

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

Seuils de Toxicité aiguë

**Monochlorure de soufre
(dichlorure de disoufre)**

Cl-S-S-Cl

N° CAS : 10025-67-9

Document préparé par

Violaine Jabbour
Interne en pharmacie

Version du 25/12/07

TABLE DES MATIERES

1. RESUME.....	4
2. INTRODUCTION	7
3. VALEURS OFFICIELLES EXISTANTES	9
4. DONNEES DE TOXICITE CHEZ L'HOMME	11
4.1 Données épidémiocliniques	11
4.2 Données expérimentales chez les Volontaires Sains.....	11
5. DONNEES DE TOXICITE CHEZ L'ANIMAL	12
5.1 Etude des effets létaux.....	12
5.1.1 Chez les rongeurs : Rat, Souris et Cobayes.....	12
5.1.2 Chez le lapin.....	14
5.1.3 Chez le chien.....	15
5.1.4 Chez les primates non humains	15
5.2 Etude des effets non létaux.....	15
5.2.1 Chez les rongeurs : Rat, Souris et Cobayes.....	15
5.2.2 Chez le lapin.....	15
5.2.3 Chez le chien.....	15
5.2.4 Chez les primates non humains	15
6. ANALYSE DES DONNEES DE TOXICITE	16
6.1 Analyse des données de mortalité	16
6.1.1 Etudes qualitatives.....	16
6.1.2 Analyse quantitative.....	16
6.2 Analyse des effets non létaux	18
6.2.1 Synthèse des effets non létaux chez l'homme.....	18
6.2.2 Synthèse des effets non létaux chez l'animal	18
7. REVUE DES RESULTATS.....	20
7.1 Extrapolation des données expérimentales de l'animal à l'homme	20
7.2 Seuils d'effets létaux chez l'homme.....	20
7.3 Seuils des effets irréversibles.....	23
7.4 Seuils des effets réversibles.....	24
7.5 Seuil de perception.....	24
8. CONCLUSION.....	25

9. REFERENCES	27
10. LISTE DES ANNEXES	29

1. RESUME

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

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

Dans ce contexte, le groupe d'experts du MEDAD propose des "**seuils des premiers effets létaux**" (SPEL), des "**seuils des effets létaux significatifs**" (SELS) et des "**seuils des effets irréversibles**" (SEI) et des "**seuils des effets irréversibles**" (S.E.I.) pour le monochlorure de soufre.

♦ Seuils d'effets létaux

TEMPS (min)	SPEL	
	mg/m ³	ppm
1	3724	665
10	1728	309
20	1372	245
30	1198	214
60	951	170
120	755	135
240	599	107
480	300	54

TEMPS (min)	SELS	
	mg/m ³	ppm
1	4199	750
10	1949	348
20	1547	276
30	1351	241
60	1073	192
120	851	152
240	657	117
480	329	59

◆ **Seuils d'effets irréversibles**

TEMPS (min)	S.E.I.	
	mg/m ³	ppm
1	1183	211
10	549	98
20	436	78
30	381	68
60	302	54
120	240	43
240	190	34
480	95	17

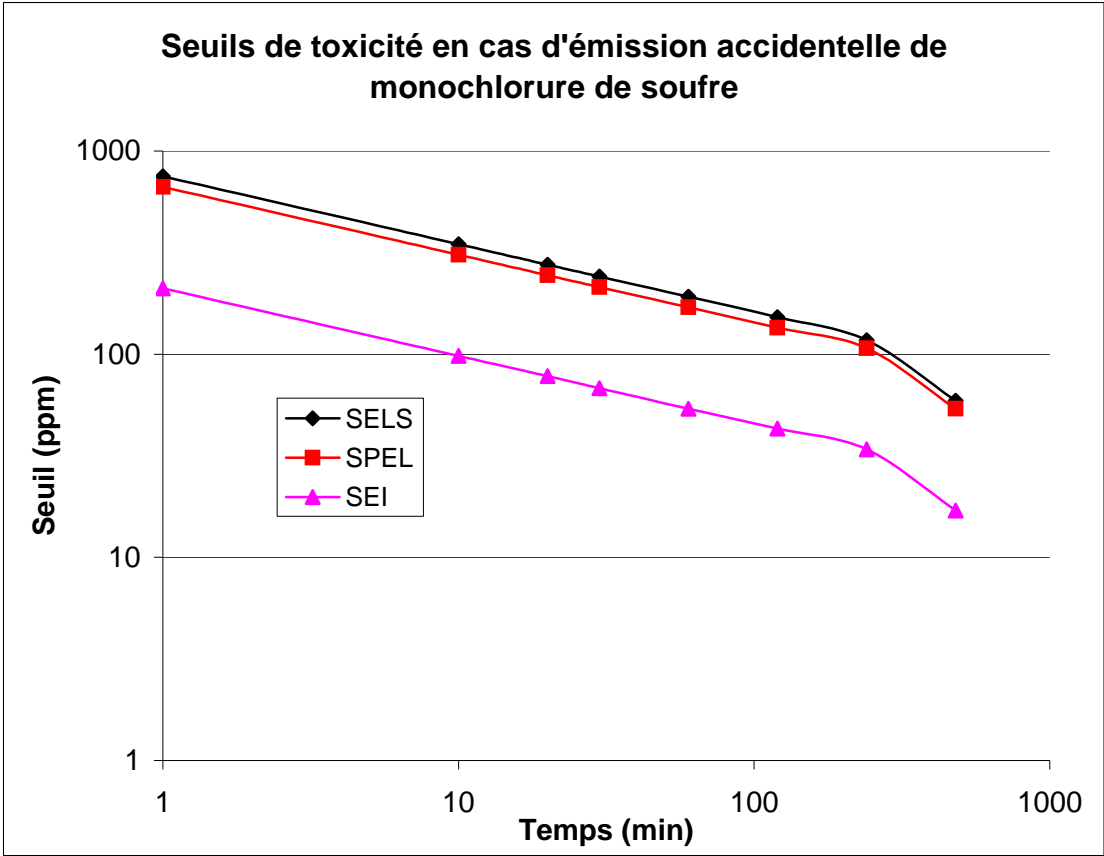
◆ **Seuils d'effets réversibles**

Les données sont insuffisantes pour dériver des SER.

◆ **Seuil de perception**

L'ensemble des publications (Niosh, 1978 ; Health council of the Netherlands, 2004; Merck Index, 1983) rapporte que le monochlorure de soufre possède une odeur forte même à de faibles concentrations, mais aucun seuil olfactif n'est mentionné.

Graphe récapitulatif des seuils de toxicité aiguë



2. INTRODUCTION

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

Les définitions des seuils de toxicité ont été actées le 20 août 2003, au sein du groupe d'experts toxicologues composé de représentants et d'experts toxicologues du Ministère de l'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 du 20 novembre 2003 (INERIS, 2003).

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 et consultable sur le site Internet de l'INERIS (www.ineris.fr).

