



Seuils de Toxicité Aiguë
Monoxyde d'Azote (NO)

Rapport Final

Ministère de l'Écologie et du Développement durable
Ministère de la Santé, de la Famille et des
Personnes Handicapées

Sylvie TISSOT - Annick PICHARD

*Unité d'Expertise des Substances Chimiques (ETSC)
Direction des Risques Chroniques*

Mai 2004

Seuils de Toxicité Aiguë

Monoxyde d'Azote (NO)

Rapport Final

Ministère de l'Écologie et du Développement durable
Ministère de la Santé, de la Famille et des Personnes Handicapées

MAI 2004

PERSONNES AYANT PARTICIPE A L'ETUDE

Sylvie TISSOT - Annick PICHARD - Chantal GILLET

	Rédaction	Vérification		Approbation
NOM	Sylvie TISSOT	A. PICHARD	F. BOIS	M. NOMINE
Qualité	Toxicologue	Responsable Unité ETSC	Responsable Unité TOXI	Conseiller scientifique
Visa				

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 ministère de l'Ecologie et du Développement Durable (DPPR) et le Ministère de la Santé, de la Famille et des Personnes Handicapées (DGS) ont demandé à l'INERIS de leur proposer des “**seuils des effets létaux**” (S.E.L.), des “**seuils des effets irréversibles**” (S.E.I.), des “**seuils des effets réversibles**” et un seuil de perception pour le monoxyde d'azote.

Ceci est l'objet du présent rapport élaboré par un groupe d'experts toxicologues qui a défini les seuils suivants :

◆ **Seuils d'effets létaux**

En raison du manque de données expérimentales de létalité, les experts toxicologues n'ont pas pu retenir de seuils des effets létaux pour une exposition au monoxyde d'azote.

◆ **Seuils d'effets irréversibles**

En raison du manque de données dans la littérature, les experts toxicologues n'ont pas pu retenir de seuils des effets irréversibles pour une exposition au monoxyde d'azote.

◆ **Seuils d'effets réversibles**

En raison du manque de données dans la littérature, les experts toxicologues n'ont pas pu retenir de seuils des effets réversibles pour une exposition au monoxyde d'azote.

◆ **Seuil de perception**

Seuil olfactif : 0,3 ppm

TABLE DES MATIERES

1. INTRODUCTION	4
2. VALEURS OFFICIELLES EXISTANTES	5
3. DONNÉES DE TOXICITÉ CHEZ L'HOMME	7
3.1 Données épidémiocliniques	7
3.2 Données expérimentales chez des volontaires sains	8
4. DONNÉES DE TOXICITE CHEZ L'ANIMAL	10
4.1 Etude des effets létaux	10
4.1.1 Chez les Rongeurs : Rat, Souris et Cobayes	10
4.1.2 Chez le Lapin	11
4.1.3 Chez le Chien	11
4.1.4 Chez les Primates non humains	11
4.2 Etude des effets non létaux	11
4.2.1 Chez les Rongeurs : Rat et Souris	11
4.2.2 Chez le Lapin	12
4.2.3 Chez le chien	12
4.2.4 Chez les Primates non humains	13
5. ANALYSE DES DONNÉES DE TOXICITÉ	14
5.1 Analyse des données de mortalité	14
5.1.1 Etudes qualitatives	14
5.1.2 Analyse quantitative	14
5.2 Analyse des effets non létaux	14
6. REVUE DES RESULTATS	15
6.1 Extrapolation des données expérimentales de l'animal à l'homme	15
6.2 Seuils d'effets létaux chez l'homme	15
6.3 Seuils des effets irréversibles	15
6.4 Seuils des effets réversibles	15
6.5 Seuil de perception	15
7. CONCLUSION	16
8. REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES	17

1. INTRODUCTION

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

Les définitions des seuils de toxicité ont été actées le 20 août 2003, 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.

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**" (S.E.L.), les "**seuils des effets irréversibles**" (S.E.I.) et les "**seuils des effets réversibles**" (S.E.R.) et le "**seuil de perception**" (S.P).

le "**seuil des effets létaux**" (S.E.L) correspond à la concentration, pour une durée d'exposition donnée, au dessus de laquelle on peut observer une mortalité au sein de la population exposée.

le "**seuil des effets irréversibles**" (S.E.I) 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**" (S.E.R) 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**" (S.P) 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).*

Le ministère de l'Environnement et du Développement durable et le ministère de la Santé, de la Famille et des Personnes Handicapées ont demandé à l'INERIS de leur proposer ces seuils de toxicité aiguë pour le monoxyde d'azote.

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

Ce présent rapport a été élaboré à l'issue de plusieurs réunions du groupe d'experts toxicologues regroupant les personnes suivantes :

Mmes Dechariaux (DGS) - Pichard (INERIS) - Tissot (INERIS) - Verrheist (MEDD).

MM. Baert (CAP Rennes) - Breton (CEB) - De Rooij (SOLVAY) - Floch (RHODIA) - Lafon (INRS) - Lombard (ATOFINA) - Pierrat (UIC) - Gonnet (UFIP).

