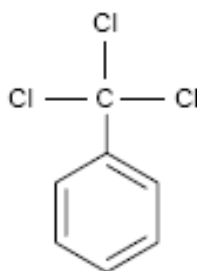


**Groupe d'Experts Toxicologues du Ministère de
l'Écologie de l'Aménagement et du Développement
Durables**

Seuils de Toxicité aiguë

**α, α, α -TRICHLOROTOLUENE
(n° CAS : 98-07-7)**



Document préparé par :

Jean-François Régner
Toxicologue

Version du 19/03/2008

TABLE DES MATIERES

1. RESUME.....	3
2. INTRODUCTION	6
3. VALEURS OFFICIELLES EXISTANTES	9
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	11
5.1 Etude des effets létaux.....	11
5.2 Etude des effets non létaux.....	13
6. ANALYSE DES DONNEES DE TOXICITE	15
6.1 Analyse des données de mortalité	15
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.....	20
9. REFERENCES.....	22
10. LISTE DES ANNEXES	23

1. RESUME

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

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

Dans ce contexte, le 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' α,α,α -trichlorotoluène.

◆ Seuils d'effets létaux

TEMPS (min)	SPEL	
	mg/m ³	ppm
1	1570*	190*
10	1570*	190*
20	1570*	190*
30	1570*	190*
60	1570*	190*
120	300	37,5
240	42	5,2
480	6	0,7

TEMPS (min)	SELS	
	mg/m ³	ppm
1	1570*	190*
10	1570*	190*
20	1570*	190*
30	1570*	190*
60	1570*	190*
120	651	81,4
240	90	11,3
480	13	1,6

* valeurs plafonnées à la concentration atmosphérique d' α,α,α -trichlorotoluène à saturation de vapeurs à 20°C

◆ **Seuils d'effets irréversibles**

TEMPS (min)	SEI	
	mg/m ³	ppm
1	1570*	190*
10	1570*	190*
20	1570*	190*
30	1570*	190*
60	239,9	30,0
120	33,3	4,2
240	4,6	0,6
480	0,6	0,1

*valeurs plafonnées à la concentration atmosphérique d' α,α,α -trichlorotoluène à saturation de vapeurs à 20°C

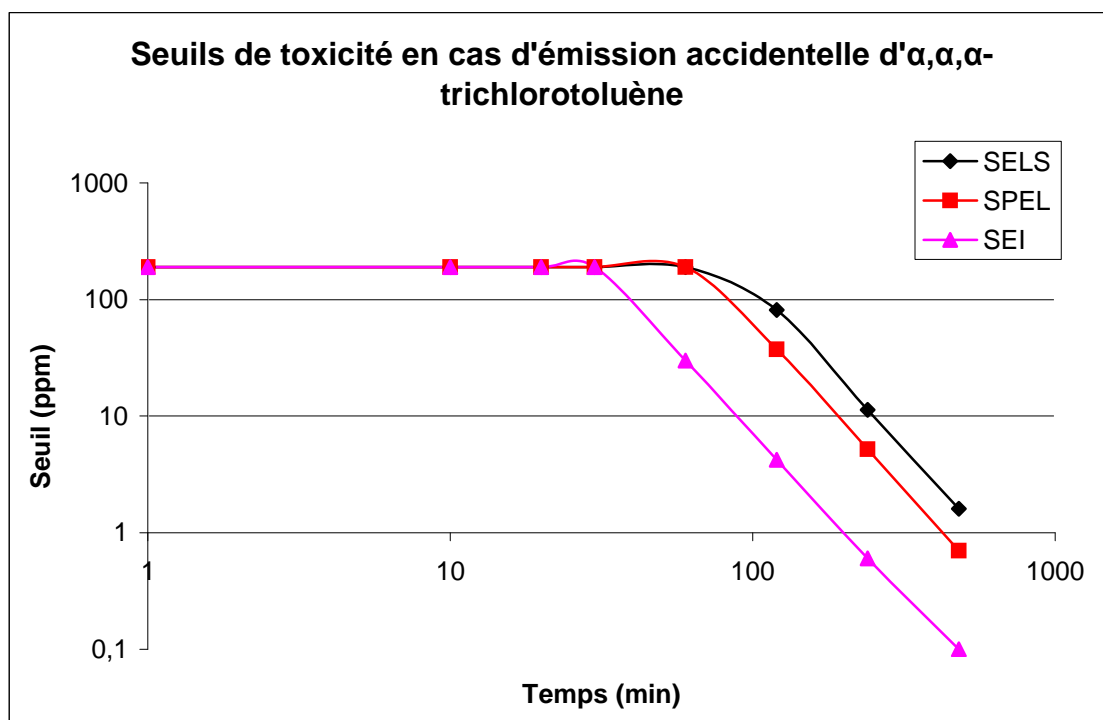
◆ **Seuils d'effets réversibles**

Les données disponibles sont insuffisantes pour définir un seuil d'effets réversibles.

◆ **Seuils de perception**

Pas d'information disponible.

Graphes récapitulatifs 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' α,α,α -trichlorotoluène sont rassemblées dans le tableau ci-dessous :

Paramètre	Valeur/description	Référence
Nom chimique	Trichlorométhylbenzène Chlorure de benzylidène Phénylchloroforme	OCDE, 2004
Numéro CAS	98-07-7	OCDE, 2004
Numéro EINECS	2-634-5	ECB
Formule chimique	C ₇ H ₅ Cl ₃	OCDE, 2004
Etat physique	Liquide	OCDE, 2004
Poids moléculaire	195,48 g/mol	OCDE, 2004
Tension de vapeur	0,2 hPa à 20°C	OCDE, 2004
Concentration à saturation de vapeurs à 20°C	1570 mg/m ³ (190 ppm)	Calculée
Solubilité	~ 0,1 g/l à 20°C l' α,α,α -trichlorotoluène s'hydrolyse dans l'eau en HCl et acide benzoïque avec une ½ vie de quelques minutes	OCDE, 2004
Température d'ébullition/fusion	220,7°C / -4,8°C	OCDE, 2004
Point d'éclair	108°C	OCDE, 2004
Limites d'explosibilité	Limite inférieure : 2.1 % Limite supérieure: 6.5 % à 160 °C	OCDE, 2004
Facteurs de conversion à 20°C et 1013 hPa	1 mg/m ³ = 0,12 ppm 1 ppm = 8 mg/m ³	

L' α,α,α -trichlorotoluène est un intermédiaire de synthèse, exclusivement utilisé pour la production industrielle d'autres intermédiaires comme le chlorure de benzoyle, le trifluorure de benzène et la 2,4-dihydroxybenzophénone (OCDE, 2004).

