

**Groupe d'Experts Toxicologues du Ministère de
l'Ecologie, de l'Energie, du Développement Durable et de
l'Aménagement du Territoire.**

Seuils de Toxicité aiguë

Bromure d'hydrogène

HBr

CAS : 10035-10-6

Document préparé par

Violaine Gayon
Interne en pharmacie

Version du 15/04/2008

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.....	12
5. DONNEES DE TOXICITE CHEZ L’ANIMAL	13
5.1 Etude des effets létaux.....	13
5.1.1 Chez les Rongeurs : Rat, Souris et Cobayes	13
5.1.2 Chez le Lapin.....	14
5.1.3 Chez le chien.....	14
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.....	16
5.2.3 Chez le Chien	16
5.2.4 Chez les Primates non humains	16
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.....	19
7.1 Extrapolation des données expérimentales de l'animal à l'homme	19
7.2 Seuils d'effets létaux chez l'homme.....	19
7.3 Seuils des effets irréversibles.....	20
7.4 Seuils des effets réversibles.....	21
7.5 Seuil de perception.....	21
8. CONCLUSION.....	22

9. REFERENCES	24
10. LISTE DES ANNEXES	26

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 le bromure d'hydrogène.

♦ **Seuils d'effets létaux**

TEMPS (min)	SPEL	
	mg/m ³	ppm
1	34954	10403
10	11054	3290
20	7815	2326
30	6381	1899
60	4512	1343
120	3192	950
240	2258	672
480	1596	475

TEMPS (min)	SELS	
	mg/m ³	ppm
1	43646	12990
10	13803	4108
20	9761	2905
30	7970	2372
60	5635	1677
120	3985	1186
240	2819	839
480	1992	593

◆ **Seuils d'effets irréversibles**

TEMPS (min)	SEI	
	mg/m ³	ppm
1	3884	1156
10	1228	366
20	868	258
30	709	211
60	501	149
120	355	106
240	251	75
480	177	53

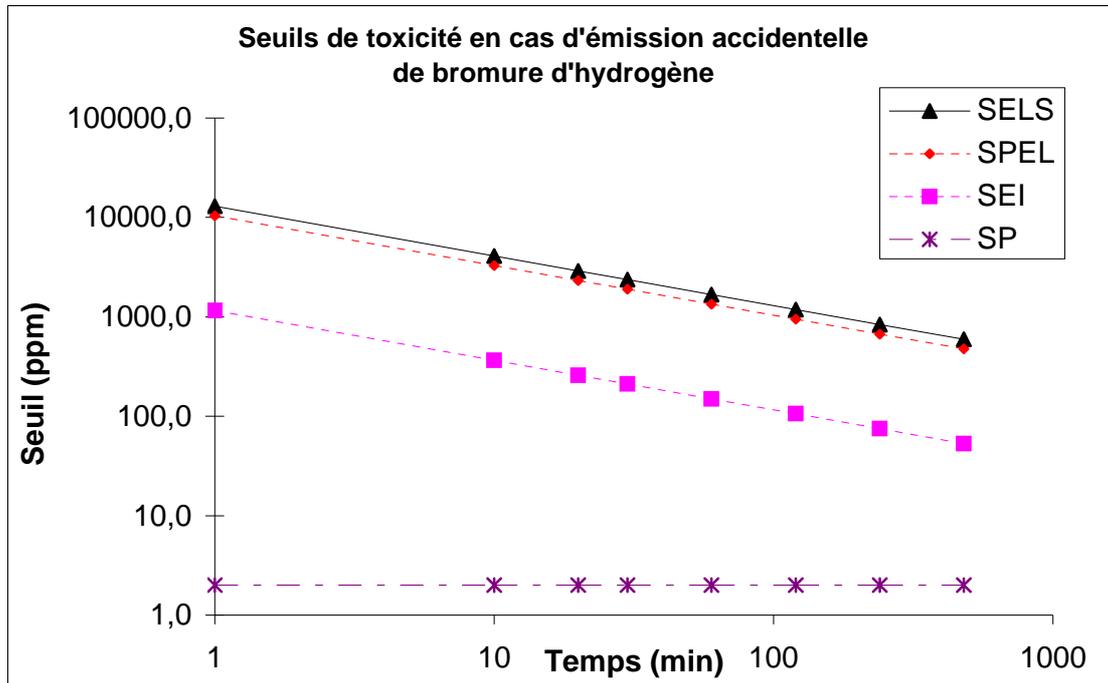
◆ **Seuils d'effets réversibles**

Aucun seuil d'effets réversibles ne peut être déterminé.

◆ **Seuil de perception**

Le bromure d'hydrogène est un gaz détectable à partir de 2 ppm (Amoore et al., 1983).

Grphe récapitulatif des seuils de toxicité aiguë



2. INTRODUCTION

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

Les définitions des seuils de toxicité ont été actées le 20 août 2003, au sein du groupe d'experts toxicologues composé de représentants et d'experts toxicologues du Ministère de l'Ecologie, de l'Energie, du Développement Durable et de l'Aménagement du Territoire et du Ministère de la Santé, de la Jeunesse, des Sports et de la Vie associative, de l'INERIS, de l'INRS, de l'IRSN, de Centres Hospitalo-Universitaires et de l'Industrie et sont reprises dans la méthodologie révisée de décembre 2007.