Les principales caractéristiques physico-chimiques du monochlorure de soufre sont rassemblées dans le tableau ci-dessous :

Paramètre	Valeur/description	Référence
Nom chimique	Monochlorure de soufre Dichlorure de disoufre	Merck index (1983)
Numéro CAS	10025-67-9	Merck (2005)
Numéro EINECS	233-036-2	ECB
Formule chimique	S ₂ Cl ₂	Merck index (1983)
Etat physique	Liquide à température ambiante	Merck index (1983)
Poids moléculaire	135,03 g.mol ⁻¹	Merck index (1983)
Tension de vapeur	14,7 hPa (20°C)	Merck (2005)
Concentration à saturation de vapeurs	81,5 g/m ³ (ou 14674 ppm) (20°C)	Calculée
Solubilité	Insoluble dans l'eau (réagit violemment avec l'eau en formant du soufre, du chlorure d'hydrogène, du dioxyde de soufre, du sulfure d'hydrogène, du sulfite et du thiosulfate) Soluble dans l'alcool, le benzène, l'éther, etc.	Merck index (1983)
Températures d'ébullition/fusion	138°C / -77°C	Merck (2005)
Point d'éclair	130°C en coupelle ouverte 118,5°C en coupelle fermée	NIOSH (1978)
Limites d'explosibilité	Limite inférieure : 4,2 %, Limite supérieure : 32,5%	Merck (2005)
Facteurs de conversion à 20°C et 1013 hPa	1 ppm = 5,6 mg/m ³ 1 mg/m ³ = 0,18 ppm	AIHA (2006)

Le monochlorure de soufre est essentiellement utilisé dans la fabrication des colorants soufrés, d'insecticides et de caoutchoucs synthétiques.

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) n'a pas publié de valeurs **E.R.P.G** (Emergency Response Planning Guidelines). Néanmoins, des valeurs s'apparentant aux ERPGs mais basés sur une méthodologie spécifique, sont disponibles. Il s'agit des **TEELs** (Temporary Exposure Emergency Limits) définis par le par le US DOE (United State Department Of Energy) (<http://www.atlintl.com/DOE/teels/teel/search.html>) 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 suit:

- 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 le monochlorure de soufre, ces seuils sont les suivants :

	ppm	mg/m ³
TEEL-0	1	5,6
TEEL-1	1	5,6
TEEL-2	1	5,6
TEEL-3	5	28,0

Le comité **A.E.G.L.s** (Acute Exposure Guideline Levels) a publié les valeurs A.E.G.L.s du monochlorure de soufre (<http://www.epa.gov/oppt/aegl/pubs/rest158.htm>) Ces valeurs ont le statut de « Interim » A.E.G.L.s. Ce sont des valeurs d'exposition maximales pour la population lors de situations d'urgence où l'exposition varie de moins d'une heure à huit heures. Trois AEGL sont développés pour chacune des quatre périodes d'expositions (30 minutes, une heure, quatre heures et huit heures). Chaque valeur correspond à un niveau de sévérité d'effets toxiques. L'EPA développe actuellement les AEGL pour plusieurs substances. Les AEGL proposés sont publiés dans le Federal Register américain.

- AEGL-1 Concentration d'une substance dangereuse dans l'air à partir de laquelle la population exposée, incluant les personnes sensibles mais excluant les hypersensibles, pourrait éprouver un inconfort important. Les concentrations inférieures au AEGL-1 représentent un niveau d'exposition associé à la perception d'une odeur modérée, d'un goût ou d'autres irritations sensorielles.

- AEGL-2 Concentration d'une substance dangereuse dans l'air à partir de laquelle la population exposée, incluant les personnes sensibles mais excluant les hypersensibles, pourrait développer des effets sérieux de longue durée ou irréversibles sur la santé ou nuisant à la capacité de fuir les lieux. Les concentrations inférieures au AEGL-2 mais égales ou supérieures au AEGL-1 représentent un niveau d'exposition pouvant provoquer un inconfort important.
- AEGL-3 Concentration d'une substance dangereuse dans l'air à partir de laquelle la population exposée, incluant les personnes sensibles mais excluant les hypersensibles, pourrait développer des effets menaçant la vie ou entraînant la mort. Les concentrations inférieures au AEGL-3 mais égales ou supérieures au AEGL-2 représentent un niveau d'exposition pouvant provoquer des effets sérieux de longue durée ou irréversibles sur la santé ou nuisant à la capacité de fuir les lieux.

Les valeurs A.E.G.L.s pour le monochlorure de soufre sont les suivantes :

Durée (min)	10	30	60	240	480
A.E.G.L.-1 (ppm)	0,67	0,67	0,53	0,33	0,17
A.E.G.L.-2 (ppm)	8,1	8,1	6,4	4,0	2,0
A.E.G.L.-3 (ppm)	19	19	15	9,6	4,8

Rappel : Il existe également une concentration seuil I.D.L.H. (NIOSH, 1994). Cette valeur représente la concentration maximale de matière dangereuse à laquelle un travailleur peut être exposé pendant 30 minutes, lors d'une défaillance de son équipement respiratoire, sans subir d'effets qui l'empêcheraient de quitter les lieux ou d'effets irréversibles pour la santé. Pour le monochlorure de soufre, cette valeur est de 5 ppm.

Classement de la substance

Le monochlorure de soufre est classé comme suit :

- R14 : Réagit violemment au contact de l'eau.
- T, R25 : toxique en cas d'ingestion.
- Xn, R20 : nocif par inhalation.
- R29 : au contact de l'eau, dégage des gaz toxiques.
- C, R35 : provoque de graves brûlures.
- N, R50 : Très toxique pour les organismes aquatiques.

4. DONNEES DE TOXICITE CHEZ L'HOMME

4.1 DONNEES EPIDEMIOCLINIQUES

Les vapeurs de monochlorure de soufre sont irritantes chez l'homme, notamment pour les voies respiratoires supérieures et pour l'œil (NIOSH, 1978). L'inhalation de monochlorure de soufre à des concentrations élevées pendant une courte durée peut entraîner des problèmes respiratoires sévères, allant jusqu'à l'œdème pulmonaire. Des concentrations allant de 2 à 9 ppm ont été rapportées comme étant moyennement irritantes (NIOSH, 1978), mais ces données doivent être interprétées avec prudence du fait du protocole analytique utilisé pour déterminer les concentrations en monochlorure de soufre. Ainsi, les concentrations réelles en monochlorure de soufre pourraient être sensiblement plus élevées.

Un seul cas de brûlures sévères oculaire et cutanée par le monochlorure de soufre a été décrit dans la littérature scientifique (Peyresblanques et col., 1987).

Il n'a pas été retrouvé d'études épidémiologiques aboutissant à des conclusions sur les impacts sanitaires de l'exposition au monochlorure de soufre.

4.2 DONNEES EXPERIMENTALES CHEZ LES VOLONTAIRES SAINS

Il n'existe pas d'informations disponibles chez des volontaires sains sur l'exposition aiguë par inhalation au monochlorure de soufre.

5. DONNEES DE TOXICITE CHEZ L'ANIMAL

5.1 ETUDE DES EFFETS LETAUX

Le détail des conditions expérimentales est donné en annexe. La cotation de la validité des études selon les critères de classification de Klimisch (Annexe 6) est reportée à la suite de la référence bibliographique (cotation "x") associée à une brève justification de la valeur de l'indice retenue.

5.1.1 CHEZ LES RONGEURS : RAT, SOURIS ET COBAYES

La plupart des études de détermination de la toxicité aiguë (CL₅₀) par inhalation sont effectuées sur des rongeurs. Les espèces les plus souvent étudiées pour le monochlorure de soufre sont le rat et la souris. Les principaux résultats disponibles sont reportés ci-après :

◆ **Etude de Bayer, (1987) - cotation 2** (Annexe 5)

Cette étude, BPL, a été réalisée selon la ligne directrice n°403 de l'OCDE. Les données sont disponibles sous la forme d'un résumé détaillé.

Huit groupes de 10 rats (5 mâles, 5 femelles) ont reçu une exposition oro-nasale pendant 4 heures avec des concentrations allant de 0 à 622 ppm de monochlorure de soufre. La mortalité des animaux a été suivie pendant 14 jours.