3. 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. Ces valeurs seuils n'existent pas pour l' α,α,α -trichlorotoluène. Néanmoins, des valeurs s'apparentant aux ERPGs mais basés sur une méthodologie spécifique, sont également disponibles. Il s'agit des **TEELs** (Temporary Exposure Emergency Limits) définis par le Ministère des transports et utilisés lorsque les ERPGs ne sont pas disponibles. Ils sont destinés à évaluer les effets sur une population générale en cas d'exposition accidentelle pour une durée de 60 minutes. Ils sont définis sans facteur de sécurité et caractérisés comme suivant :

- TEEL-0 : seuil pour lequel il n'y a aucun risque appréciable pour la santé
- TEEL-1 : seuil d'irritation et d'effets mineurs
- TEEL-2 : seuil d'effets irritants et réversibles
- TEEL-3 : seuil d'effets sérieux, effets létaux possibles.

Pour l' α,α,α -trichlorotoluène, ces seuils sont :

TEEL-0	0,1 mg/m ³
TEEL-1	0,1 mg/m ³
TEEL-2	6 mg/m ³
TEEL-3	25 mg/m ³

L' α,α,α -trichlorotoluène est classé selon la directive D. 67/548/CEE 19^{ème} ATP :

Carc. Cat. 2; R45 _ Peut provoquer le cancer.
T; R23 _ Toxique par inhalation.
Xn; R22 _ Nocif en cas d'ingestion
Xi; R37/38 _ Irritant pour les voies respiratoires et la peau.
Xi, R41 _ Risque de lésions oculaires graves.

4. DONNEES DE TOXICITE CHEZ L'HOMME

4.1 DONNEES EPIDEMIOCLINIQUES

La substance est fortement irritante pour la peau et les voies respiratoires et est corrosive pour les yeux. L'inhalation de la vapeur peut causer un oedème pulmonaire. Les symptômes de l'œdème pulmonaire ne se manifestent souvent qu'après quelques heures et sont aggravés par l'effort physique (IARC, 1982, MERCK, 1989).

4.2 DONNEES EXPERIMENTALES CHEZ LES VOLONTAIRES SAINS

Pas d'information disponible.

5. DONNEES DE TOXICITE CHEZ L'ANIMAL

5.1 ETUDE DES EFFETS LETAUX

Le détail des conditions expérimentales est donné en annexes 4 à 8. La cotation des études selon les critères de classification de Klimisch (annexe 9) 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 généralement utilisées sont le rat et la souris. Les principaux résultats disponibles sont reportés ci-après :

◆ BAYER (1978) – cotation 2 (annexes 4 à 7)

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

Dix-huit rats mâles ont été exposés corps entier à des concentrations d' α,α,α -trichlorotoluène comprises entre 258 et 600 mg/m³ d'air (31 et 72 ppm) pendant 4 heures. La mortalité des animaux a été suivie pendant 3 semaines. Les premiers et les derniers animaux sont morts respectivement entre 1 et 21 jours après l'exposition.

Concentration [mg/m ³]	Durée d'exposition	Mortalité chez les rats mâles		Signes cliniques
		Incidences de mortalité	Délais d'apparition	
258	4 h	1/6	16 j	6/6
550		2/6	1-2 j	6/6
600		2/6	2-21 j	6/6

L'auteur a ainsi déterminé une concentration létale 50% par inhalation :

- CL₅₀ : > 600 mg/m³ (72 ppm) pour 4 heures.

L'examen anatomo-pathologique a mis en évidence un emphysème pulmonaire, une atrophie hépatique et une coloration sombre de la rate.

Dix-huit rats femelles ont été exposés corps entier à des concentrations d' α,α,α -trichlorotoluène comprises entre 300 et 654 mg/m³ d'air (36 et 78 ppm) pendant 4 heures. La mortalité des animaux a été suivie pendant 3 semaines. Les premiers et les derniers animaux sont morts respectivement entre 1 et 21 jours après l'exposition.

Concentration [mg/m ³]	Durée d'exposition	Mortalité chez les rats femelles		Signes cliniques
		Incidences de mortalité	Délais d'apparition	
300	4 heures	2/6	13-18 j	6/6
530		3/6	17-21 j	6/6
654		4/6	1-21 j	6/6

L'auteur a ainsi déterminé une concentration létale 50% par inhalation :

- CL₅₀ : 500 mg/m³ (60 ppm) pour 4 heures.

L'examen anatomo-pathologique a mis en évidence un emphysème pulmonaire, une atrophie hépatique et une coloration sombre de la rate.

Vingt-quatre rats mâles ont été exposés corps entier à des concentrations d' α,α,α -trichlorotoluène de 790, 797, 1147 et 1067 mg/m³ d'air (95, 95, 137 et 128 ppm) pendant respectivement 0,5, 1, 3, et 7 heures. La mortalité des animaux a été suivie pendant 2 semaines. Les premiers et les derniers animaux sont morts respectivement entre 1 et 3 jours après l'exposition.

Concentration [mg/m ³]	Durée exposition [h]	Incidences de mortalité chez les rats mâles		Signes cliniques
		Incidences de mortalité	Délais d'apparition	
1067	7	6/6	< 24h	6/6
1147	3	1/6	3 j	6/6
797	1	0/6		6/6
790	0.5	0/6		0/6

Les animaux exposés plus d'une heure présentait une irritation oculaire et des voies respiratoires.

Vingt-quatre rats femelles ont été exposés corps entier à des concentrations d' α,α,α -trichlorotoluène de 747, 795, 995 et 1193 mg/m³ d'air (89, 95, 119 et 143 ppm) pendant respectivement 0,5, 1, 3, et 7 heures. La mortalité des animaux a été suivie pendant 2 semaines. Les premiers et les derniers animaux sont morts respectivement <1 et 13 jours après l'exposition.

Concentration [mg/m ³]	Durée exposition [h]	Incidences de mortalité chez les rats femelles		Signes cliniques
		Incidences de mortalité	Délais d'apparition	
1193	7	6/6	< 24h	6/6
995	3	4/6	3-13 j	6/6
795	1	0/6		6/6
747	0.5	0/6		0/6

Les animaux exposés plus d'une heure présentaient une irritation oculaire et des voies respiratoires.