Trois types d'effets toxiques ont été définis :

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

Les couples concentration - durée d'exposition associés à ces effets permettent de déterminer les seuils de toxicité aiguë que sont les "**seuils des effets létaux significatifs**" (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 par un groupe d'experts toxicologues en suivant la "Méthodologie de détermination des seuils des effets létaux, des effets irréversibles, des effets réversibles et de perception lors d'émission accidentelle d'une substance chimique dans l'atmosphère qui a été adoptée le 20 novembre 2003, révisé en décembre 2007 et consultable sur le site Internet de l'INERIS (www.ineris.fr).

Les principales caractéristiques physico-chimiques du bromure d'hydrogène sont rassemblées dans le tableau ci-dessous :

Paramètre	Valeur/description	Référence
Nom chimique	Bromure d'hydrogène Acide bromhydrique	Merck Index (1976)
Numéro CAS	10035-10-6	Arbetslivsinstitute (1998)
Formule chimique	HBr	Merck Index (1976)
Etat physique	Gazeux	Merck Index (1976)
Poids moléculaire	80,9 g.mol ⁻¹	Merck Index (1976)
Tension de vapeur	2198 kPa (20°C, gaz) 28 kPa (20°C, solution aqueuse)	Arbetslivsinstitute (1998)
Solubilité	Se dissout dans l'eau pour former de l'acide hydrobromique	Arbetslivsinstitute (1998)
Températures d'ébullition/fusion	-67°C / -88,5°C	Arbetslivsinstitute (1998)
Point d'éclair	Sans objet (Ininflammable)	Praxair (2002)
Limites d'explosibilité	Sans objet (Ininflammable)	Praxair (2002)
Facteurs de conversion à 20°C et 1013 hPa	1 ppm = 3,36 mg/m ³ 1 mg/m ³ = 0,3 ppm	Arbetslivsinstitute (1998)

Le bromure d'hydrogène est utilisé en synthèse organique pour la bromatation des composés aliphatiques ou aromatiques, pour dissoudre certains minéraux, ou encore comme agent de catalyse (ACGIH, 2006).

La concentration théorique de vapeurs saturantes à 20 °C, déterminée à partir de la loi des gaz parfaits, est de 73 000 g/m³, soit 21,9 10⁶ ppm.

3. VALEURS OFFICIELLES EXISTANTES

Il n'existe pas en France de valeur officielle publiée de seuils d'effets létaux et irréversibles.

Le comité **A.E.G.L.s** (Acute Exposure Guideline Levels) a publié les valeurs A.E.G.L.s du bromure d'hydrogène (<http://www.epa.gov/oppt/aegl/pubs/results93.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 bromure d'hydrogène sont les suivantes :

Durée (min)	10	30	60	240	480
A.E.G.L.-1 (ppm)	1	1	1	1	1
A.E.G.L.-2 (ppm)	100	43	22	11	11
A.E.G.L.-3 (ppm)	740	250	120	31	31

Il n'existe pas de valeurs ERPGs (Emergency Response Planning Guidelines), publiées par l'AIHA (American Industrial Hygienist Association).

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 le bromure d'hydrogène, ces seuils sont :

TEEL-0	3 ppm
TEEL-1	3 ppm
TEEL-2	3 ppm
TEEL-3	30 ppm

Rappel : Il existe également une valeur 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 bromure d'hydrogène, cette valeur est de 30 ppm.

Classement du bromure d'hydrogène

La substance est classée selon la directive D. 67/548/CEE modifiée par la directive D. 93/72/CEE (19^{ème} APT) :

- C : Corrosif
- R35 : Provoque de graves brûlures.
- R37 : Irritant pour les voies respiratoires.

4. DONNEES DE TOXICITE CHEZ L'HOMME

4.1 DONNEES EPIDEMIOCLINIQUES

Il existe très peu de données fiables chez l'homme et les niveaux d'exposition restent très incertains, soit parce qu'ils n'ont pas été analytiquement déterminés, soit parce que les données d'origine n'ont pu être retrouvées.

Aux concentrations élevées, il est rapporté que le bromure d'hydrogène est à l'origine de crampes et d'inflammation du larynx, et peut causer un œdème pulmonaire (Arbetslivsinstitute, 1998).

Il est rapporté dans le *Matheson Gas Data Book* qu'une exposition de courte durée à 35 ppm d'HBr est responsable d'une irritation de la gorge et que des concentrations de 1 300 à 2 000 ppm d'HBr pendant quelques minutes auraient causé la mort d'individus (Braker, 1980), mais cette information n'a pu être confirmée.