Selon les sources, les concentrations en oxyde d'azote sont exprimées dans ce rapport en ppm ou en mg/m³, et les facteurs de conversion sont les suivants :

- 1 mg/m³ = 0,8 ppm
- 1 ppm = 1,2 mg/m³

2. VALEURS OFFICIELLES EXISTANTES

En **France**, l'émission accidentelle de monoxyde d'azote a déjà fait l'objet d'un examen (Document « *Fiches techniques/Courbes de toxicité aiguë par inhalation* » diffusé par le Ministère de l'Aménagement du Territoire et de l'Environnement en 1998). Des seuils d'effets létaux et irréversibles font actuellement référence. Ils sont répertoriés dans le tableau ci-après :

Temps (min)	10	20	30	60	120
Effets létaux S.E.L. (ppm)	Courbes Rhône Poulenc / SEI (1990)				
	1 000	850	750	600	450
Effets irréversibles S.E.S. (ppm)	Courbes Rhône Poulenc / SEI (1990)				
	150	120	100	80	65
Odeur	Fiche INRS				
	0,3 ppm				

Par ailleurs, 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 le monoxyde d'azote. 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 le monoxyde d'azote, ces seuils sont :

- TEEL-0 : 25 ppm (30 mg/m³)
- TEEL-1 : 25 ppm (30 mg/m³)
- TEEL-2 : 25 ppm (30 mg/m³)
- TEEL-3 : 100 ppm (120 mg/m³)

De plus, le comité **A.E.G.Ls** (Acute Exposure Guideline Levels) a publié au Federal Register de septembre 1998 les valeurs AEGLs du monoxyde d'azote. Ces valeurs ont le statut de "proposed" AEGLs. Les définitions de ces valeurs A.E.G.Ls (en anglais) sont:

- **A.E.G.L-1** : airborne concentration of a substance at or above which it is predicted that the general population, including "susceptible" but excluding "hypersusceptible" individuals, could experience notable discomfort. Airborne concentrations below A.E.G.L-1 represent exposure levels that could produce mild odor, taste, or other sensory irritation.
- **A.E.G.L-2** : airborne concentration of a substance at or above which it is predicted that the general population, including "susceptible" but excluding "hypersusceptible" individuals, could experience irreversible or other serious, long-lasting effects or impaired ability to escape. Airborne concentrations below A.E.G.L-2 but at or above A.E.G.L-1 represent exposure levels that may cause notable discomfort.
- **A.E.G.L-3** : airborne concentration of a substance at or above which it is predicted that the general population, including "susceptible" but excluding "hypersusceptible" individuals, could experience life-threatening effects or death. Airborne concentrations below A.E.G.L-3 but at or above A.E.G.L-2 represent exposure levels that may cause irreversible or other serious, long-lasting effects or impaired ability to escape.

Les valeurs A.E.G.Ls du monoxyde d'azote sont donc les suivantes :

Durée (min)	30	60	240
A.E.G.L-1 (ppm)	80	80	80
A.E.G.L-2 (ppm)	ND	ND	ND
A.E.G.L-3 (ppm)	ND	ND	ND

ND : non déterminé par insuffisance de données

Rappel : Il existe également une valeur seuil IDLH (1987) correspondant à un niveau d'exposition maximale en milieu professionnel pour une durée de 30 minutes n'entravant pas l'évacuation des individus, ni n'induisant d'effets nocifs irréversibles. Pour le monoxyde d'azote, cette valeur est de 100 ppm.

3. DONNEES DE TOXICITE CHEZ L'HOMME

Le monoxyde d'azote est un gaz incolore, peu soluble dans l'eau, principalement utilisé pour la réalisation de mélanges étalons servant au contrôle de la pollution atmosphérique et des gaz de combustion. Il s'agit d'un composé instable qui à température ordinaire forme rapidement du dioxyde d'azote en présence d'oxygène. A température élevée, c'est un oxydant d'un grand nombre de produits (INRS, 1996).

3.1 DONNEES EPIDEMIOCLINIQUES

Le monoxyde d'azote comme les autres oxydes d'azote est un irritant des muqueuses respiratoires et en particulier du parenchyme pulmonaire. Ce gaz se caractérise par une odeur douceâtre ou piquante et est perceptible dès 0,3 ppm. La toxicité du monoxyde d'azote est difficilement dissociable de celle du dioxyde d'azote en raison de sa réactivité en présence d'oxygène (INRS, 1996). Outre ces effets respiratoires, le monoxyde d'azote présente des effets systémiques par une action toxique au niveau des plaquettes et la formation de nitrosylhémoglobine et de méthémoglobine (Troncy *et al.*, 1997).

L'intoxication suraiguë est le plus souvent fatale par développement d'un œdème pulmonaire lié à une augmentation de la perméabilité vasculaire due au stress oxydatif généré par le monoxyde d'azote (Troncy *et al.*, 1997).