◆ Velsicol Chem. Corp. (1979) – cotation 2 (annexe 8)

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

Soixante rats ont été exposés par groupe de 5 mâles et 5 femelles en corps entier à des aérosols d' α,α,α -trichlorotoluène présentant des concentrations comprises entre 2,00 et 20,03 mg/l d'air pendant 1 heure. La mortalité des animaux a été suivie pendant 2 semaines. Les premiers et les derniers animaux sont morts respectivement 1 et 14 jours après l'exposition. L'auteur a ainsi déterminé une concentration létale 50% par inhalation :

- CL₅₀ : 7,16 mg/L (860 ppm) pour 1 heure chez les mâles.
- CL₅₀ : 9,96 mg/L (1195 ppm) pour 1 heure chez les femelles.
- CL₅₀ : 8,39 mg/L (1006 ppm) pour 1 heure pour les 2 sexes combinés

L'examen anatomo-pathologique a mis en évidence une coloration foncée des poumons avec des taches rouges.

5.1.2 CHEZ LE LAPIN

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

5.1.3 CHEZ LE CHIEN

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

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

◆ Velsicol Chem. Corp. (1979) – cotation 2 (annexe 8)

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

Soixante rats ont été exposés par groupe de 5 mâles et 5 femelles en corps entier à un aérosol de α,α,α -trichlorotoluène, à des concentrations comprises entre 2,00 et 20,03 mg/l d'air pendant 1 heure. La mortalité des animaux a été suivie pendant 2 semaines (voir section 4.1.1). Les signes cliniques et macroscopiques observés sont les suivants :

Concentration (mg/l)	20,03	10,86	6,01	4,82	4,01	2,00
Mortalité	9/10	4/10	5/10	5/10	0/10	0/10
Ecoulement nasal	10/10	10/10	10/10	10/10	5/10	9/10
Salivation	7/10	10/10	5/10	6/10	8/10	2/10
Dyspnée						
Durant l'exposition	7/10	7/10	5/10	6/10	10/10	5/10
Post exposition (jusqu'à J11-14)	7/10	4/10	10/10	10/10	10/10	10/10
Gasping	-	3/10	4/10	-	-	-
Diminution de l'activité	4/10	-	-	-	-	-
Coloration rose foncé des poumons avec occasionnellement des taches rouges	10/10	8/10	6/10	7/10	2/10	1/10

Sur la base des signes persistants d'irritation respiratoire 14 jours après l'exposition, la concentration de 2,0 mg/l (soit 2000 mg/m³) peut être considérée comme la concentration seuil pour les effets irréversibles chez le rat.

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.

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 BAYER (1978) - cotation 2

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 ces modèles mathématiques, 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 ($C^n.t = k$) 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

$$Y = 0,886 \ln(\text{concentration}) + 2.52 \ln(\text{temps}) - 17,609$$
$$n = 0,351 \quad \text{IC95 [0,351 ; 0,286]}$$

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

La substance est fortement irritante pour la peau et les voies respiratoires et est corrosive pour les yeux. L'inhalation de la vapeur peut causer un oedème pulmonaire. Les symptômes de l'oedème pulmonaire ne se manifestent souvent qu'après quelques heures et sont aggravés par l'effort physique.

6.2.2 SYNTHÈSE DES EFFETS NON LETAUX CHEZ L'ANIMAL

Sur la base des signes persistants d'irritation respiratoire (dyspnée, coloration des poumons), 14 jours après l'exposition à un aérosol d' α,α,α -trichlorotoluène, la concentration de 2,0 mg/l peut être considérée comme la concentration seuil pour les effets irréversibles chez le rat (Vesicol Chem. Corp., 1979).

7. REVUE DES RESULTATS

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

Les données épidémiocliniques et expérimentales disponibles chez l'homme et le rat permettent de penser que le mécanisme d'action toxique de cette substance est semblable dans les 2 espèces, l' α,α,α -trichlorotoluène est un puissant irritant respiratoire, cutané et oculaire. De plus, l' α,α,α -trichlorotoluène réagit très rapidement au niveau du site d'exposition en libérant de l'acide chlorhydrique et de l'acide benzoïque au contact de l'eau. L'ensemble de ces éléments permet donc l'extrapolation des données animales à l'homme.

Des études de létalité sont disponibles chez l'animal. Les seules données individuelles de mortalité permettant une analyse par le logiciel probit de l'INERIS (au moins deux temps d'exposition) sont celles obtenues chez le rat (Bayer, 1978).

7.2 SEUILS D'EFFETS LETAUX CHEZ L'HOMME

L'étude retenue est donc celle de BAYER (1978) réalisée chez le rat.

Le tableau en annexe (c.f. §9., Annexe 2) donne les CL₀₁, CL₀₅ et CL₅₀ pour le rat ainsi que leurs intervalles de confiance, calculées avec les logiciels probit standard et pour des durées d'exposition de 1, 10, 20, 30, 60, 120, 240 et 480 minutes.

Les valeurs obtenues pour les CL₀₁ et CL₀₅ en sortie du logiciel probit standard sont les suivantes :

RAT		
Temps (min)	CL ₀₁ (ppm)	CL ₀₅ (ppm)
1	30977700	67142900
10	44209,8	95823,1
20	6150,8	13331,5
30	1940,2	4205,4
60	269,9	585,1
120	37,5	81,4
240	5,2	11,3
480	0,7	1,6

Il est donc proposé de retenir ces valeurs pour la fixation des seuils des effets létaux en cas d'émission accidentelle d' α,α,α -trichlorotoluène. Néanmoins, compte-tenu qu'à 20°C la concentration de vapeur saturante de l' α,α,α -trichlorotoluène est de 190 ppm (1570 mg/m³), le SPEL et le SELS sont plafonnés à 190 ppm pour les temps 1, 10, 20,30 et 60.

TEMPS (min)	SPEL	
	mg/m ³	ppm
1	1570*	190*
10	1570*	190*
20	1570*	190*
30	1570*	190*
60	1570*	190*
120	300	37,5
240	42	5,2
480	6	0,7

TEMPS (min)	SELS	
	mg/m ³	ppm
1	1570*	190*
10	1570*	190*
20	1570*	190*
30	1570*	190*
60	1570*	190*
120	651	81,4
240	90	11,3
480	13	1,6

* valeurs plafonnées à la concentration atmosphérique d' α,α,α -trichlorotoluène à saturation de vapeurs à 20°C

7.3 SEUILS DES EFFETS IRREVERSIBLES

Il est proposé de s'inspirer de la méthode Acutex et d'évaluer les SEI à partir du 1/3 des CL₀₁, puis d'appliquer un facteur de sécurité intra-espèces de 3.