Kraut et col. (1988) rapporte un cas d'intoxication accidentelle d'une laborantine de 60 ans un jet de brome, de bromure d'hydrogène et du tribromure de phosphore au niveau de la poitrine et du visage). La personne aurait respiré ce mélange pendant 5 à 10 minutes. Dans les premières heures, après un premier traitement médical sur le site de son entreprise, elle a continué à travailler en se plaignant d'une toux sèche, d'un léger mal de tête et d'une légère congestion à la gorge. Deux semaines plus tard, elle était hospitalisée pour une pneumonie. Après rémission des effets, son entreprise l'a affecté sur un autre poste sans contact avec le brome mais avec d'autres produits irritants. Elle a de nouveau dû être hospitalisée pour une myalgie, de la fièvre et un état de faiblesse.

Une autre situation d'exposition accidentelle, a été rapportée par Burns et col. (1997). Cette étude rapporte les cas de deux patientes s'étant présentées aux urgences après un passage dans un SPA et présentant une pneumonie. Il semble qu'une erreur dans les produits désinfectants du spa soit à l'origine d'une exposition à du brome et de l'acide hypobromeux (et potentiellement à du bromure d'hydrogène)

Une des patientes, après une utilisation de 10mn du spa, présentée des brûlures au niveau de la gorge, des yeux et de la poitrine, un souffle court associé à un stridor. Puis pendant un mois, des saignements rectaux et une alopecie. Pendant plusieurs mois, suite à un effort ou à une exposition à de l'air froid ou à une odeur forte, la patiente souffrait de brûlures à la poitrine et d'une dyspnée.

L'autre patiente, après une utilisation de 5 min du même spa, présentée des brûlures au niveau de la gorge, des yeux et de la poitrine, une dyspnée, une toux et un enrrouement. Ces deux derniers symptômes ayant persistés pendant 7 mois. Pendant plusieurs mois, la patiente souffrait d'une dyspnée d'effort.

Enfin, une famille aurait été exposée à du bromure d'hydrogène, après fumigation de sa maison au bromure de méthyle qui, dans certaines conditions, donnerait naissance à du bromure d'hydrogène. La concentration présumée en bromure d'hydrogène a été estimée à environ 75 ppm. Tous les membres de la famille ainsi que le chien ont présenté une irritation des yeux, du nez, de la gorge et de la peau. L'irritation était persistante et sévère lors des nuits humides. La gêne était telle que la famille a fini par quitter la maison quelques temps (Miller et col., 1961).

4.2 DONNEES EXPERIMENTALES CHEZ LES VOLONTAIRES SAINS

Une seule étude a été menée sur des volontaires sains (citée dans CSDH, 1955, mais n'ayant pas pu être retrouvée). Des concentrations de 2 à 6 ppm ont été testées chez 6 individus. Il n'a été noté aucune irritation oculaire. L'irritation nasale a été le signe le plus constant, puisqu'elle est apparue dès 3 ppm chez un des individus, et s'est manifestée chez tous les individus à 6 ppm. Quelle que soit la concentration testée, un seul individu a présenté une irritation de la gorge. Les durées d'exposition ne sont pas connues.

5. DONNEES DE TOXICITE CHEZ L'ANIMAL

5.1 ETUDE DES EFFETS LETAUX

Le détail des conditions expérimentales est donné en La cotation de la validité des études selon les critères de classification de Klimisch (Annexe 3) 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 étudiées pour le bromure d'hydrogène sont le rat et la souris. Seules deux études de toxicité aiguë ont été retrouvées ; les résultats disponibles sont reportés ci-après :

◆ Back et col. (1972)-cotation 2

Cette étude, réalisée par l'US Air Force, a été conduite selon la procédure indiquée dans le « docket HM-51¹ » qu'il n'a pas été possible de retrouver. Elle a été cotée 2 car on dispose des concentrations testées, les incidences de mortalités, et de la durée d'exposition.

1. Six groupes de 10 rats ont été exposés pendant une heure à des concentrations en bromure d'hydrogène comprises entre 2205 et 3822 ppm. Le détail des incidences de mortalité figure ci-dessous :

Concentration testée (ppm)	Incidences de mortalité
2205	1/10
2328	4/10
2759	4/10
3253	6/10
3711	7/10
3822	10/10

La CL₅₀/1h a été estimée à 2858 ppm (IC 95 : 2382-3164).

2. Quatre groupes de 10 souris ont été exposés pendant une heure à des concentrations en bromure d'hydrogène comprises entre 507 et 1163 ppm. Le détail des incidences de mortalité figure ci-dessous :

¹ méthode de l'US air force

Concentration testée (ppm)	Incidences de mortalité
507	0/10
875	7/10
1036	9/10
1163	10/10

La CL₅₀/1h a été estimée à 814 ppm (IC 95 : 701-947).

◆ **Stavert et col. (1991)-cotation 2**

Cette étude, non BPL, a été conduite dans le but de comparer les effets toxiques de l'HBr, de l'HCl et de l'HF. Elle n'a pas été réalisée selon la ligne directrice n°403 de l'OCDE, mais reste acceptable d'un point de vue scientifique

Il s'agit d'une étude comparative des effets suite à une exposition respiratoire par le nez seul ou par la bouche chez le rat exposé à 1300 ppm de bromure d'hydrogène pendant 30 minutes.

