (791,2)	1454 (934,6)
30	998 (388,3)	1133 (691,2)	1270 (816,5)
60	792,1 (308,2)	899,6 (548,6)	1008 (648)
120	396,1 (154,1)	449,8 (274,3)	504,2 (324)
240	198 (77,05)	224,9 (137,1)	252,1 (162)
480	99,01 (38,53)	112,5 (68,57)	126 (81,01)

Les données cumulées (mâles et femelles) de l'étude de Katz 1986 donnent les valeurs de CL_{01} les plus faibles et avec des intervalles de confiance plus petits ; ces données sont donc utilisées pour dériver les seuils des effets létaux.

5.2 ANALYSE DES EFFETS NON LETAUX

5.2.1 SYNTHESE DES EFFETS NON LETAUX CHEZ L'HOMME

Peu de données fiables sont disponibles chez l'homme cependant les données disponibles indiquent que l'isobutyronitrile peut entraîner entre autres et selon le degré d'exposition, des vertiges, maux de tête, pertes de connaissance, tremblements, convulsions, dilatations des pupilles ainsi que des effets cardiovasculaires et respiratoires.

5.2.2 SYNTHESE DES EFFETS NON LETAUX CHEZ L'ANIMAL

Les études de mortalité (Katz 1986, Eastman kodak, 1986a et Tsurumi et Kawada, 1971) renseignent sur les effets observés durant et après exposition à l'isobutyronitrile. Les signes cliniques chez les rats comprenaient la léthargie, les troubles de la démarche et la narcose (Katz, 1986). Les effets sur la fonction pulmonaire ont été mis en évidence par des changements dans le volume de réserve expiratoire, la compliance pulmonaire (jusqu'à 76 % de diminution) et le volume exploratoire forcé (Eastman Kodak, 1986a).

6. REVUE DES RESULTATS

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

Des données de mortalité chez le rat et la souris sont disponibles. Les effets cliniques observés montrent des changements de la fonction pulmonaire, une léthargie puis une narcose en fonction de la dose. Les mêmes types d'effets ont pu être rapportés chez l'homme (Thiess & Hey, 1969 ; Zeller *et al.*, 1969).

Les signes cliniques de l'exposition à l'isobutyronitrile correspondent à ceux observés dans l'empoisonnement au cyanure. En effet, la toxicité des nitriles aliphatiques est due à la libération métabolique de cyanure (Grogan *et al.*, 1992 ; Farooqui et Galvan, 2001).

Dans l'étude de toxicité et métabolisme de Farooqui et Galvan, 2001, le foie et les liquides biologiques de rats mâles ayant reçus par gavage 50 mg/kg d'isobutyronitrile ont été extraits trois heures après administration. Les concentrations hépatiques en glutathion (GSH) et en ion cyanure, ainsi que la concentration plasmatique et urinaire du thiocyanate ont été mesurées. Le tableau ci-dessous résume ces valeurs ainsi que celles du groupe contrôle ayant reçu une solution saline.

Substance administrée	GSH ($\mu\text{mol/g}$ de foie)	Cyanure ($\mu\text{g/g}$ de foie)	Thiocyanate ($\mu\text{mol/L}$ de plasma)	Thiocyanate ($\mu\text{mol/L}$ d'urine)
Solution saline	9,7 \pm 0,5	11,5 \pm 0,9	12,3 \pm 1,1	8.5 \pm 0.9
Isobutyronitrile	42,3 \pm 3,2	101,2 \pm 12,9 ^a	41,2 \pm 3,9 ^a	21,2 \pm 2,9 ^a

Les données représentent les moyennes \pm SD à partir de 6 animaux. ^a significativement différent du contrôle ($P < 0.05$).

Les données montrent que l'isobutyronitrile produit de fortes concentrations de cyanure. Le métabolisme de ce dernier générant ensuite du thiocyanate par l'intermédiaire de la thiosulfate sulfurtransférase ou Rhodanèse (mécanisme de détoxification).