Compte-tenu qu'à 20°C la concentration de vapeur saturante de l' α,α,α -trichlorotoluène est de 190 ppm (1570 mg/m³), le SEI est plafonnée à 190 ppm pour les temps 1, 10, 20 et 30 minute.

TEMPS (min)	SEI	
	mg/m ³	ppm
1	1570*	190*
10	1570*	190*
20	1570*	190*
30	1570*	190*
60	239,9	30,0
120	33,3	4,2
240	4,6	0,6
480	0,6	0,1

*valeurs plafonnées à la concentration atmosphérique d' α,α,α -trichlorotoluène à saturation de vapeurs à 20°C

7.4 SEUILS DES EFFETS REVERSIBLES

Les données disponibles sont insuffisantes pour définir un seuil d'effets réversibles.

7.5 SEUIL DE PERCEPTION

Pas d'information disponible.

8. CONCLUSION

◆ Seuils d'effets létaux

TEMPS (min)	SPEL	
	mg/m ³	ppm
1	1570*	190*
10	1570*	190*
20	1570*	190*
30	1570*	190*
60	1570*	190*
120	300	37,5
240	42	5,2
480	6	0,7

TEMPS (min)	SELS	
	mg/m ³	ppm
1	1570*	190*
10	1570*	190*
20	1570*	190*
30	1570*	190*
60	1570*	190*
120	651	81,4
240	90	11,3
480	13	1,6

* valeurs plafonnées à la concentration atmosphérique d' α,α,α -trichlorotoluène à saturation de vapeurs à 20°C

◆ Seuils d'effets irréversibles

TEMPS (min)	SEI	
	mg/m ³	ppm
1	1570*	190*
10	1570*	190*
20	1570*	190*
30	1570*	190*
60	239,9	30,0
120	33,3	4,2
240	4,6	0,6
480	0,6	0,1

*valeurs plafonnées à la concentration atmosphérique d' α,α,α -trichlorotoluène à saturation de vapeurs à 20°C

◆ **Seuils d'effets réversibles**

Les données disponibles sont insuffisantes pour définir un seuil d'effets réversibles.

◆ **Seuils de perception**

Pas d'information disponible.

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.

Bayer AG (1978) Benzotrichlorid akute toxikologische Untersuchungen. Study report No. 7839 dated September 29, 1978.

ECB <http://ecb.jrc.it/esis/>

IARC (International Agency for Research on Cancer, Lyon) (1982) Monographs on the evaluation of the carcinogenic risk of chemicals to humans Some industrial chemicals and dyestuffs, Vol. 29

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

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.

The Merck Index. An Encyclopedia of Chemicals, Drugs, and Biologicals. 11th ed. Ed. S. Budavari. Merck and Co. Inc., Rahway, NJ. 1989.

OCDE (2004) α , α , α -trichlorotoluène : SIDS Initial Assessment Report For SIAM 18. UNEP publication.

Rosner, G. (1994) Validierung von SDS : Standardbegründungen (ersetzt info VAL2010.doc). Fraunhofer-Institut für Toxikologie und Aerosolforschung, 08-11-1994.

Velsicol Chem. Corp. (1979): Acute inhalation toxicity study in rats. IRDC Report No 163-662. 27 April 1979. As submitted to U.S. EPA under TSCA on 20 Nov. 1980, U.S. EPA TSCA FYIOTS-1180-0107 IN. NTIS/OTS0000107-0.

10. LISTE DES ANNEXES

Annexe 1 : Principales données expérimentales sur la mortalité induite par l' α,α,α -trichlorotoluène utilisées pour la modélisation.....	24
Annexe 2 : Seuils des effets létaux déterminés pour l' α,α,α -trichlorotoluène chez le rat.....	25
Annexe 3 : Résultats obtenus en sortie du logiciel probit standard pour l'étude de Bayer (1978)	28
Annexe 4 : Résumé détaillé de l'étude BAYER (1978).....	33
Annexe 5 : Résumé détaillé de l'étude BAYER (1978).....	34
Annexe 6 : Résumé détaillé de l'étude BAYER (1978).....	35
Annexe 7 : Résumé détaillé de l'étude BAYER (1978).....	36
Annexe 8 : Résumé détaillé de l'étude Vesicol Chem Corp (1979)	37
Annexe 9 : Critère pour la détermination de la cotation d'une étude.....	38

Annexe 1 : Principales données expérimentales sur la mortalité induite par l' α,α,α -trichlorotoluène utilisées pour la modélisation.

Etudes	Espèces	Durée d'exposition (min)	Concentration (ppm)	Nombre de décès	Nombre d'animaux par lot	Cotation
BAYER (1978)	Rats mâles	240	31	1	6	2
			66	2	6	
			72	2	6	
		CL ₅₀ = > 72 ppm				
BAYER (1978)	Rats femelles	240	36	2	6	2
			63	3	6	
			78	4	6	
		CL ₅₀ = 60 ppm				
BAYER (1978)	Rats mâles	30	95	0	6	2
		60	95	0	6	
		180	137	1	6	
		420	128	6	6	
BAYER (1978)	Rats femelles	30	89	0	6	2
		60	95	0	6	
		180	119	4	6	
		420	143	6	6	

Annexe 2 : Seuils des effets létaux déterminés pour l' α , α , α -trichlorotoluène chez le rat

(Bayer, 1978 selon modèle Probit standard).

Les tableaux suivants présentent 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	30977700	[5590 ; 34300000]	67142900	[11700 ; 62300000]	430303000	[64100 ; 406000000]
10	44209,8	[249 ; 63000]	95823,1	[643 ; 109000]	614107	[3690 ; 614000]
20	6150,8	[84,9 ; 9440]	13331,5	[249 ; 16300]	85438,7	[1560 ; 87800]
30	1940,2	[42,8 ; 3090]	4205,4	[135 ; 5390]	26951,4	[953 ; 28500]
60	269,9	[10,4 ; 491]	585,1	[43,1 ; 829]	3749,6	[402 ; 4310]
120	37,5	[2,3 ; 79,1]	81,4	[9,85 ; 133]	521,7	[167 ; 692]
240	5,2	[0,394 ; 16,1]	11,3	[1,82 ; 26,4]	72,6	[48 ; 123]
480	0,7	[0,068 ; 5,15]	1,6	[0,307 ; 8,79]	10,1	[7,65 ; 38]