Un 1^{er} groupe de rats a reçu une exposition nasale, un 2^{ème} groupe de rats a été anesthésié, et exposé par intubation endotrachéale afin de mimer une exposition par la bouche. Le nombre de rats utilisés n'est pas précisément connu mais peut être estimé à une dizaine par groupe, d'après les données disponibles. Les mêmes essais ont été réalisés pour HCl et HF.

Au bout de 24 heures, 8% des animaux ayant eu une exposition nasale sont morts, et 19 % des animaux ayant eu une exposition par la bouche sont morts. La mortalité a été nulle dans les groupes témoins. Les rats ayant survécu ont été sacrifiés en vue d'examiner leurs organes et tissus. Les données histologiques sont détaillées dans le paragraphe 5.2.1.

Dans cette étude, les signes cliniques ne sont pas reportés.

Les incidences de mortalité observées avec l'HCl et l'HF sont respectivement de :

- 6 et 0 % pour l'exposition nasale
- 46 et 25 % pour l'exposition par la bouche

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

Une seule étude d'exposition aiguë a été retrouvée :

◆ **Stavert et col. (1991)-cotation 2**

Cette étude, non BPL, a été conduite dans le but de comparer les effets toxiques de l'HBr, de l'HCl et de l'HF. Elle n'a donc pas été réalisée selon la ligne directrice n°403 de l'OCDE, mais reste acceptable d'un point de vue scientifique

Des rats ont été exposés pendant 30 minutes à 1300 ppm de bromure d'hydrogène. Deux types d'expériences ont été menées : exposition nasale et ou exposition par la bouche après intubation endotrachéale. Le nombre de rats utilisés n'est pas précisé. Les rats ont été sacrifiés 24 h après la fin de l'exposition; et les tissus de la trachée et du nez ont été examinés.

Lors d'une exposition de type nasale exclusive, des nécroses tissulaires et une inflammation importantes ont été mises en évidence dans la région postérieure du nez ; de plus, l'exposition a été associée à une diminution significative du poids corporel. Les rats ont développé une rhinite nécro-hémorragique, la trachée s'est remplie de liquide, avec présence de fibrine. Cependant, les lésions ne se sont pas étendues aux autres régions du tractus respiratoire (ni les tissus de la trachée ni ceux des poumons n'ont été endommagés).

L'exposition par la bouche a été responsable de lésions histologiques dans la trachée témoignant d'une action irritante et corrosive. Des légers signes d'inflammation ont été observés dans les alvéoles pulmonaires. Il n'y a pas eu de lésions au niveau du nez.

L'ensemble de ces données plaide en faveur d'une toxicité locale du bromure d'hydrogène, attribuable à son pouvoir corrosif, tout comme pour l'acide chlorhydrique ou l'acide fluorhydrique.

Remarque : Aucune étude de toxicité sub-aiguë ou chronique jugée pertinente pour la dérivation des seuils n'a été retrouvée.

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 Back *et col.* (1972, cotation 2). Dans cette étude, le bromure d'hydrogène apparaît plus toxique chez la souris que chez le rat. Cette différence de toxicité est liée à une plus grande ventilation alvéolaire chez la souris par rapport au rat (environ x 2,2) (Brown *et col.*, 1997). Ceci conduit à une exposition systémique et locale beaucoup plus importante chez la souris par rapport au rat, espèce qui est elle-même très sensible aux effets des irritants respiratoires par rapport à l'homme. En conséquence, c'est l'étude chez le rat a été retenue pour la dérivation des seuils d'effets létaux.

Les données disponibles sont présentées dans le paragraphe 5.1.1

6.1.2 ANALYSE QUANTITATIVE

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

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

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

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.

L'équation probit établie pour la durée d'exposition de 1 heure est la suivante :
 $Y = 3.086 \ln(C) - 24.562$

Y est une fonction de l'équation probit.

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

L'analyse a aussi été effectuée à l'aide du modèle PKPD, comme cela est préconisé lorsqu'un seul temps d'exposition est disponible. Ce modèle, contrairement au modèle log-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/>

Cependant, ce modèle a fourni une valeur du « n » très élevée (« n » = 5,9), non cohérente avec les données dont on dispose pour l'acide chlorhydrique et l'acide fluorhydrique qui ont une structure chimique proche de l'HBr, mais aussi des propriétés toxicologiques apparemment comparables.

Dans le cas de l'HCl, la valeur du « n » = 1 (Ten Berge et al., 1986) a été retenue par l'INERIS (INERIS, 2003 a).

Dans le cas de l'HF la valeur du « n » varie entre 1 (souris, rat) et 2 (lapin, cobaye) (Ten Berge et al., 1986 ; INERIS, 2003 b). L'INERIS a élaboré les SEI SEL à partir d'une valeur de « n » = 1 alors que l'US EPA a retenu un « n » = 2 pour élaborer les AEGL-3.

Par comparaison avec l'HF et l'HCl et en se positionnant de la façon la plus sécurisante pour la santé humaine, il est proposé de retenir une valeur de « n » = 2 pour l'HBr.