Dans cette étude, la toxicité a également été rapportée chez six autres rats exposés à 200 mg/kg d'isobutyronitrile par gavage. Une dépression du système nerveux central (sévérité grade 3/4), des convulsions (sévérité grade 1/4) et une détresse respiratoire (sévérité grade 1/4) ont pu être observées.

Le mode d'action de l'ion cyanure est bien connu : il inhibe la respiration cellulaire en bloquant le transfert d'électrons de la cytochrome oxydase vers l'oxygène, provoquant une hypoxie tissulaire et la mort cellulaire. Les concentrations tissulaires d'oxygène augmentent, ce qui entraîne une augmentation de la tension d'oxygène tissulaire et une diminution de la décharge de l'oxyhémoglobine. L'inhibition de la respiration cellulaire en particulier au niveau des cellules du système nerveux central provoque une perte de conscience, un arrêt respiratoire et finalement la mort (Leavesley 2008).

En l'absence de données bibliographiques indiquant que la sensibilité est identique chez l'homme et chez le rongeur, un facteur inter-espèce de 3 est proposé (effet systémique mis en évidence).

6.2 SEUILS D'EFFETS LÉTAUX CHEZ L'HOMME

Comme expliqué précédemment, l'étude retenue pour dériver les seuils létaux est celle de Katz (1986) réalisée chez le rat.

Comme indiqué au paragraphe 6.1, un facteur de sécurité inter-espèce de 3 est appliqué lors de l'extrapolation des données du rat à l'homme. Aucun facteur intra-espèce supplémentaire n'est ajouté pour les SEL, comme indiqué dans la méthodologie Acutex. Au final, un facteur de sécurité global de 3 est appliqué pour dériver les valeurs seuil d'effets létaux.

Les seuils des effets létaux de l'isobutyronitrile sont donc les suivants :

TEMPS (min)	SELS	
	ppm	mg/m ³
1	1335	3779
10	620	1754
20	492	1392
30	430	1216
60	341	965
120	171	483
240	85	241
480	43	121

TEMPS (min)	SPEL	
	ppm	mg/m ³
1	1034	2925
10	480	1357
20	381	1077
30	333	941
60	264	747
120	132	374
240	66	187
480	33	93

6.3 SEUILS DES EFFETS IRREVERSIBLES

Aucun effet irréversible n'a été mis en évidence dans les études aiguës par inhalation chez l'animal.

En l'absence de données pertinentes sur les effets irréversibles, il est proposé d'appliquer une méthode calculatoire pour la détermination des seuils d'effets irréversibles. La méthodologie française (INERIS 2007) a été utilisée à savoir l'utilisation de la CL01 comme point de départ, puis l'utilisation d'un facteur 3 par défaut.

Comme indiqué au paragraphe 6.1, un facteur de sécurité de 3 est appliqué pour prendre en compte les différences inter-espèces. Un facteur intra-espèce de 3 est ajouté comme indiqué dans la méthodologie Acutex. Un facteur de sécurité global de 9 est appliqué pour les seuils d'effets irréversibles de l'isobutyronitrile.

La formule suivante a donc été appliquée : $SEI_c^5 = CL_{01} / (3 \times 9) = CL_{01} / 27$.

Les seuils des effets irréversibles de l'isobutyronitrile sont donc les suivants :

TEMPS (min)	SEI _c	
	ppm	mg/m ³
1	115	325
10	53	151
20	42	120
30	37	105
60	29	83
120	15	42
240	7	21
480	4	10

6.4 SEUILS DES EFFETS REVERSIBLES

Les seuils d'effets réversibles n'ont pas pu être calculés.

6.5 SEUIL DE PERCEPTION

Il n'existe pas de seuil de perception olfactif rapporté pour l'isobutyronitrile.