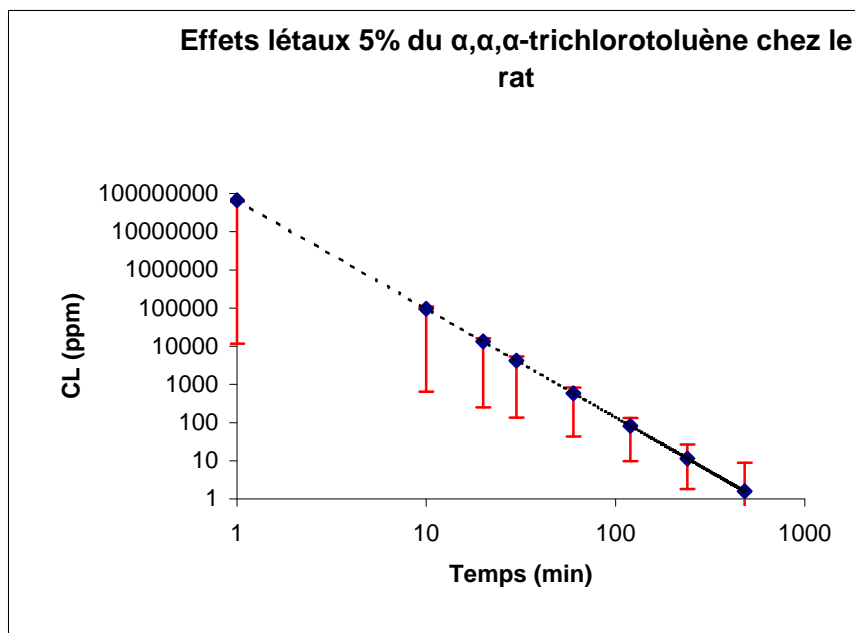
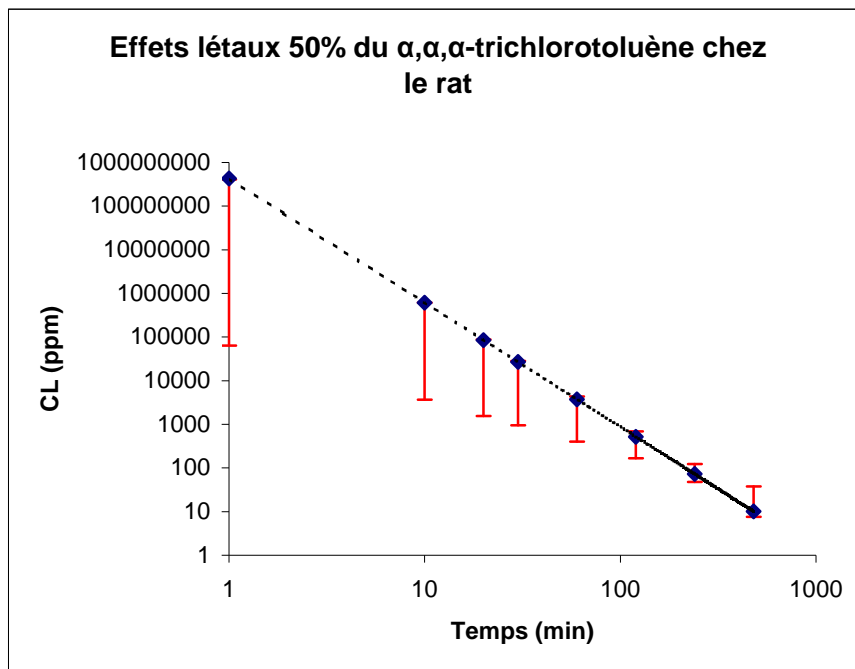
Les équations probit établies et la valeur n correspondante sont les suivantes :

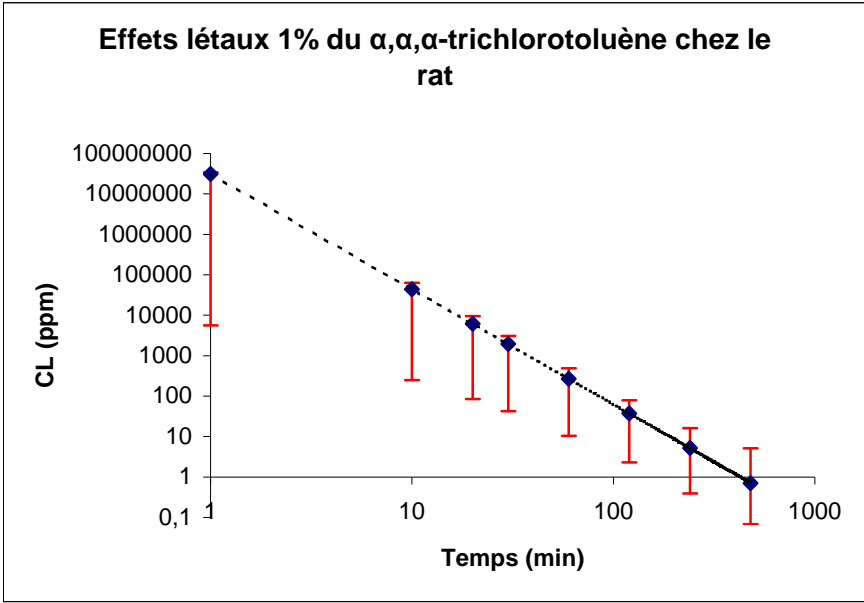
Probit standard $Y = 0,886 \ln(\text{concentration}) + 2,52 \ln(\text{temps}) - 17,609$
 $n = 0,351$ IC95 [0,351 ; 0,286]

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 Probit standard pour l' α,α,α -trichlorotoluène chez le rat (Bayer, 1978)





Annexe 3 : Résultats obtenus en sortie du logiciel probit standard pour l'étude de Bayer (1978)

Substance : trichlorotoluène

Species : rat

Study reference : Bayer, 1978

Number of groups : 14

Array of data :

C	T	n_obs	n_incid
31	240	6	1
66	240	6	2
72	240	6	2
36	240	6	2
63	240	6	3
78	240	6	4
95	30	6	0
95	60	6	0
137	180	6	1
128	420	6	6
89	30	6	0
95	60	6	0
119	180	6	4
143	420	6	6

Model parameter estimates

	Estimate*	95% Confidence Interval
n	0.351	[0.351 , 0.826]
μ	19.88	[11.1 , 19.8]
σ	1.129	[0.652 , 2.24]