Jusqu'à 33 ppm inclus, les rats n'ont présenté aucun symptôme.

A partir de 238 ppm, les rats ont présenté une pilo-érection, des troubles moteurs, une dyspnée et un écoulement nasal séreux ou sanguin.

A 308 ppm, les difficultés à respirer se sont accentuées.

A 446 ppm, la cornée est devenue opaque chez un rat ; des signes de nécrose du nez sont apparus, une bradypnée intense et une cyanose sont apparues.

A 512 ppm, la cornée est devenue opaque chez plusieurs rats et les précédents signes se sont sérieusement aggravés.

La mort des rats est survenue dans les 3 jours suivant l'exposition (voir incidences de mortalité dans le tableau ci-dessous). L'examen anatomo-pathologique des animaux morts a mis en évidence un emphysème et un œdème pulmonaires, le foie et la rate sont apparus clairs, le tractus gastro-intestinal était rempli d'un liquide muqueux, avec présence de sang ; l'épithélium nasal était nécrosé.

La CL₅₀/4h a été estimée à 446 ppm.

Le tableau suivant regroupe les principales données de cette étude :

Concentration en monochlorure de soufre (ppm)	Signes cliniques	Incidences de mortalité
0	aucun	0/10
1,4	aucun	0/10
33	aucun	0/10
238	pilo-érection, troubles moteurs, dyspnée, écoulement nasal séreux ou sanguin.	0/10
308	les difficultés à respirer se sont accentuées	0/10
446	opacification de la cornée chez un rat ; nécrose de l'épithélium nasal, bradypnée intense, cyanose	3/10
512	opacification de la cornée chez plusieurs rats, aggravation des précédents signes	6/10
622	pas de données	10/10
CL ₅₀ /4h = 446 ppm.		

◆ Etude de Bayer (1977) – cotation 4

Les résultats disponibles sont issus d'une série d'expériences chez le rat avec peu de détails sur le protocole et la méthodologie.

Des groupes de 10 rats mâles et de 10 rats femelles ont été exposés à :
 22,5 ppm pendant 30 min
 35 ppm pendant 2 h
 25 ppm pendant 4h

Aucun animal n'est mort suite à ces expositions.

◆ Etude de Bayer (1977) – cotation 4

Les résultats disponibles sont issus d'une série d'expériences chez le rat avec peu de détails sur le protocole et la méthodologie.

Trois groupes de 20 rats (10 mâles, 10 femelles) ont été exposés corps entier pendant 1h à 100, 559, et 1988 ppm de monochlorure de soufre.

La mortalité des animaux a été suivie pendant 14 jours.
 Seuls 1 rat mâle et 1 rat femelle sont morts suite à l'exposition à 1988 ppm pendant 1h.

◆ **Etude de Bayer (1977) – cotation 4**

Les résultats disponibles sont issus d'une série d'expériences chez le rat avec peu de détails sur le protocole et la méthodologie.

Trois groupes de 20 rats (10 mâles, 10 femelles) ont été exposés corps entier pendant 10 min à 320, 982, et 2261 ppm de monochlorure de soufre.

La mortalité des rats a été suivie pendant 4 à 14 jours.
A 320 ppm, aucun rat n'est mort.
A 982 ppm, 8 rats mâles et 1 rat femelle sont mort.
A 2261 ppm, 8 rats mâles et 3 rats femelles sont morts

◆ **Gross E. (1944) – cotation 3**

Les résultats disponibles sont issus d'expérience sur quelques animaux, pour lesquelles les données méthodologiques sont insuffisantes.

Un cobaye, 1 rat, 2 souris et 1 lapin ont été exposés à 1803 ppm de monochlorure de soufre pendant 1 heure. Ils ont montré des signes d'irritation des muqueuses et une agitation. 5 jours après, le lapin est mort, et 8 jours après, la souris est morte. L'examen anatomo-pathologique du lapin a mis en évidence une bronchite, des hémorragies au niveau du muscle cardiaque, du foie et des reins, des signes d'hépatite et de glomérulonéphrite.

◆ **Flury et col., 1931 – cotation 3**

Seul le résultat brut suivant est disponible.

Une souris est morte suite à une exposition de 150 ppm de monochlorure de soufre pendant une minute.

5.1.2 CHEZ LE LAPIN

◆ **Gross E. (1944) – cotation 3**

Seules les données suivantes sont disponibles

Un lapin a été exposé à 1803 ppm de monochlorure de soufre pendant 1 heure. Il a montré des signes d'irritation des muqueuses et une agitation et est mort 5 jours après. Son examen anatomo-pathologique a mis en évidence une bronchite, une hémorragie au niveau des muscles cardiaques, du foie et des reins, des signes d'hépatite et de glomérulonéphrite.

5.1.3 CHEZ LE CHIEN

Il n'existe pas de données de mortalité publiées dans les bases de données bibliographiques et/ou toxicologiques. En revanche, les informations suivantes sont disponibles chez un chat :

◆ Flury et col., 1931 – cotation 4

Un chat a été exposé au monochlorure de soufre à 12 ppm durant 15 min, sans mourir. A 60 ppm, il est mort au bout de quelques jours. Immédiatement après l'exposition, le chat a présenté une mydriase et une hypersialorrhée.

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 LÉTAUX

5.2.1 CHEZ LES RONGEURS : RAT, SOURIS ET COBAYES

Dans l'étude de Bayer (1987), jusqu'à 33 ppm pendant 4h, les rats ne présentent aucun signe clinique de toxicité. A 238 ppm, des signes réversibles apparaissent : pilo-érection, troubles de la motilité, irritation nasale et difficultés à respirer. A partir de 446 ppm, les rats sont en bradypnée plus ou moins sévère, cyanosés, et commencent à présenter des signes irréversibles (nécrose nasale); certains rats présentent une opacification de la cornée.

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 : celle de **Bayer (1987) - cotation 1**

Un résumé détaillé de cette étude est présenté en annexe (Annexe 5).

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 :

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

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

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

L'analyse a dans un premier temps été effectuée à l'aide du modèle Probit PKPD, comme cela est préconisé lorsqu'une seule durée d'exposition est disponible. Le modèle PKPD, contrairement au modèle probit classique, tient compte de la physiologie respiratoire et est basé sur une dose toxique inhalée. La description de ce modèle est disponible sur le site de l'INERIS suivant : <http://toxi.ineris.fr/>

Les résultats avec le modèle PKPD ont montré des seuils d'effets très bas pour des durées d'exposition courtes. Ces seuils n'étaient pas en cohérence avec les études de toxicité aiguë portant sur des temps d'exposition courts. Il a donc été posé la question de la validité de ce modèle pour le monochlorure de soufre.

L'analyse a donc été effectuée en parallèle avec le logiciel probit standard pour déterminer la CL₅₀/4h, puis couplée avec la loi de Haber en choisissant « n » = 1 pour l'extrapolation aux durées d'exposition plus importantes, et « n » = 3 pour l'extrapolation aux plus courtes durées d'exposition, comme cela est proposé dans la méthodologie Acutex.

Un tableau comparatif des résultats obtenus avec ces deux modèles et des principaux résultats expérimentaux est présenté et commenté en § 7.2.

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
- t_i : le temps d'exposition du groupe i .

Le calcul des CL₅₀, CL₀₅ et CL₀₁ 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.