⁵ SEI_c : valeur seuil déterminée à partir d'une méthode calculatoire

7. CONCLUSION

◆ Seuils d'effets létaux

TEMPS (min)	SELS	
	ppm	mg/m ³
1*	1335	3779
10	620	1754
20	492	1392
30	430	1216
60	341	965
120	171	483
240	85	241
480	43	121

TEMPS (min)	SPEL	
	ppm	mg/m ³
1*	1034	2925
10	480	1357
20	381	1077
30	333	941
60	264	747
120	132	374
240	66	187
480	33	93

* D'un point de vue toxicologique, il n'est pas pertinent de déterminer de valeur seuil pour un effet donné (léta, irréversible ou réversible) pour des durées d'exposition inférieures à 10 minutes. Ceci s'explique en raison de la physiologie respiratoire et les apnées réflexes mis en jeu en cas d'exposition à des substances irritantes par inhalation.

Ainsi, la valeur du seuil de toxicité aiguë pour une exposition d'une minute est purement une donnée mathématique calculée sans réelle valeur toxicologique.

◆ **Seuils d'effets irréversibles**

TEMPS (min)	SEI _c	
	ppm	mg/m ³
1*	115	325
10	53	151
20	42	120
30	37	105
60	29	83
120	15	42
240	7	21
480	4	10

SEI_c : valeur seuil déterminée à partir d'une méthode calculatoire

** D'un point de vue toxicologique, il n'est pas pertinent de déterminer de valeur seuil pour un effet donné (léta, irréversible ou réversible) pour des durées d'exposition inférieures à 10 minutes. Ceci s'explique en raison de la physiologie respiratoire et les apnées réflexes mis en jeu en cas d'exposition à des substances irritantes par inhalation.*

Ainsi, la valeur du seuil de toxicité aiguë pour une exposition d'une minute est purement une donnée mathématique calculée sans réelle valeur toxicologique.

◆ **Seuils d'effets réversibles**

Les seuils d'effets réversibles n'ont pas pu être calculés.

◆ **Seuil de perception**

Il n'existe pas de seuil de perception rapporté pour l'isobutyronitrile.

8. REFERENCES

ACUTEX (2006) Technical guidance document for deriving Acute Exposure Thresholds Levels. (AETLs). <https://minerva.jrc.ec.europa.eu/en/shorturl/minerva/tgd06dr055pdf>

Eastman Kodak Company. 1986a. Pulmonary Function in Animals Exposed to Isobutyronitrile by Inhalation. Unpublished study. Eastman Kodak Company, Toxicological Sciences Section, Health and Environment Laboratories.. Study No. TX-86-240. Document Number 230907S, September 11, 1986.

Eastman Kodak Company. 1986b. Acute inhalation toxicity of Isobutyronitrile in the Rat. Unpublished study. Eastman Kodak Company, Toxicological Sciences Section, Health and Environment Laboratories. Study No. TX-85-96. Document number 215514K, September 4, 1986.

ECHA. REACH registration dossier n° 01-2120517642-60-0000 (consulté le 27/06/2021) [<https://echa.europa.eu/fr/registration-dossier/-/registered-dossier/19480/1/1>].

Farooqui M.Y.H., Galvan P., 2001. Aliphatic nitrile mixtures: toxicity and metabolism in male Sprague-dawley rats. Res. Commun Pharmacol. Toxicol.6 317-326.

Grogan J., Devito SC., Pealman RS., Korzekwa KR. 1992 Modeling cyanide release from nitriles: prediction of cytochrome P450 mediated acute nitrile toxicity. Chem. Res. Toxicol 5548-552.

HSDB (Hazardous Substances Data Bank) 2018. 2-Methylpropanenitrile (CAS. Reg. No. 78-82-0). <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/source/hsdb/5221>

INERIS (2007) Méthodologie de détermination des valeurs seuils de toxicité aiguë françaises en cas d'émission accidentelle de substances chimiques dans l'atmosphère. Rapport d'étude 19/12/2007 N°DRC-07-82347-07520A.