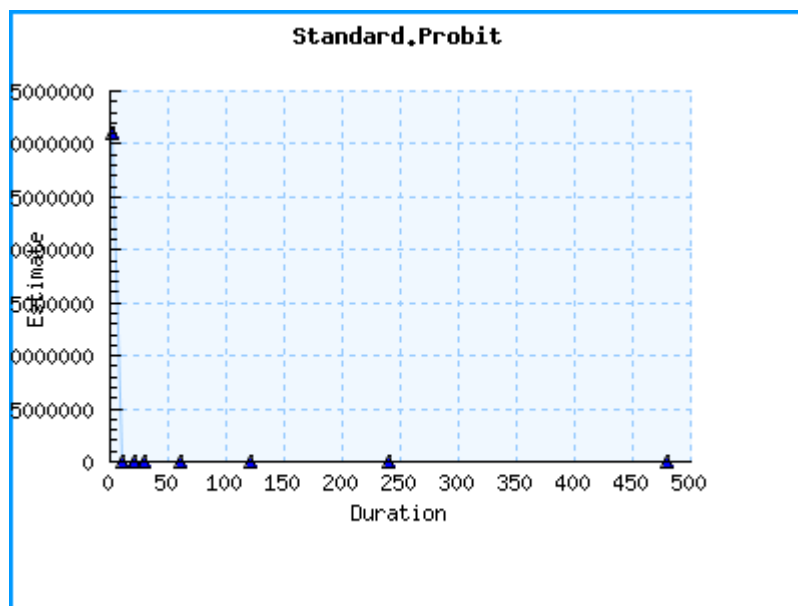
* The estimate is obtained from maximum posterior vector.

Effective toxic dose equation :

$$0.886 \ln(C) + 2.52 \ln(T) - 17.609$$

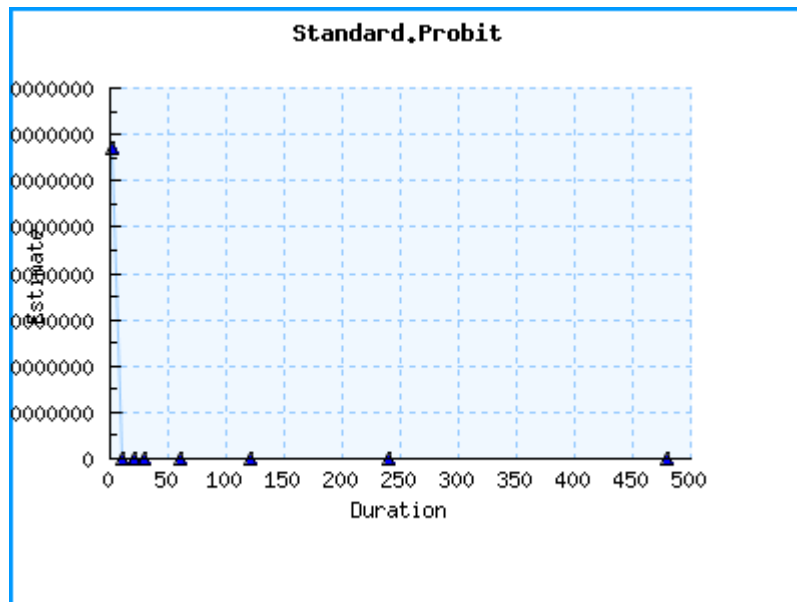
Reference concentrations LC1% and their 95% confidence intervals

Exposure duration (min)	Estimate*	95% Confidence Interval
1	30977700	[5590 , 34300000]
10	44209.8	[249 , 63000]
20	6150.76	[84.9 , 9440]
30	1940.24	[42.8 , 3090]
60	269.939	[10.4 , 491]
120	37.556	[2.3 , 79.1]
240	5.225	[0.394 , 16.1]
480	0.727	[0.068 , 5.15]



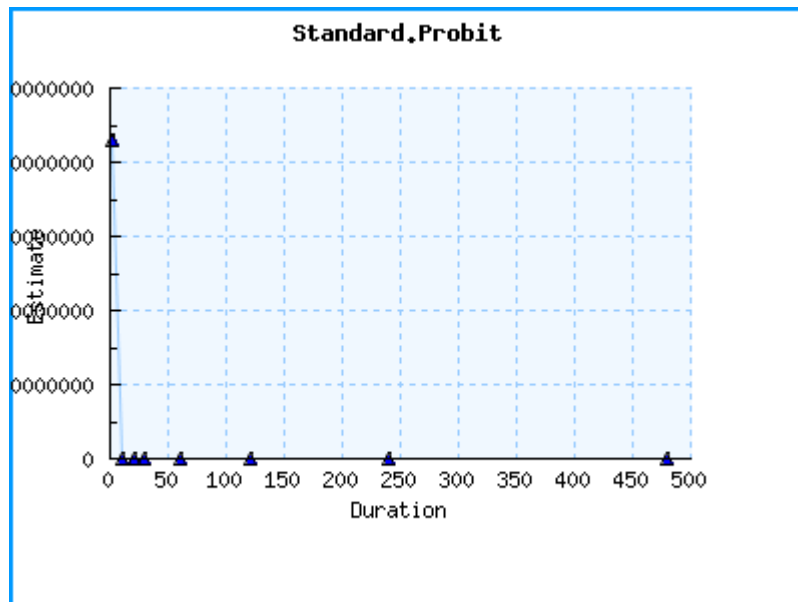
Reference concentrations LC5% and their 95% confidence intervals

Exposure duration (min)	Estimate*	95% Confidence Interval
1	67142900	[11700 , 62300000]
10	95823.1	[643 , 109000]
20	13331.5	[249 , 16300]
30	4205.4	[135 , 5390]
60	585.083	[43.1 , 829]
120	81.401	[9.85 , 133]
240	11.325	[1.82 , 26.4]
480	1.576	[0.307 , 8.79]