6.2 ANALYSE DES EFFETS NON LETAUX

6.2.1 SYNTHÈSE DES EFFETS NON LETAUX CHEZ L'HOMME

Le bromure d'hydrogène est irritant pour les voies respiratoires, mais les niveaux d'exposition responsables de ces effets sont mal connus. Chez l'homme, il semblerait qu'une irritation nasale soit présente chez tous les individus dès 6 ppm, mais l'étude d'origine (citée dans CSDH, 1955) n'a pas pu être retrouvée.

6.2.2 SYNTHÈSE DES EFFETS NON LETAUX CHEZ L'ANIMAL

Chez le rat, le bromure d'hydrogène est irritant pour les voies respiratoires (Stavert et col., 1991). Les lésions sont majoritairement localisées au niveau du site d'exposition, avec apparition de nécrose tissulaire inflammatoire et hémorragique. Lorsque l'exposition est exclusivement nasale, les lésions sont localisées au niveau du nez ; les tissus de la trachée et des poumons restent intacts. L'inverse est observé lorsque l'exposition a lieu par le biais de la bouche. Ces signes sont présents pour une exposition de 30 minutes à 1300 ppm.

Ces signes apparaissent comparables à ceux observés avec l'acide chlorhydrique ou l'acide fluorhydrique

L'ensemble de ces données plaide en faveur d'une toxicité locale du bromure d'hydrogène, attribuable à son pouvoir corrosif, tout comme pour l'acide chlorhydrique ou l'acide fluorhydrique.

7. REVUE DES RESULTATS

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

Les données épidémiocliniques et/ou expérimentales disponibles chez l'homme et le rongeur sont peu nombreuses mais permettent de penser que le mécanisme d'action toxique de cette substance est semblable dans les 2 espèces : le bromure d'hydrogène possède une toxicité locale, il est un puissant irritant respiratoire. Les cinétiques de pénétration par voie pulmonaire ne sont probablement pas très différentes puisque le bromure d'hydrogène réagit très rapidement au niveau du site d'exposition.

La mortalité des rats est plus importante lorsque l'exposition à l'HBr a lieu par la bouche suite à une intubation endotrachéale, car le bromure d'hydrogène exerce alors directement son action irritante au niveau pulmonaire (Back et col., 1972).

Une étude de toxicité aiguë chez le rat et la souris est disponible pour le bromure d'hydrogène : l'étude de Back et col. (1972), qui est cotée 2. Bien que le bromure d'hydrogène apparaisse plus toxique chez la souris que chez le rat, c'est l'étude chez le rat qui a été retenue compte-tenu de l'extrême sensibilité de la souris aux irritants respiratoires.

Les résultats de l'étude de Stavert et col. (1991) ne peuvent pas être utilisés pour déterminer les SEL et SEI mais ils supportent ceux de Back et col.

Le bromure d'hydrogène ayant une toxicité locale, il n'est pas retenu de facteur de sécurité inter-espèces..

7.2 SEUILS D'EFFETS LETAUX CHEZ L'HOMME

L'étude retenue est celle de Back et col. (1972)

Le tableau en Annexe 1 donne les CL₀₁, CL₀₅ et CL₅₀ pour le rat ainsi que leurs intervalles de confiance, calculées avec le logiciel Probit Standard pour des durées d'exposition de 1, 10, 20, 30, 60, 120, 240 et 480 minutes, après extrapolation de la CL₅₀/1h vers les autres durées d'exposition, en prenant une valeur de « n » égale à 2.

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

RAT		
Temps (min)	CL₀₁ (ppm)	CL₀₅ (ppm)
1	10403	12990
10	3290	4108
20	2326	2905
30	1899	2372
60	1343	1677
120	950	1186
240	672	839
480	475	593

Compte tenu de l'état actuel des connaissances et du mode d'action (toxicité locale), les experts toxicologues ont convenu de retenir ces valeurs pour la fixation des seuils des effets létaux en cas d'émission accidentelle de bromure d'hydrogène :

TEMPS (min)	SPEL	
	mg/m³	ppm
1	34954	10403
10	11054	3290
20	7815	2326
30	6381	1899
60	4512	1343
120	3192	950
240	2258	672
480	1596	475

TEMPS (min)	SELS	
	mg/m³	ppm
1	43646	12990
10	13803	4108
20	9761	2905
30	7970	2372
60	5635	1677
120	3985	1186
240	2819	839
480	1992	593

7.3 SEUILS DES EFFETS IRREVERSIBLES

La détermination des seuils d'effets irréversibles (S.E.I.) n'a pas été possible au vu du peu de données disponibles. Il est proposé d'utiliser la méthodologie développée dans le cadre du projet de recherche européen ACUTEX pour extrapoler des seuils d'effets irréversibles à partir du tiers de la CL1%. Les effets

du bromure d'hydrogène étant considérés comme locaux, un facteur par défaut supplémentaire de 1/3 a également été retenu pour tenir compte de la variabilité intra-espèces :

$$\text{SEI} = 1/9 \text{ SEL } 1\%$$

TEMPS (min)	SEI	
	mg/m ³	ppm
1	3884	1156
10	1228	366
20	868	258
30	709	211
60	501	149
120	355	106
240	251	75
480	177	53

7.4 SEUILS DES EFFETS REVERSIBLES

Les données sont insuffisantes pour déterminer les seuils d'effets réversibles pour les autres durées d'exposition.