Les équations probit établies et les valeurs n correspondantes ont été les suivantes :

- **Probit PKPD :**

$$Y = 6,969 \ln(\text{concentration}) + 0,983 \ln(\text{temps}) - 47,784$$
$$n = 7,087 \quad \text{IC95 [4,08 ; 6,88]}$$

- **Probit standard couplé à la Loi de Haber:**

Pour $t = 240$ min, l'équation Y était : $Y = 5.814 \ln(C) - 35.901$

Le « n » utilisé pour extrapoler aux autres durées d'exposition a pour valeur 3 pour extrapoler aux plus faibles durées d'exposition, et pour valeur 1 pour extrapoler aux plus importantes durées d'exposition.

6.2 ANALYSE DES EFFETS NON LÉTAUX

6.2.1 SYNTHÈSE DES EFFETS NON LÉTAUX CHEZ L'HOMME

Les vapeurs de monochlorure de soufre sont irritantes pour les voies respiratoires et pour la muqueuse oculaire.

6.2.2 SYNTHÈSE DES EFFETS NON LÉTAUX CHEZ L'ANIMAL

Les vapeurs de monochlorure de soufre sont irritantes pour les voies respiratoires et pour la muqueuse oculaire, pouvant conduire à une opacification de la cornée. Elles sont également responsables d'une pilo-érection, d'une altération de la motricité et d'une nécrose nasale.

Le tableau suivant récapitule l'ensemble des données pertinentes pour les effets létaux et non létaux.

Tableau de synthèse des effets létaux et non létaux chez l'animal

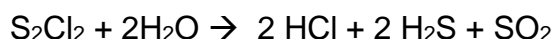
Etude	Durée d'exposition	Animaux exposés	Concentration en S ₂ Cl ₂ (ppm)	Signes cliniques	Incidences de mortalité
Bayer (1987) Côtée 1 CL ₅₀ /4h =446 ppm	4 h	8 groupes de 10rats (5 mâles, 5 femelles)	0	aucun	0/10
			1,4		0/10
			33		0/10
			238	pilo-érection, troubles moteurs, dyspnée, écoulement nasal séreux ou sanguin.	0/10
			308	accentuation des difficultés à respirer	0/10
			446	opacification de la cornée chez un rat ; nécrose de l'épithélium nasal, bradypnée intense, cyanose	3/10
			512	opacification de la cornée chez plusieurs rats, aggravation des précédents signes	6/10
			622	pas de données	10/10
Bayer (1977) Côtée 4	30 min	3 groupes de 20 rats (10 mâles, 10 femelles)	22,5	pas de données	0/20
	2 h		35		0/20
	4 h		25		0/20
Bayer (1977) Côtée 4	1 h	3 groupes de 20 rats (10 mâles, 10 femelles)	100	pas de données	0/20
			559		0/20
			1988		2/20
Bayer (1977) Côtée 4	10 min	3 groupes de 20 rats (10 mâles, 10 femelles)	320	pas de données	0/20
			982		9/20
			2261		11/20

7. REVUE DES RESULTATS

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

Le monochlorure de soufre est considéré comme étant un puissant irritant respiratoire et cutané (Health Council of Netherlands, 2004). Il pourrait agir par l'intermédiaire de l'acide chlorhydrique. La corrosivité du monochlorure de soufre a été mise en évidence lors d'administration orale de monochlorure de soufre pur chez des rats, avec une attaque importante des muqueuses digestives (Bomhard et col, 2000).

Le Pascal (1960) décrit la réaction suivante : l'eau, présente même en très faible quantité, hydrolyserait plus ou moins lentement le monochlorure de soufre selon la réaction suivante:



Il n'en reste pas moins difficile de quantifier la cinétique de cette réaction ; de plus des incertitudes persistent sur les composés soufrés qui seraient formés (principalement de soufre précipité et de soufre colloïdal, mais aussi, en très faibles quantités, des acides di, tri, tétra et penta-thionique). Les composés soufrés, notamment les dépôts de soufre pourraient également participer aux atteintes cutanée, oculaire et respiratoire (Peyresblanques et col., 1987), mais les données expérimentales disponibles par inhalation chez le rat rappellent les atteintes provoquées par une exposition à l'acide chlorhydrique (en particulier l'opacification de la cornée).

L'ensemble de ces données permet de penser que le mécanisme d'action toxique du monochlorure de soufre est principalement lié à l'HCl. Les effets observés étant essentiellement loco-régionaux, l'extrapolation des données animales à l'homme paraît donc possible sans faire intervenir de facteurs de sécurité inter-espèces.

7.2 SEUILS D'EFFETS LETAUX CHEZ L'HOMME

L'étude retenue est celle de Bayer (1987).

Les calculs ont été effectués :

1/ avec le logiciel PKPD *pour information*

Les résultats avec le modèle PKPD ont montré une valeur du « n » élevée et par conséquent des seuils d'effets très bas pour des durées d'exposition courtes. Le tableau en Annexe 3 donne les CL₀₁, CL₀₅ et CL₅₀ pour le rat ainsi que leurs

intervalles de confiance, calculées avec ce modèle, pour des durées d'exposition de 1, 10, 20, 30, 60, 120, 240 et 480 minutes.

Ces seuils ne sont pas cohérents avec les données de toxicité aiguë pour des expositions de 10 minutes. Ce modèle a donc été abandonné au profit du modèle Probit Standard couplé à la loi de Haber.

2/ avec le logiciel probit standard pour t = 240 min, couplé avec la loi de Haber :

Avec n=3 pour l'extrapolation vers les courtes durées d'exposition, et n=1, pour l'extrapolation vers les durées d'exposition plus élevées:

Les valeurs obtenues pour les CL₀₁ et CL₀₅ sont donc les suivantes :

RAT		
Temps (min)	CL ₀₁ (ppm)	CL ₀₅ (ppm)
1	1995	2250
10	926	1044
20	735	829
30	642	724
60	510	575
120	405	456
240	321	362
480	160	181

Le tableau suivant présente les concentrations létales 1%, 5% et 50% obtenues à partir de l'étude de Bayer de 1987 en utilisant d'une part le modèle Probit standard couplé à la loi de Haber, et d'autre part le modèle PKPD. Ces données calculées sont comparées aux incidences de mortalité observées dans les trois études citées (Bayer, 1987, et Bayer, 1977).

Tableau comparatif

Durée d'exposition (min)	Probit Standard + loi de Haber (étude de Bayer, 1987)			Probit PKPD (étude de Bayer, 1987)			Incidences de mortalité dans les études disponibles	
	CL 1%	CL 5 %	CL 50 %	CL 1%	CL 5 %	CL 50 %	Bayer (1987)	Bayer (1977)
1	1995	2250	2983	749	826	1046		
10	926	1044	<u>1385</u>	541	596	<u>756</u>		0/20 à 320 ppm <u>9/20 à 982 ppm</u> <u>11/20 à 2261 ppm</u>
20	735	829	1099	491	541	685		
30	642	724	960	463	511	647		
60	510	575	<u>762</u>	420	463	586		0/20 à 100 ppm 0/20 à 559 ppm <u>2/20 à 1988 ppm</u>
120	404	456	605	381	420	532		
240	321	362	480	345	381	483	0/10 à 308 ppm 3/10 à 446 ppm 6/10 à 512 ppm 10/10 à 622 ppm	
480	161	181	240	313	346	438		

Pour une durée d'exposition de 4 heures, les deux modèles proposent des CL₅₀ identiques, et des CL1 % et 5 % qui sont sensiblement voisines entre les deux modèles.

Pour une durée d'exposition de une minute, les résultats du modèle Probit PKPD sous-estiment encore clairement la CL₅₀, estimée à 1046 ppm, qui correspond davantage à la CL₅₀ attendue pour une durée d'exposition de 10 minutes.