Katz, G.V. 1986. Acute Inhalation Toxicity and One-hour LC10 Value of Isobutyronitrile in the Rat. Study No. TX-86-193. Eastman Kodak Company, Rochester, NY. September 14, 1986.

Klimisch HJ, Andreae M, Tillmann U. 1997. A systematic approach for evaluating the quality of experimental toxicological and ecotoxicological data. Regulat Toxicol Pharmacol 25:1-5.

Leavesley HB et al. 2008. Interaction of cyanide and nitric oxide with cytochrome c oxidase : implications for acute cyanide toxicity. Toxicological Sciences 101 (1), 101-111.

NRC (National Research Council) 2014. Acute exposure guideline levels for selected airborne chemicals. Volume 16. Washington, DC: The National Academies Press.
https://www.epa.gov/sites/default/files/2014-09/documents/aliphatic_nitriles_final_volume_16_2014_0.pdf

TCI America (2018). Fiche de Données de Sécurité (FDS) disponible à :
<https://www.tcichemicals.com/US/en/p/10112>

Thiess, AM and Hey, W, 1969. On the toxicity of isobutyronitrile and alpha-hydroxyisobutyronitrile (= acetone cyanhydrine) – Illustrated on two cases of poisoning. Arch-toxikol 24 271-282.

Tsurumi, K., and Kawada, K. 1971. Acute toxicity of isobutyronitrile [in Japanese] Acta Sch. Med. Univ. Gifu.18(5):655-664.

US EPA, 2003. Chemical Assessment and Management Program (ChAMP), Robust Summaries & Test Plans : Alkyl Nitriles Category.

Zeller, H.V., Hoffmann H.T., A.M. Thiess A.M., and Hey W. 1969. Toxicity of nitriles (results of animal experiments and 15 years of experience in industrial medicine)[in German]. Zentralbl. Arbeitsmed. 19(8):225-238.

Références non citées dans le rapport car considérées comme non pertinentes :

Fassett DW. Unpublished data, Eastman Kodak Co., Rochester NY. Cited in Patty's toxicology volume 2C, 3th Edition 1982, Page 4874.

Smyth HF Jr, Carpenter CP, Weil CS, Pozzani UC, Striegel JA. 1962. Range-finding toxicity data: List VI. Amer Ind Hyg Assn J ; 23; 95-107