7.5 SEUIL DE PERCEPTION

Le bromure d'hydrogène est un gaz détectable à partir de 2 ppm (Amoore et al., 1983).

8. CONCLUSION

◆ Seuils d'effets létaux

TEMPS (min)	SPEL	
	mg/m ³	ppm
1	34954	10403
10	11054	3290
20	7815	2326
30	6381	1899
60	4512	1343
120	3192	950
240	2258	672
480	1596	475

TEMPS (min)	SELS	
	mg/m ³	ppm
1	43646	12990
10	13803	4108
20	9761	2905
30	7970	2372
60	5635	1677
120	3985	1186
240	2819	839
480	1992	593

◆ Seuils d'effets irréversibles

TEMPS (min)	SEI	
	mg/m ³	ppm
1	3884	1156
10	1228	366
20	868	258
30	709	211
60	501	149
120	355	106
240	251	75
480	177	53

◆ Seuils d'effets réversibles

Aucun seuil d'effets réversibles ne peut être proposé.

◆ **Seuil de perception**

Le bromure d'hydrogène est un gaz détectable à partir de 2 ppm (Amoore et al., 1983).

9. REFERENCES

Amoore E., Hautala E. (1983) Odor as an aid to chemical safety : Odor thresholds compared with threshold limit values and volatilities for 214 industrial chemicals in air an water dilution, *Journal o applied toxicology*, Vol 3, No 6, 272-289.

Arbetslivsinstitute (1998) Scientific basis for Swedish occupational standards XIX.

Back K.C., Thomas A.A., MacEwen J.D. (1972) Reclassification of materials listed as transportation health hazards, Aerospace Medical Research Laboratory, Report No TSA-20-72-3 NTIS Pub No PB-214-270, National Technical Information Service, VA.

Braker W., Mossman A.L. (1980) Hydrogen Bromide. In: Braker M. *Matheson Gas Data Book*. East Rutherford: Matheson, 372-376.

Brown, R.P., Delp, M.D., Linstedt, S. L, Rhomberg, L.R., Beliles, R.P. (1997) Physiological parameter values for physiologically based pharmacokinetic models. *Toxicology and Industrial Health*, 13 (4), 407-484.

Burns M.J., Linden C. (1997) Another hot tub hazard. Toxicity secondary to bromine and hydrobromic acid exposure; *Mar*;111(3):816-9.

CSDH (1955) Connecticut State Department of Health, unpublished data.

INERIS (Institut national de l'environnement industriel et des risques) (2007) Méthodologie de détermination des valeurs seuils de toxicité aiguë françaises en cas d'émission accidentelle de substances chimiques dans l'atmosphère.

INERIS (2003 a) Seuil de toxicité aiguë de l'acide chlorhydrique.

INERIS (2003 bc) Seuil de toxicité aiguë de l'acide fluorhydrique.

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.

Kraut A., Lilis R. (1988) Chemical pneumonitis due to exposure to bromide compounds, *CHEST* 94 208-210.

Merck Index (1976) 9ème édition.

Miller B.H., Navone R., Ota M. B. (1961) Irritation from residual bromides after methyl bromid fumigation; *Public Health Rep* 76 216-218.

National Research Council (1981) Hydrogen bromide and hydrogen chloride; Prudent Practices for handling hazardous chemicals in laboratories, National Academy Press, 98-99.

NIOSH pocket guide to chemical hazards, September 2005

Praxair (2002) Fiche de données de sécurité du Bromure d'hydrogène.

Quevauviller A., Sarrazin G., Vu Ngoc Huyen, Sado M. (1974) Brûlures cutanées chez le rat par les acides chlorhydrique, bromhydrique et iodhydrique ; Annales pharmaceutiques françaises, 32, n° 7-8, pp 421-425.