Pour une durée d'exposition de 10 minutes, d'après les données expérimentales, la CL₅₀ serait comprise entre 982 et 2261 ppm (Bayer, 1977) : le modèle PKPD sous-estime donc la CL 50 (756 ppm) et le modèle Probit standard est davantage cohérent avec les données expérimentales.

Pour une durée d'exposition de 60 minutes, le modèle Probit Standard propose une CL₅₀ de 762 ppm et le modèle Probit PKPD, une CL 50 de 596 ppm. Les résultats de l'étude de Bayer (1977) indiquent que seulement 2 rats sur 20 sont morts suite à une exposition de 1h à une concentration bien supérieure (1988 ppm). Le modèle Probit Standard est donc là aussi le modèle le plus proche des données expérimentales.

L'ensemble de ces observations justifie que le modèle Probit standard couplé à la loi de Haber soit préféré au modèle PKPD, dans le cas du monochlorure de soufre.

Le monochlorure de soufre agit essentiellement par une toxicité locale ; cependant il est proposé d'appliquer aux valeurs pré-calculées un facteur de sécurité de 3 pour tenir compte de l'insuffisance des données, pour la fixation des seuils des effets létaux en cas d'émission accidentelle du monochlorure de soufre :

TEMPS (min)	SPEL	
	mg/m ³	ppm
1	3724	665
10	1728	309
20	1372	245
30	1198	214
60	951	170
120	755	135
240	599	107
480	300	54

TEMPS (min)	SELS	
	mg/m ³	ppm
1	4199	750
10	1949	348
20	1547	276
30	1351	241
60	1073	192
120	851	152
240	657	117
480	329	59

7.3 SEUILS DES EFFETS IRREVERSIBLES

Chez le rat, lors d'une exposition de 4h, les premiers effets réversibles apparaissent à 238 ppm. A 308 ppm, les effets sont encore réversibles. Les premiers effets irréversibles apparaissent à 446 ppm mais à cette concentration, 30% des rats sont déjà morts.

Il est donc proposé de retenir la concentration intermédiaire de 308 ppm pour la fixation du SEI. Un facteur de sécurité de 3 est appliqué pour tenir compte de la variabilité intra-espèces, et un autre facteur de sécurité de 3 est appliqué pour tenir compte de l'insuffisance des données.

Il est ensuite proposé de s'inspirer de la méthode Acutex pour extrapoler aux autres durées d'exposition, avec n=3 pour les plus faibles durées et n=1 pour les durées plus élevées. Les SEI obtenus chez l'homme sont les suivants :

TEMPS (min)	SEI	
	mg/m ³	ppm
1	1183	211
10	549	98
20	436	78
30	381	68
60	302	54
120	240	43
240	190	34
480	95	17

7.4 SEUILS DES EFFETS REVERSIBLES

Le groupe d'expert a décidé de ne pas dériver de SER car le gap entre la concentration où aucun effet n'est observé (33 ppm) et la concentration pour laquelle les effets constatés sont déjà relativement importants (238 ppm) est trop important.

7.5 SEUIL DE PERCEPTION

L'ensemble des publications (Niosh, 1978 ; Health council of the Netherlands, 2004 ; Merck Index, 1983) rapporte que le monochlorure de soufre possède une odeur forte même à de faibles concentrations, mais il n'a pas été possible de retrouver un seuil olfactif.

8. CONCLUSION

◆ Seuils d'effets létaux

TEMPS (min)	SPEL	
	mg/m ³	ppm
1	3724	665
10	1728	309
20	1372	245
30	1198	214
60	951	170
120	755	135
240	599	107
480	300	54

TEMPS (min)	SELS	
	mg/m ³	ppm
1	4199	750
10	1949	348
20	1547	276
30	1351	241
60	1073	192
120	851	152
240	657	117
480	329	59

◆ Seuils d'effets irréversibles

TEMPS (min)	SEI	
	mg/m ³	ppm
1	1183	211
10	549	98
20	436	78
30	381	68
60	302	54
120	240	43
240	190	34
480	95	17

◆ **Seuils d'effets réversibles**

Les données sont insuffisantes pour dériver des SER.

◆ **Seuil de perception**

L'ensemble des publications (Niosh, 1978 ; Health council of the Netherlands, 2004 ; Merck Index, 1983) rapporte que le monochlorure de soufre possède une odeur forte même à de faibles concentrations, mais aucun seuil olfactif n'est mentionné.

9. REFERENCES

AIHA (2006) TEELs <http://www.atlintl.com/DOE/teels/teel/search.html>.

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 (1977), Perchlormethyl- mercaptan (PCM) und seine Nebenprodukte - Bestimmung der akuten inhalatorischen Toxizität - , Report No. 7089, November 7

Bayer AG (1987), Chlorschwefel - Dampf Untersuchungen zur akuten Inhalationstoxizität an der Ratte nach der OECD-Richtlinie No. 403, Report No. 16140, October 15 (publié dans l'article de Bomhard et col, 2000).

Bomhard E., Löser E., Pauluhn J.; Acute Toxicologic Evaluation of Disulfur dichloride (2000); International Journal of Toxicology 19 331-373 2000 (également publié dans: International Journal of Toxicology 19 342 2000).

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

Flury F., Zenick F (1931), Schädliche gase dämpfe, nebel, rauch und staubarten. Berlin, Germany: Verlag von Julius Springer, pp 146-147.

Gross E (1944), Gewerbehygienisches Laboratorium, I.G. Farben, Werk Wuppertal-Elberfeld, October 10.

Health council of the Netherlands (2004) Disulphur dichloride, Health-based reassessment of administrative occupational exposure limits, Committee on updating of occupational exposure limits, a committee of the healthy council of the Netherlands (<http://www.healthcouncil.nl/pdf.php?ID=988&p=1>).

INERIS (2003) Seuils de toxicité aiguë. Méthodologie de détermination des seuils des effets létaux, des effets irréversibles, des effets réversibles et de perception.

IUCLID (2006): Data set about disulphur dichloride, Lanxess. Confidential data.

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.

Merck (2005), Fiche de données de sécurité.

Merck Index (1983) An Encyclopedia of Chemicals, Drugs, and Biologicals. 10 Rev Ed edition.

NIOSH (1978), Occupational health guideline for sulfur monochloride (<http://www.cdc.gov/niosh/81-123.html>).

Pascal (1960), Nouveau traité de chimie minérale, tome 12, Ed Masson pp 1145-1148.

Peyresblanques J., Redon J.-J. (1987), Brûlure oculaire par le monochlorure de soufre , Bull. Soc. Ophtamol., 3, 429-430.

Ruth J.H. (1986), Odor thresholds and irritation levels of several chemical substances: a review, Am. Ind. Hyg. Assoc., 47, 142-151.

10. LISTE DES ANNEXES

Annexe 1 : Principales données expérimentales sur la mortalité induite par le monochlorure de soufre utilisées pour la modélisation.	30
Annexe 2 : Seuils des effets létaux déterminés pour le monochlorure de soufre chez le rat.....	31
Annexe 3 : Résultats obtenus en sortie du logiciel probit PKPD (pour information)	34
Annexe 4 : Résultats obtenus à partir du logiciel probit standard couplé à la loi de Haber	39
Annexe 5 : Résumé détaillé de l'étude de Bayer (1987)	41
Annexe 6 : Critère pour la détermination de la cotation d'une étude.....	42

Annexe 1 : Principales données expérimentales sur la mortalité induite par le monochlorure de soufre utilisées pour la modélisation.