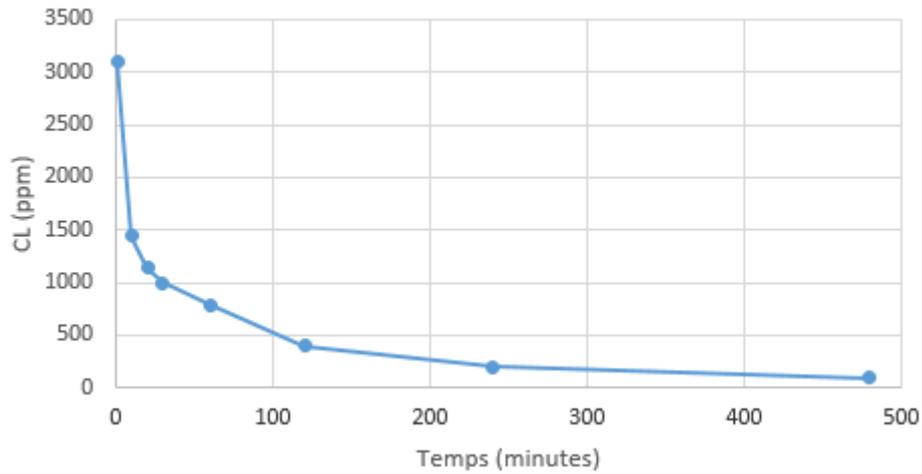
9. ANNEXES

Repère	Désignation	Nombre de pages
Annexe 1	Seuils des effets létaux chez le rat déterminés par le modèle Probit standard pour l'isobutyronitrile (étude de Katz 1986)	1
Annexe 2	Résultats obtenus en sortie du logiciel Probit standard (Mortalité cumulée des mâles et des femelles _étude de Katz 1986)	5
Annexe 3	Résultats obtenus en sortie du logiciel Probit standard (Mortalité cumulée des mâles et des femelles _étude de Katz 1986 + étude d'Eastman 1986a)	5
Annexe 4	Résultats obtenus en sortie du logiciel Probit standard (Mortalité cumulée des mâles _étude de Katz 1986 + étude d'Eastman 1986a)	4
Annexe 5	Critères pour la cotation de Klimisch (1997)	1

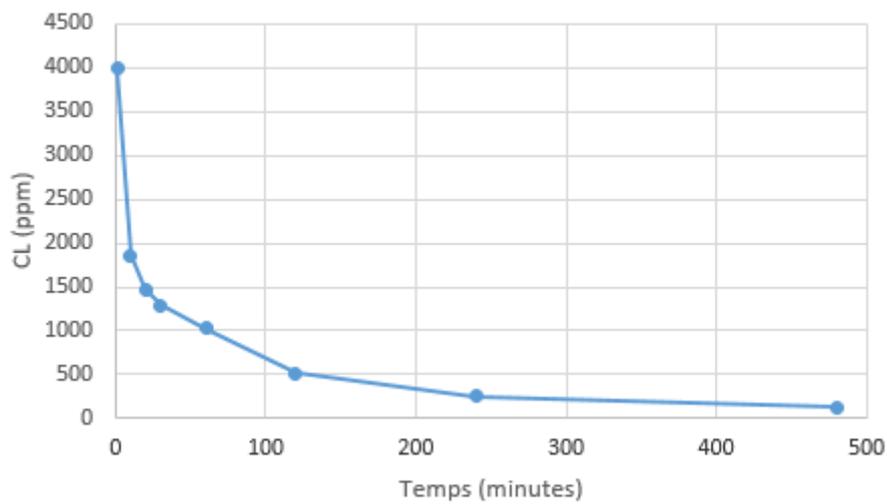
Annexe 1

Seuils des effets létaux chez le rat déterminés par le modèle Probit standard pour l'isobutyronitrile (étude de Katz 1986)

Effets létaux 1% chez l'animal



Effets létaux 5% chez l'animal



Annexe 2

Résultats obtenus en sortie du logiciel Probit standard
(Mortalité cumulée des mâles et des femelles _Katz 1986)

Experimental toxicology - probit model: $\alpha + \beta \times \log(C) \sim N(0;1)$