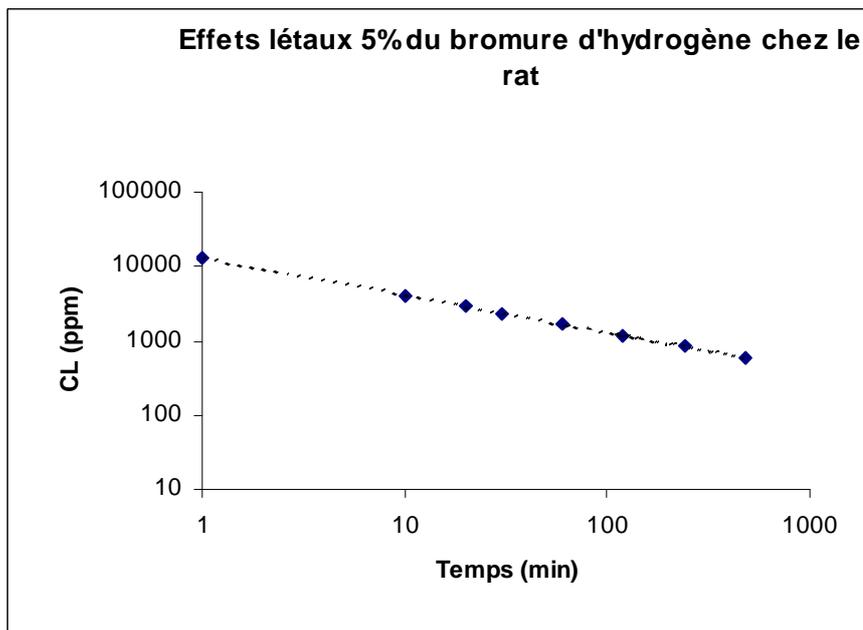
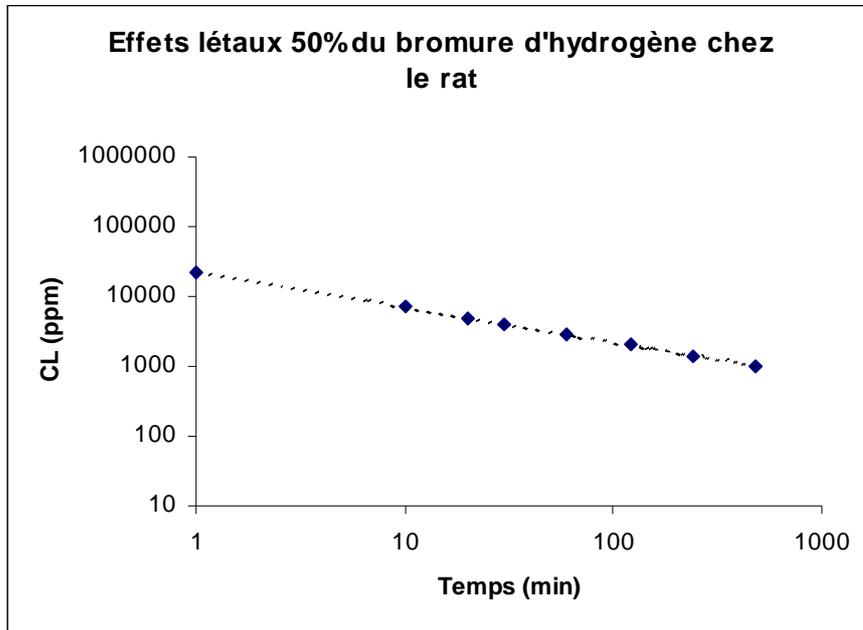
Stavert D.M., Archuleta D.C., Behr J.M., Lehnert B.E. (1991) Relative acute toxicities of hydrogen fluoride, hydrogen chloride, and hydrogen bromide in nose and pseudo-mouth-breathing rats; Fundamental and applied toxicology 16, 636-655.

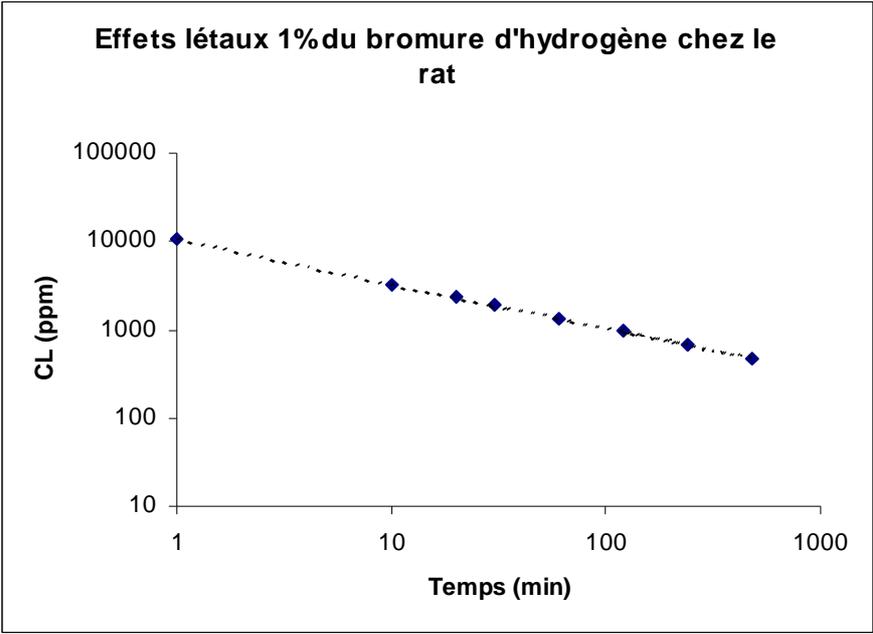
Ten Berge (1986) Concentration-time mortality response relationship of irritant and systemically acting vapours and gaz; Journal of hazardous materials, 13, 301-309.

10. LISTE DES ANNEXES

Annexe 1 : Seuils des effets létaux chez le rat déterminés par le modèle Probit standard + Loi de Haber avec « n » = 2, pour le bromure d'hydrogène, (étude de Back et col., 1972).....	27
Annexe 2 : Résultats obtenus en sortie du logiciel Probit Standard (Back et col., 1972).....	29
Annexe 3 : Critères pour la détermination de la cotation d'une étude	31

Annexe 1 : Seuils des effets létaux chez le rat déterminés par le modèle Probit standard + Loi de Haber avec « n » = 2, pour le bromure d'hydrogène, (étude de Back et col., 1972).