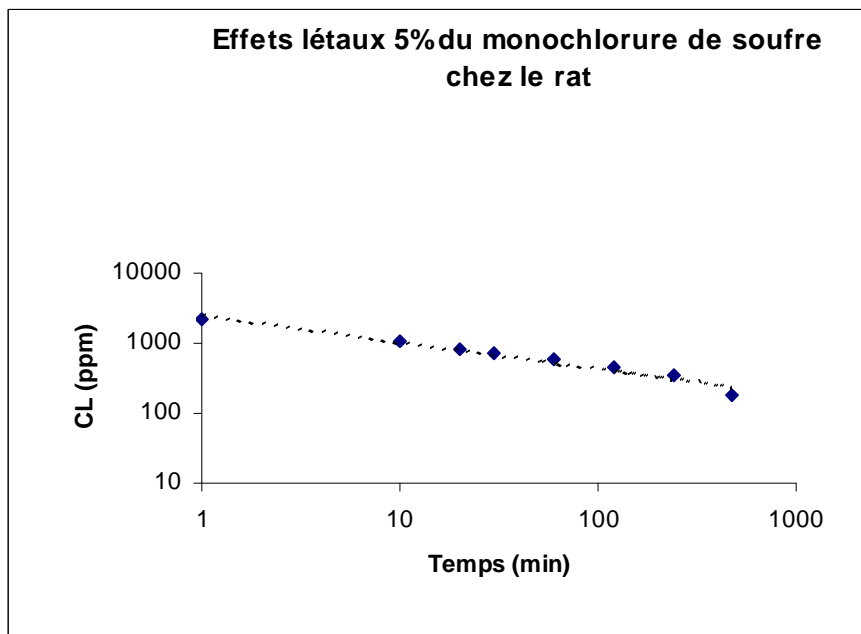
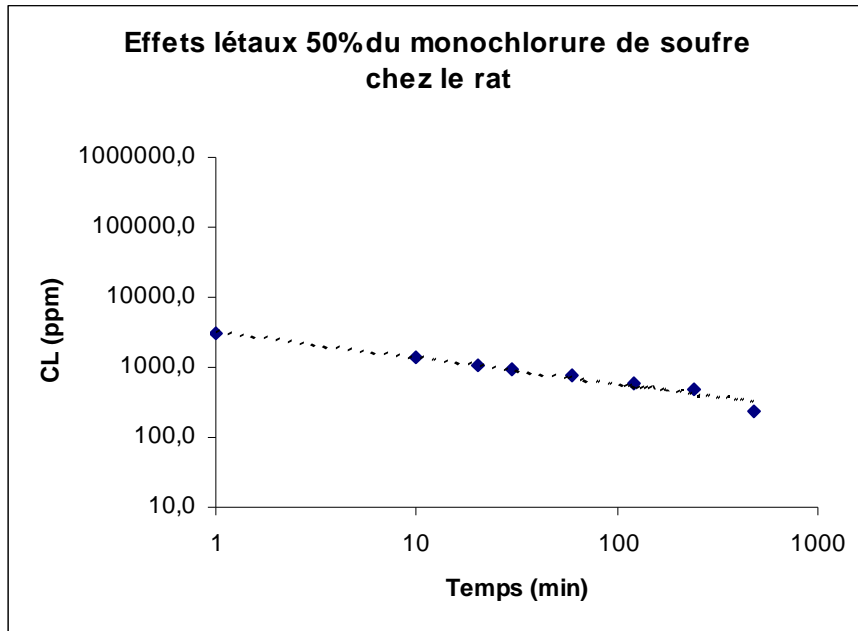
Etudes	Espèces	Durée d'exposition (min)	Concentration (ppm)	Nombre d'animaux morts	Nombre d'animaux par lot	Cotation
Bayer (1987)	Rat	240	0	0	10	1
			1,4	0	10	
			32,8	0	10	
			238,4	0	10	
			446,4	3	10	
			512,5	6	10	
			622	10	10	
CL 50 estimée à 446 ppm						

Annexe 2 : Seuils des effets létaux déterminés pour le monochlorure de soufre chez le rat

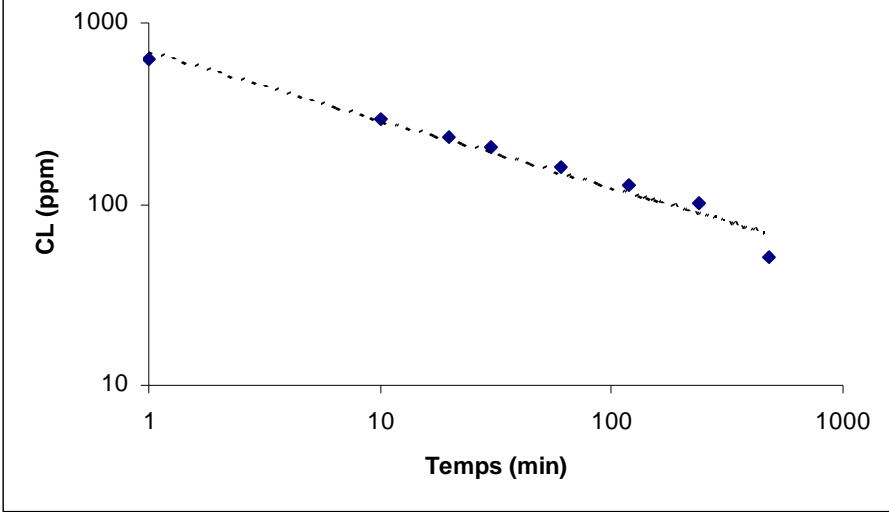
Le tableau suivant présente pour chaque durée d'exposition, la valeur du mode des concentrations létales 1%, 5% et 50%.

Temps	CL1% (ppm)	CL5% (ppm)	CL50% (ppm)
	Probit Std + Loi de Haber	Probit Std + Loi de Haber	Probit Std + Loi de Haber
1	1994,8	2249,6	2982,9
10	925,9	1044,2	1384,6
20	734,9	828,8	1098,9
30	642,0	724,0	960,0
60	509,6	574,6	762,0
120	404,4	456,1	604,8
240	321,0	362	480
480	160,5	181	240

Graphique 1: seuils des effets létaux déterminés par le modèle Probit standard pour le monochlorure de soufre chez le rat (étude de Bayer, 1987)



Effets létaux 1% du monochlorure de soufre chez le rat



Annexe 3 : Résultats obtenus en sortie du logiciel probit PKPD (pour information)

The data

Substance : monochlorure de soufre

Species : rats

Study reference : Bayer (1987)

Number of groups : 8

Array of data :

C	T	n_obs	n_incid
0	240	10	0
1.4	240	10	0
32.8	240	10	0
238.4	240	10	0
307.7	240	10	0
446.4	240	10	3
512.5	240	10	6
622	240	10	10

Model parameter estimates

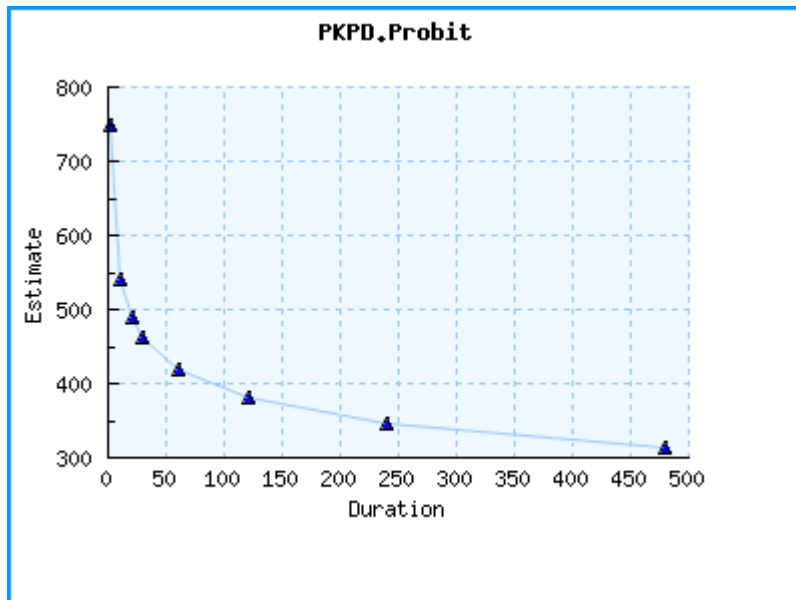
	Estimate*	95% Confidence Interval
k	0.241	[0.576 , 14.4]
kr	0.51	[0.054 , 0.964]
n	7.087	[4.08 , 6.88]
μ	48.52	[33.3 , 49.7]
σ	1.017	[0.518 , 2.21]

* The estimate is obtained from maximum posterior vector.