Chemical : IBN

Species : rat

Study reference : katz 1986

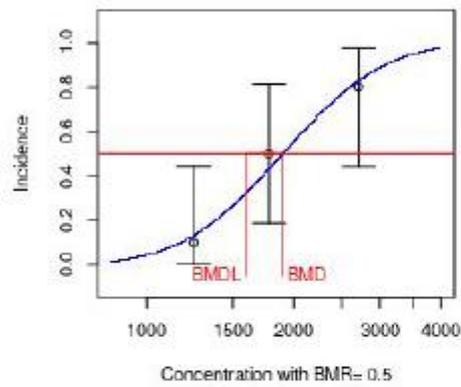
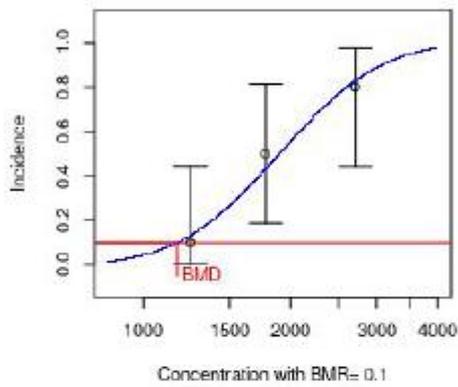
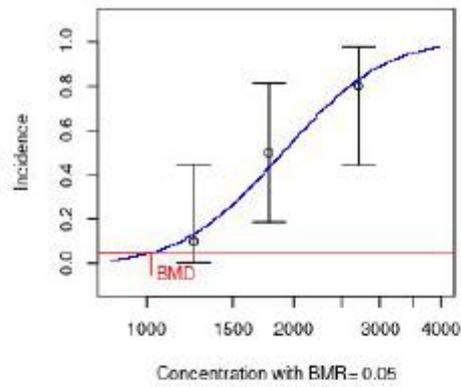
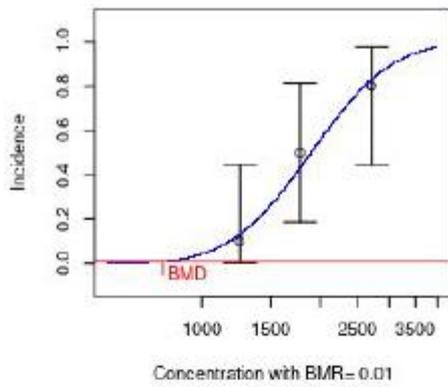
Data

#	Concentration	Subjects	Incidence
1	2709	10	8
2	1778	10	5
3	1248	10	1

Convergence of Parameter Estimation=
converged

Parameter Estimates:

Parameter	Estimate	Lower Conf. Limit	Upper Conf. Limit
slope (β)	2.662	1.276	4.198
intercept (α)	-20.1	-31.67	-9.667



Model fit :

Maximum Log Likelihood = -15.36

#	Scaled residuals
1	-0.237
2	0.441
3	-0.3

Chi-square (χ^2) = 0.3405

Goodness of Fit = 0.5596

Benchmark Dose Computation (Confidence Level = 0.95):

Benchmark Response	BMD	BMDL
0.01	792.1	308.2
0.05	1023	520.2
0.1	1173	684.9
0.5	1898	1596

Benchmark Dose Extrapolation (Confidence Level = 0.95):

These results were obtained considering C_nT constant, with $n=3$ for durations shorter than in the data and $n=1$ for durations longer than in the data.

Benchmark Response	Duration	BMD	BMDL
0.01	1	3101	1207
0.01	10	1439	560
0.01	20	1142	444.5
0.01	30	998	388.3
0.01	60	792.1	308.2

Benchmark Response	Duration	BMD	BMDL
0.01	120	396.1	154.1
0.01	240	198	77.05
0.01	480	99.01	38.53
0.05	1	4006	2037
0.05	10	1859	945.3
0.05	20	1476	750.3
0.05	30	1289	655.5
0.05	60	1023	520.2
0.05	120	511.6	260.1
0.05	240	255.8	130.1
0.05	480	127.9	65.03
0.1	1	4591	2681
0.1	10	2131	1244
0.1	20	1691	987.7
0.1	30	1478	862.9
0.1	60	1173	684.9
0.1	120	586.4	342.4

Benchmark Response	Duration	BMD	BMDL
0.1	240	293.2	171.2
0.1	480	146.6	85.61
0.5	1	7430	6248
0.5	10	3449	2900
0.5	20	2737	2302
0.5	30	2391	2011
0.5	60	1898	1596
0.5	120	949	798
0.5	240	474.5	399
0.5	480	237.2	199.5

Annexe 3

Résultats obtenus en sortie du logiciel Probit standard (Mortalité cumulée des mâles et des femelles _Katz 1986 + Eastman 1986a)

Experimental toxicology - probit model: $\alpha + \beta \times \log(C) \sim N(0;1)$