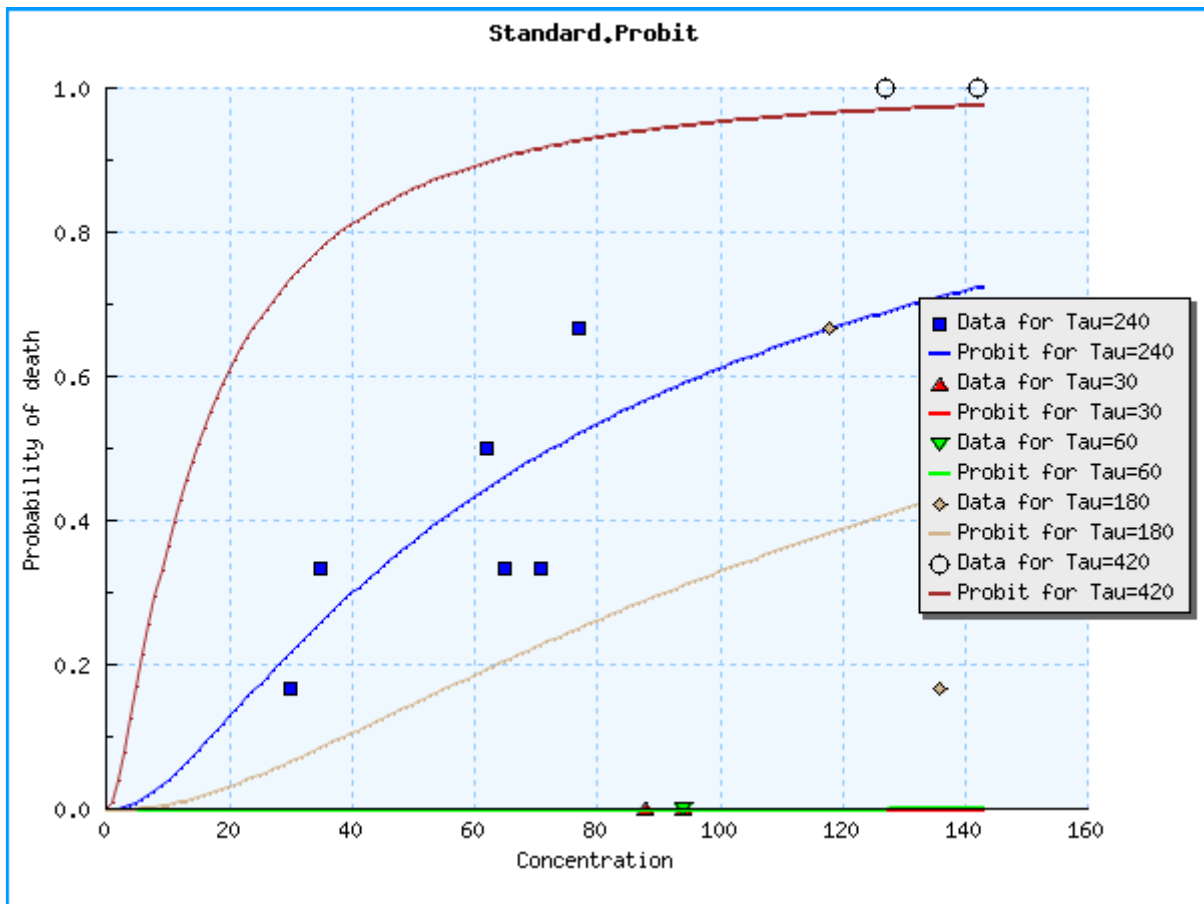


Reference concentrations LC50% and their 95% confidence intervals

Exposure duration (min)	Estimate*	95% Confidence Interval
1	430303000	[64100 , 406000000]
10	614107	[3690 , 614000]
20	85438.7	[1560 , 87800]
30	26951.4	[953 , 28500]
60	3749.66	[402 , 4310]
120	521.677	[167 , 692]
240	72.579	[48 , 123]
480	10.098	[7.65 , 38]



Probability of an adverse response



Annexe 4 : Résumé détaillé de l'étude BAYER (1978)

CL50/4h/rat mâle

Type	:	LC50																									
Value	:	>0.6 mg/l																									
Species	:	rat																									
Strain	:	Wistar																									
Sex	:	male																									
Number of animals	:	6																									
Vehicle	:	other: none																									
Doses	:	258, 550, 600 mg/m ³																									
Exposure time	:	4 hour(s)																									
Method	:	other: see method																									
Year	:	1978																									
GLP	:	no data																									
Test substance	:	other TS: as supplied by the sponsor, no purity data given (appearance: colourless, pungent liquid)																									
Method	:	Male Wistar rats (n=6/group) were exposed to three doses of benzotrichloride (258, 550, 600 mg/m ³) by inhalation. Exposure time was 4 h in a 10 l glass containment at 22°C. The exposure concentration of benzotrichloride in the air was determined (GC). Saturated vapor of benzotrichloride obtained by bubbling air through a test item sample was adjusted to lower concentrations by mixing with different amounts of clean air.																									
Remark	:	The study fulfils generally accepted scientific criteria and is therefore approved for assessment.																									
Result	:	<table><thead><tr><th>conc. [mg/m³]</th><th>deaths (time)</th><th>symptoms</th><th colspan="2">average weight [g]</th></tr><tr><th></th><th></th><th></th><th>pre</th><th>post (21 d)</th></tr></thead><tbody><tr><td>258</td><td>1 (16 d)</td><td>6</td><td>188</td><td>195</td></tr><tr><td>550</td><td>2 (1-2 d)</td><td>6</td><td>195</td><td>171</td></tr><tr><td>600</td><td>2 (2-21 d)</td><td>6</td><td>187</td><td>143</td></tr></tbody></table> <p>LC50 >600 mg/m³ (determined at day 14)</p> <p>Symptoms during treatment: irritation of visible mucous membranes in both higher dosed groups.</p> <p>Gross pathology: pulmonary emphysema, atrophic liver and spleen being coloured darkly.</p> <p>The weight gain of the 258 mg/m³ group is far below normal weight development of male rats in three weeks.</p>	conc. [mg/m ³]	deaths (time)	symptoms	average weight [g]					pre	post (21 d)	258	1 (16 d)	6	188	195	550	2 (1-2 d)	6	195	171	600	2 (2-21 d)	6	187	143
conc. [mg/m ³]	deaths (time)	symptoms	average weight [g]																								
			pre	post (21 d)																							
258	1 (16 d)	6	188	195																							
550	2 (1-2 d)	6	195	171																							
600	2 (2-21 d)	6	187	143																							
Reliability	:	(2) valid with restrictions Minor deviations from OECD guideline 403 (test item purity not stated, weight control interval, animal age not indicated)																									

Annexe 54 : Résumé détaillé de l'étude BAYER (1978)