Effective toxic dose is approximately :

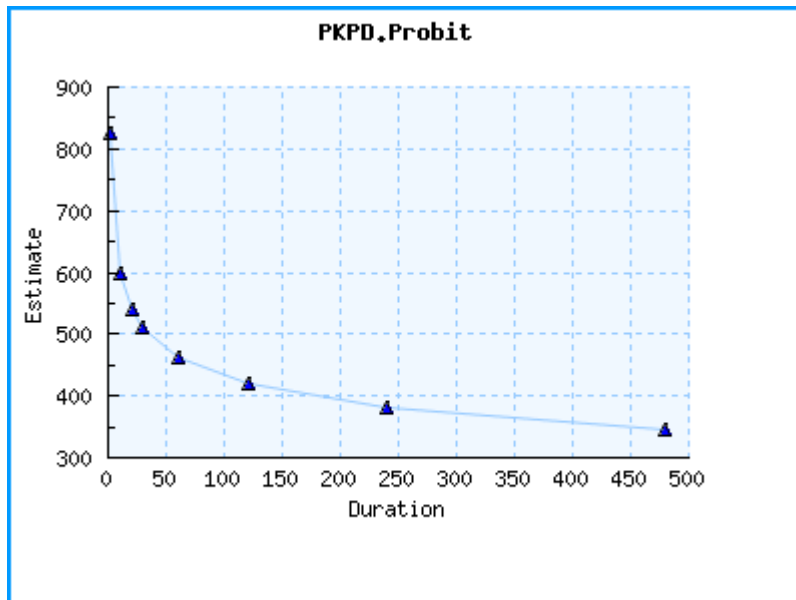
Reference concentrations LC1% and their 95% confidence intervals

Exposure duration (min)	Estimate*	95% Confidence Interval
1	748.543	[494 , 1270]
10	540.884	[338 , 745]
20	490.485	[301 , 640]
30	463.209	[282 , 586]
60	420.047	[249 , 507]
120	380.907	[220 , 443]
240	345.414	[194 , 391]
480	313.228	[172 , 346]



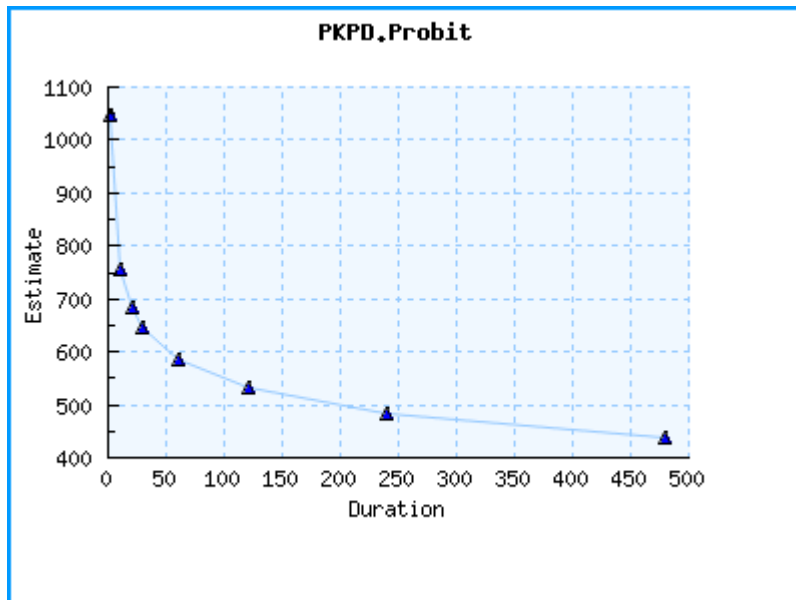
Reference concentrations LC5% and their 95% confidence intervals

Exposure duration (min)	Estimate*	95% Confidence Interval
1	825.871	[624 , 1400]
10	596.76	[431 , 816]
20	541.154	[385 , 696]
30	511.061	[359 , 636]
60	463.44	[320 , 548]
120	420.256	[283 , 476]
240	381.097	[250 , 419]
480	345.586	[221 , 372]