Chemical : IBN

Species : Rat

Study reference : combinaison Katz + Eastman 1986

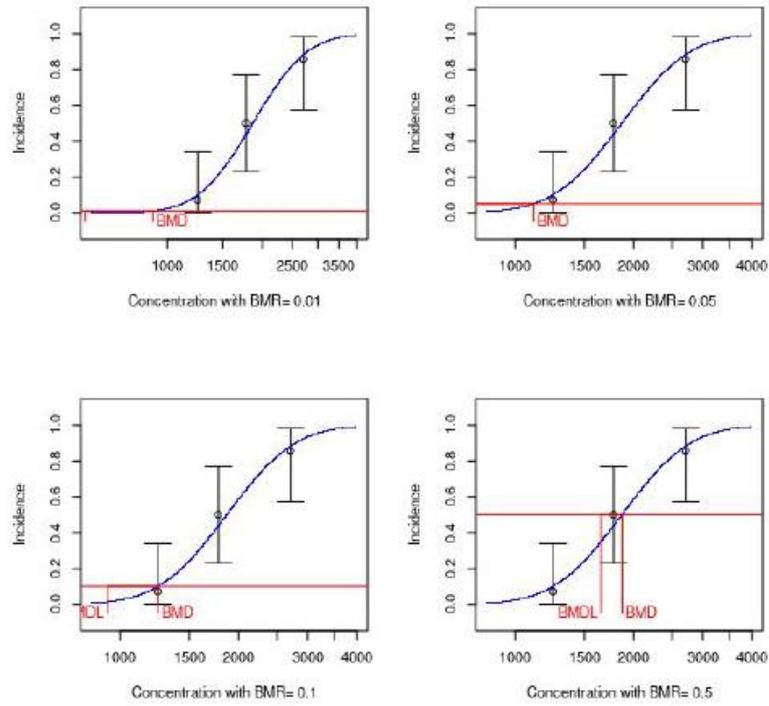
Data

#	Concentration	Subjects	Incidence
1	1248	14	1
2	1778	14	7
3	2709	14	12

Convergence of Parameter Estimation=
converged

Parameter Estimates:

Parameter	Estimate	Lower Conf. Limit	Upper Conf. Limit
slope (β)	3.182	1.915	4.61
intercept (α)	-23.97	-34.72	-14.44



Model fit :

Maximum Log Likelihood = -19.26

#	Scaled residuals
1	-0.35
2	0.474
3	-0.28

Chi-square (χ^2) = 0.4263

Benchmark Dose Computation (Confidence Level = 0.95):

Benchmark Response	BMD	BMDL
0.01	899.6	548.6
0.05	1114	776.5
0.1	1249	931.7
0.5	1869	1651

Benchmark Dose Extrapolation (Confidence Level = 0.95):

These results were obtained considering C_nT constant, with $n=3$ for durations shorter than in the data and $n=1$ for durations longer than in the data.

Benchmark Response	Duration	BMD	BMDL
0.01	1	3522	2148
0.01	10	1635	996.8
0.01	20	1297	791.2
0.01	30	1133	691.2
0.01	60	899.6	548.6

Benchmark Response	Duration	BMD	BMDL
0.01	120	449.8	274.3
0.01	240	224.9	137.1
0.01	480	112.5	68.57
0.05	1	4363	3040
0.05	10	2025	1411
0.05	20	1607	1120
0.05	30	1404	978.4
0.05	60	1114	776.5
0.05	120	557.2	388.3
0.05	240	278.6	194.1
0.05	480	139.3	97.07
0.1	1	4891	3647
0.1	10	2270	1693
0.1	20	1802	1344
0.1	30	1574	1174
0.1	60	1249	931.7
0.1	120	624.6	465.9

Benchmark Response	Duration	BMD	BMDL
0.1	240	312.3	232.9
0.1	480	156.2	116.5
0.5	1	7315	6464
0.5	10	3396	3000
0.5	20	2695	2381
0.5	30	2354	2080
0.5	60	1869	1651
0.5	120	934.3	825.6
0.5	240	467.2	412.8
0.5	480	233.6	206.4