CL50/4h/rat femelle

Type	: LC50																									
Value	: =0.5 mg/l																									
Species	: rat																									
Strain	: Wistar																									
Sex	: female																									
Number of animals	: 6																									
Vehicle	: other: none																									
Doses	: 300, 530, 654 mg/m ³																									
Exposure time	: 4 hour(s)																									
Method	: other: see method																									
Year	: 1978																									
GLP	: no data																									
Test substance	: other TS: as supplied by the sponsor, no purity data given (appearance: colourless, pungent liquid)																									
Method	: Female Wistar rats (n=6/group) were exposed to three doses of benzotrichloride (300, 530, 654 mg/m ³) by inhalation. Exposure time was 4 h in a 10 l glass containment at 22°C. The exposure concentration of benzotrichloride in the air was determined. Saturated vapor of benzotrichloride obtained by bubbling air through a test item sample was adjusted to lower concentrations by mixing with different amounts of clean air.																									
Remark	: The study is well documented and does fulfil scientific criteria for assessment.																									
Result	: <table><thead><tr><th>conc. [mg/m³]</th><th>deaths (time)</th><th>symptoms</th><th colspan="2">average weight [g]</th></tr><tr><th></th><th></th><th></th><th>pre</th><th>post (21 d)</th></tr></thead><tbody><tr><td>300</td><td>2 (13-18 d)</td><td>6</td><td>167</td><td>149</td></tr><tr><td>530</td><td>3 (17-21 d)</td><td>6</td><td>169</td><td>110</td></tr><tr><td>654</td><td>4 (1-21 d)</td><td>6</td><td>175</td><td>108</td></tr></tbody></table> <p>LC50 ~500 mg/m³ (determined at day 14)</p> <p>Symptoms during treatment: irritation of visible mucous membranes in both higher dosed groups.</p> <p>Gross pathology: pulmonary emphysema, atrophic liver and spleen exhibiting dark coloured appearance.</p>	conc. [mg/m ³]	deaths (time)	symptoms	average weight [g]					pre	post (21 d)	300	2 (13-18 d)	6	167	149	530	3 (17-21 d)	6	169	110	654	4 (1-21 d)	6	175	108
conc. [mg/m ³]	deaths (time)	symptoms	average weight [g]																							
			pre	post (21 d)																						
300	2 (13-18 d)	6	167	149																						
530	3 (17-21 d)	6	169	110																						
654	4 (1-21 d)	6	175	108																						
Reliability	: The weight reduction in all treatment groups is very prominent. (2) valid with restrictions Minor deviations from OECD guideline 403 (test item purity not stated, weight control interval, animal age not indicated).																									

Annexe 6 : Résumé détaillé de l'étude BAYER (1978)

Exposition de 0,5, 1, 3 et 7 heures rat mâle

Type : other: acute inhalation toxicity
Value :
Species : rat
Strain : Wistar
Sex : male
Number of animals : 6
Vehicle : other: none
Doses : 0.79 -1.2 mg/l
Exposure time :
Method : other: single exposure for 0.5, 1.0, 3.0 and 7.0 h
Year : 1978
GLP : no data
Test substance : other TS: as supplied by the sponsor, purity of testitem not given (appearance: colourless, pungent liquid)

Result : dose expos. death symptoms weight loss (14 d)
mg/m³ time [h] (time) [g]

1067	7	6 (< 24 h)	6	-
1147	3	1 (3 d)	6	-21
797	1	0	6	+9
790	0.5	0	0	+55

Male Wistar rats showed behaviour disorders (lethargy, dirty fur) and respiratory embarrassment. These symptoms lasted for up to 13 days post-treatment.

The groups exposed for 1 h or more exhibited irritations of the ocular and respiratory mucous membranes.

Reliability : (2) valid with restrictions
Insufficient details about test substance

Annexe 7 : Résumé détaillé de l'étude BAYER (1978)
Exposition de 0,5, 1, 3 et 7 heures rat femelle

Type	: other: time dependent acute inhalation toxicity				
Value	:				
Species	: rat				
Strain	: Wistar				
Sex	: female				
Number of animals	: 6				
Vehicle	: other: none				
Doses	: 747, 795, 995, 1193 mg/m ³				
Exposure time	:				
Method	: other: single exposure for 0.5, 1.0, 3.0 or 7.0 h				
Year	: 1978				
GLP	: no data				
Test substance	: other TS: as supplied by the sponsor, purity of test item not given (appearance: colourless, pungent liquid)				
Result	: dose expos. death symptoms weight loss (14 d)				
	mg/m ³	time [h]	(time)		[g]
	1193	7	6 (< 24 h)	6	-
	995	3	4 (3-13 d)	6	-40
	795	1	0	6	-4
	747	0.5	0	0	+8

Rats showed behaviour disorders (lethargy, dirty fur) and respiratory embarrassment. These symptoms lasted for up to 13 days post-treatment. The groups exposed for 1 h or more exhibited irritations of the ocular and respiratory mucous membranes.

Reliability : (2) valid with restrictions
 Not characterized test substance

Annexe 8 : Résumé détaillé de l'étude Vesicol Chem Corp (1979)

CL50/1h/rat mâle et femelle

Value	: = 8.39 mg/l
Species	: rat
Strain	: other: Charles River CD
Sex	: male/female
Number of animals	: 5
Vehicle	: other: none
Doses	: 20.03, 10.86, 6.01, 4.82, 4.01, 2.00 mg/l
Exposure time	: 1 hour(s)
Method	: other: see method
Year	: 1979
GLP	: no data
Test substance	: other TS: as supplied by the sponsor (lot D8-195-1) on August 31, 1978 without data on purity (appearance: transparent yellow liquid with white particles)
Method	: By use of an atomizer and dilution with clean air the desired concentration of benzotrachloride was adjusted. Animals were exposed in individual wire-mesh cages placed in a 160 l chamber.
Result	<p>Post exposure and observation time was 14 days.</p> <p>: One hour exposure of male and female rats (n=5) to 20.03, 10.86, 6.01, 4.82, 4.01, 2.00 mg benzotrachloride/ l air resulted in 9, 4, 5, 5, 0 and 0 deaths, respectively.</p> <p>The 1 h LC50 was calculated to be 8.39 mg/l.</p> <p>Toxicological signs during exposure: nasal discharge, salivation and eye squint, all only transient.</p> <p>Dyspnea persisted during observation period.</p> <p>At the higher exposure concentrations decreased activity, ataxia and gasping was observed in some animals. A slight to moderate body weight loss was observed for both male and female rats in all exposures.</p> <p>Gross pathology: dark pink lungs with red patches or red foci was noticed in some animals of all exposed groups. Dark foci on the stomach with black-orange streaked intestines was found in highest exposure dose animals.</p>
Reliability	: (2) valid with restrictions No purity of the test item defined.

Annexe 5 : 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