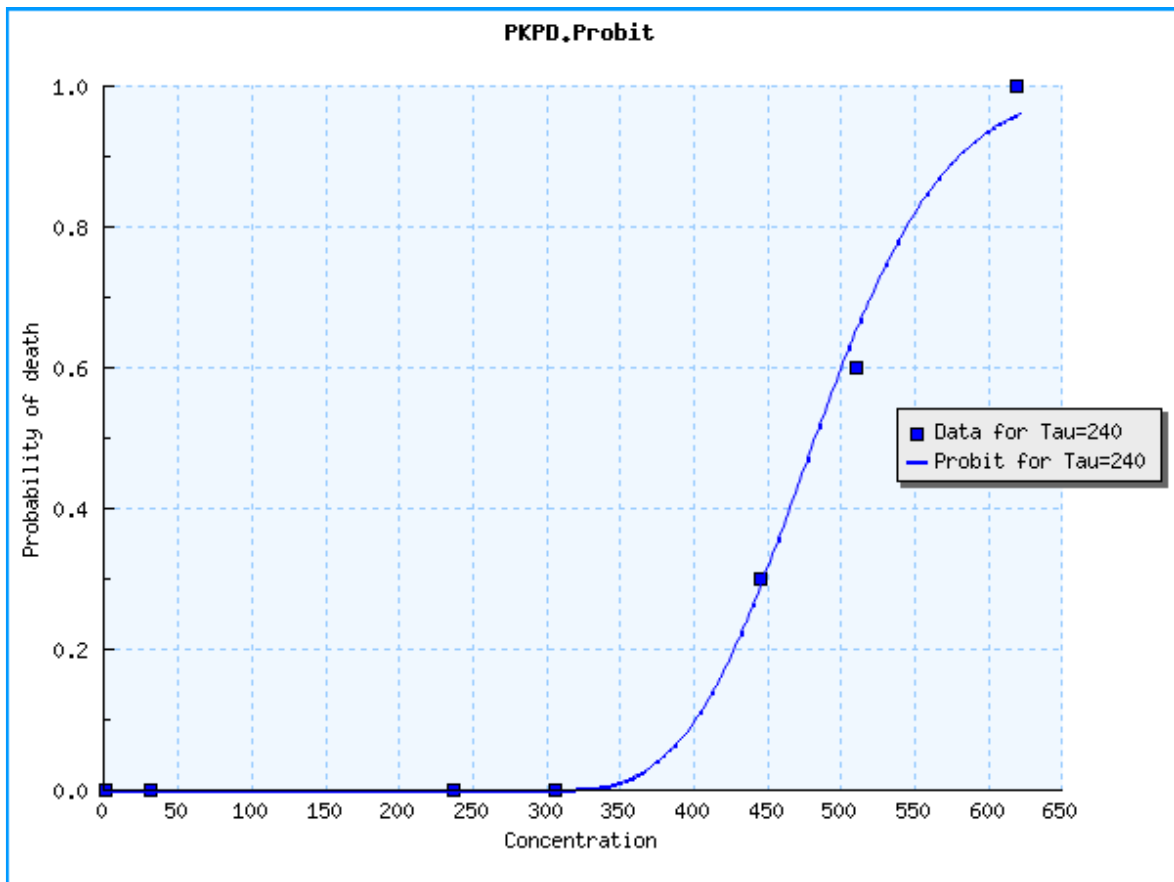


Reference concentrations LC50% and their 95% confidence intervals

Exposure duration (min)	Estimate*	95% Confidence Interval
1	1045.79	[1010 , 1870]
10	755.669	[712 , 1080]
20	685.255	[640 , 913]
30	647.148	[601 , 829]
60	586.847	[540 , 706]
120	532.164	[483 , 607]
240	482.577	[431 , 531]
480	437.611	[378 , 471]



Probability of an adverse response



Annexe 4 : Résultats obtenus à partir du logiciel probit standard couplé à la loi de Haber

The data

Substance : monochlorure de soufre

Species : rats

Study reference : Bayer (1987)

Number of groups : 8

Array of data :

C	T	n_obs	n_incid
0	240	10	0
1.4	240	10	0
32.8	240	10	0
238.4	240	10	0
307.7	240	10	0
446.4	240	10	3
512.5	240	10	6
622	240	10	10

Model parameter estimates

	Estimate*	95% Confidence Interval
μ	6.175	[6.05 , 6.3]
σ	0.172	[0.127 , 0.489]

* The estimate is obtained from maximum posterior vector.

Effective toxic dose equation :

$$5.814 \ln(C) - 35.901$$

Reference concentrations LC1% and their 95% confidence intervals

Exposure duration (min)	Estimate*	95% Confidence Interval
240	321.885	[154 , 365]

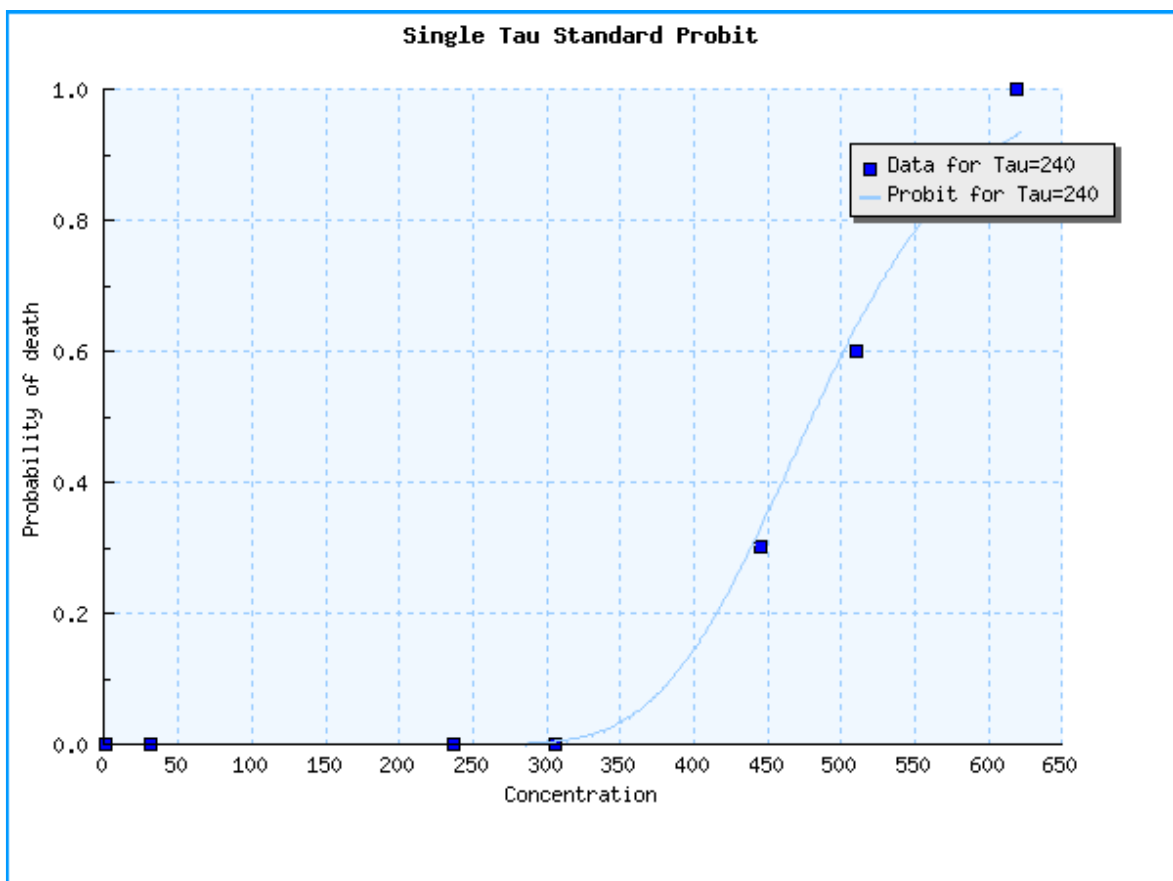
Reference concentrations LC5% and their 95% confidence intervals

Exposure duration (min)	Estimate*	95% Confidence Interval
240	362.16	[214 , 401]

Reference concentrations LC50% and their 95% confidence intervals

Exposure duration (min)	Estimate*	95% Confidence Interval
240	480.679	[425 , 546]

Probability of an adverse response



Annexe 5 : Résumé détaillé de l'étude de Bayer (1987)

Type: CL 50
 Espèce: Rat
 Souche : Wistar
 Sexe : Mâles et femelles
 Nombre d'animaux : 80
 Véhicule : Air
 Durée d'exposition : 240 min
 Valeur : 446 ppm
 Méthode : réalisé suivant la ligne directrice 403 de l'OCDE

BPL : Oui

Remarques :

Conditions:

Animaux :

Age : non connu. Rats adultes

Poids : 166 g (males), 169 g (femelles)

Nombre d'animaux testés pour chaque concentration : 10

Contrôles : oui

Exposition :

Type d'exposition : oro-nasale

Concentrations testées : 0 à 622 ppm

Contrôles analytiques des concentrations : oui

Température : paramètre non connu

Humidité : paramètre non connu

Résultats :

Mortalité :

La mort des animaux est survenue dans les 3 premiers jours suivant l'exposition.

Concentration (ppm)	Sexe	Incidence totale de mortalité	Signes cliniques
0	M+F	0/10	Aucun
1,4	M+F	0/10	
32,8	M+F	0/10	
238,4	M+F	0/10	Pilo-érection, troubles moteurs, dyspnée, écoulement nasal séreux ou sanguin.
307,7	M+F	0/10	
446,4	M	1/5	opacification de la cornée chez un rat ; nécrose du nez, bradypnée intense, cyanose
446,4	F	2/5	
512,5	M	3/5	opacification de la cornée chez plusieurs rats, aggravation des précédents signes
512,5	F	3/5	
622	M	5/5	pas de données
622	F	5/5	

Annexe 6 : 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