Annexe 4

Résultats obtenus en sortie du logiciel Probit standard (Mortalité cumulée des mâles Katz 1986 + Eastman 1986a)

Experimental toxicology - probit model: $\alpha + \beta \times \log(C) \sim N(0;1)$

Chemical : IBN

Species : Rat

Study reference : combinaison Katz 1986 + Eastman 1986a (mâles only)

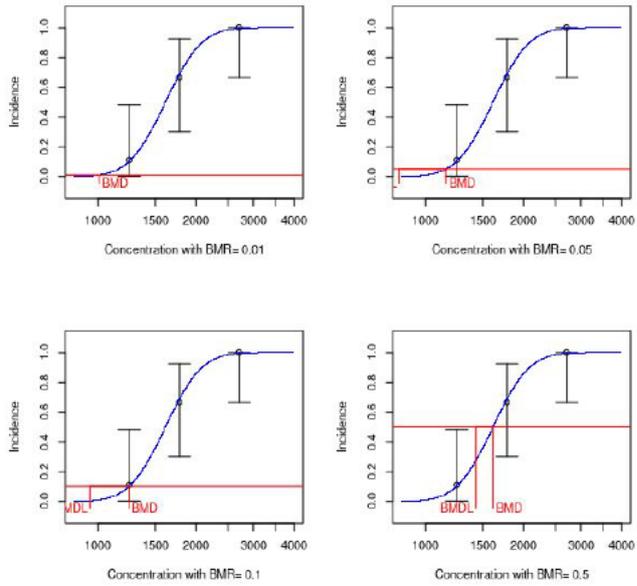
Data

#	Concentration	Subjects	Incidence
1	2709	9	9
2	1778	9	6
3	1248	9	1

Convergence of Parameter Estimation=
converged

Parameter Estimates:

Parameter	Estimate	Lower Conf. Limit	Upper Conf. Limit
slope (β)	4.957	2.649	8.232
intercept (α)	-36.61	-60.77	-19.53



Model fit :

Maximum Log Likelihood = -8.925

#	Scaled residuals
1	0.214
2	-0.126
3	0.089

Chi-square (χ^2) = 0.06948

Benchmark Dose Computation (Confidence Level = 0.95):

Benchmark Response	BMD	BMDL
0.01	1008	648
0.05	1157	831.7
0.1	1245	947.8
0.5	1612	1430

Benchmark Dose Extrapolation (Confidence Level = 0.95):

These results were obtained considering C_nT constant, with $n=3$ for durations shorter than in the data and $n=1$ for durations longer than in the data.

Benchmark Response	Duration	BMD	BMDL
0.01	1	3948	2537
0.01	10	1832	1178
0.01	20	1454	934.6
0.01	30	1270	816.5
0.01	60	1008	648

Benchmark Response	Duration	BMD	BMDL
0.01	120	504.2	324
0.01	240	252.1	162
0.01	480	126	81.01
0.05	1	4529	3256
0.05	10	2102	1511
0.05	20	1669	1200
0.05	30	1458	1048
0.05	60	1157	831.7
0.05	120	578.5	415.9
0.05	240	289.2	207.9
0.05	480	144.6	104
0.1	1	4874	3710
0.1	10	2262	1722
0.1	20	1796	1367
0.1	30	1569	1194
0.1	60	1245	947.8
0.1	120	622.5	473.9

Benchmark Response	Duration	BMD	BMDL
0.1	240	311.2	236.9
0.1	480	155.6	118.5
0.5	1	6312	5599
0.5	10	2930	2599
0.5	20	2325	2063
0.5	30	2031	1802
0.5	60	1612	1430
0.5	120	806.1	715.1
0.5	240	403.1	357.5
0.5	480	201.5	178.8

Annexe 5
Critères pour la cotation de Klimisch (1997)

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