Annexe 2 : Résultats obtenus en sortie du logiciel Probit Standard (Back et col., 1972)

The data

Substance : Bromure d'hydrogène

Species : Rats

Study reference : Back et col., 1972

Number of groups : 6

Array of data :

C	T	n_obs	n_incid
3822	60	10	10
3711	60	10	7
3253	60	10	6
2759	60	10	4
2328	60	10	4
2205	60	10	1

Model parameter estimates

	Estimate*	95% Confidence Interval
μ	7.958	[7.15 , 8.35]
σ	0.324	[0.262 , 3.84]

* The estimate is obtained from maximum posterior vector.

Effective toxic dose equation :

$$3.086 \ln(C) - 24.562$$

Reference concentrations LC1% and their 95% confidence intervals

Exposure duration (min)	Estimate*	95% Confidence Interval
60	1343.93	[0.266 , 1580]

Reference concentrations LC5% and their 95% confidence intervals

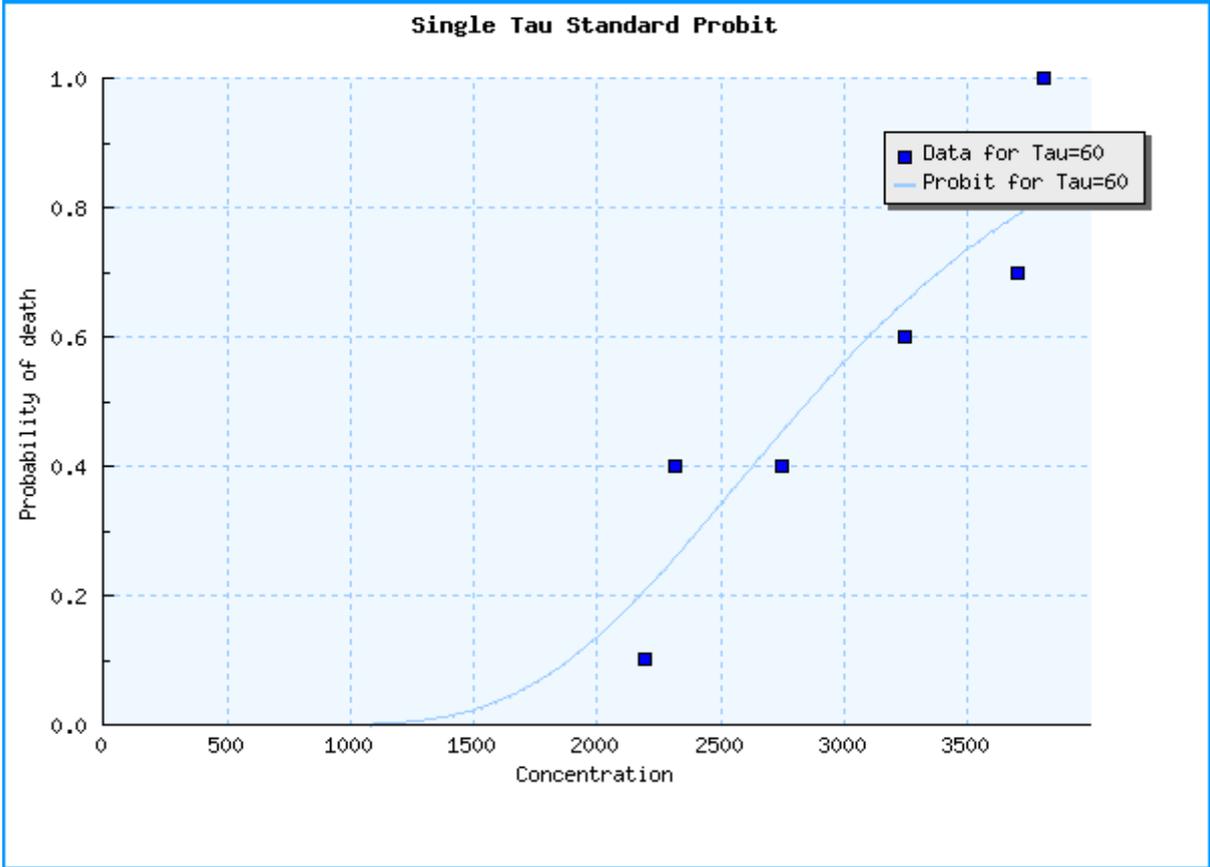
Exposure duration (min)	Estimate*	95% Confidence Interval
60	1677.58	[3.44 , 1910]

Reference concentrations LC50% and their 95% confidence intervals

Exposure duration (min)	Estimate*	95% Confidence Interval
-------------------------	-----------	-------------------------

60	2857.32	[1280 , 4240]
----	---------	-----------------

Probability of an adverse response



Annexe 3 : Critères pour la détermination de la cotation d'une étude

Adapté de Klimisch et al (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