L'intoxication aiguë évolue généralement en trois phases (Lauwerys, 2000):

- Une irritation plus ou moins intense des muqueuses oculaires et respiratoires avec larmoiement, toux, dyspnée et nausées possibles. Cette phase d'irritation rétrocede rapidement dès la fin de l'exposition et peut passer inaperçue;
- Une période de rémission plus ou moins asymptomatique de 6 à 24 heures;
- Le développement d'un œdème pulmonaire associé à une détresse respiratoire, de la toux, une dyspnée et de la fièvre et pouvant être déclenché par un effort très léger tel que la marche.

S'il n'est pas fatal, l'épisode aigu peut évoluer vers la guérison totale ou être suivi par l'apparition d'une bronchiolite oblitérante entraînant des séquelles fonctionnelles importantes (liées à la fibrose ou l'emphysème).

◆ Clutton-Brock (1967)

Cet auteur rapporte le cas de deux patients ayant manifesté une intoxication suite à une induction d'anesthésie au monoxyde d'azote. Les concentrations d'exposition n'ont pas été déterminées ainsi que la part relative d'une intoxication au dioxyde d'azote associée.

Le premier cas est celui d'une femme ayant manifesté une cyanose 2 minutes après le début de l'exposition. Malgré l'arrêt de l'anesthésie et la mise en place d'un traitement, elle a développé quelques heures après un œdème sévère du poumon et est décédée d'arrêt cardiaque. Le second patient, un homme, dans les mêmes conditions n'a développé que des signes de détresse respiratoires. Le traitement médical mis en place a permis une récupération complète.

◆ **Robertson et al., (1984)**

Les fonctions respiratoires de 560 salariés ont été évaluées suite à des expositions au monoxyde et au dioxyde d'azote (mesures des pics d'exposition) sur 9 sites industriels différents pendant 4 ans. Les concentrations en monoxyde d'azote mesurées ont été comprises entre 4 et 100 ppm, celles en dioxyde d'azote entre 0,1 et 14 ppm.

Bien que certains salariés aient présentés des signes cliniques tels qu'une toux persistante, une production excessive de mucus respiratoire et/ou une diminution des capacités respiratoires, aucune relation avec les expositions au monoxyde et au dioxyde d'azote n'a pu être établie même chez les individus fumeurs ou exposés à des poussières.

◆ **Benzing et al., (1997)**

Suite à un accident de voiture, un homme présentant une défaillance cardiaque droite et un syndrome de détresse respiratoire aigu a été exposé pendant 3 jours sur des périodes de 15 minutes à des concentrations de 20, 10 et 5 ppm. Ces expositions ont induits chez ce patient une augmentation très significative du débit cardiaque de manière dose-dépendante.

Après récupération complète du patient (13-15 jours après traitement au monoxyde d'azote), des conditions d'exposition similaires n'entraînent aucune modification du débit cardiaque, ni de la résistance pulmonaire.

3.2 DONNEES EXPERIMENTALES CHEZ DES VOLONTAIRES SAINS

◆ **Von Nieding et al., (1973)**

L'impact du monoxyde d'azote sur les fonctions respiratoires de 191 volontaires sains âgés de 20 à 50 ans, fumeurs ou non a été évalué. Des expositions de 15 minutes ont été réalisées à des concentrations de 15 à 40 ppm.

Seule une augmentation de la résistance des voies aériennes a été enregistrée pour des concentrations supérieures à 20 ppm à la fois chez les fumeurs et les non-fumeurs. Cette augmentation est réversible en fin d'exposition.

◆ **Kagawa (1982)**

Huit individus sains ont été exposés pendant 2 heures à 1 ppm de monoxyde d'azote. Cette exposition a été associée à des phases d'exercice léger de façon intermittente. Dans ces conditions, 50 % des volontaires ont présenté une réduction significative de la conductance des voies respiratoires. Aucun signe clinique n'a été observé.

◆ **Pepke-Zaba et al., (1991)**

Une exposition à 40 ppm de monoxyde d'azote pendant 5 minutes a été effectuée chez des volontaires sains ou présentant soit une hypertension pulmonaire, soit des troubles cardiaques.

Aucun signe clinique n'a été enregistré chez les individus quel que soit leur état de santé. La résistance vasculaire pulmonaire s'est révélée significativement réduite chez les patients avec une hypertension pulmonaire ou des troubles cardiaques. Toutefois, la résistance vasculaire systémique n'a pas été modifiée par l'exposition quelle que soit la catégorie de volontaires.

◆ **Högman *et al.*, (1993a)**

Quatre groupes de volontaires ont été exposés pendant 10 minutes à 80 ppm de monoxyde d'azote. Les quatre catégories étudiées ont été des adultes sains, des adultes présentant une hyperréactivité bronchique induite par de la métacholine, des asthmatiques et des patients avec une broncho-pneumopathie obstructive chronique. Au cours de l'exposition, aucun des volontaires n'a ressenti de gêne olfactive ou tout autre inconfort. Aucune bronchoconstriction n'a été observée. L'inhalation de monoxyde d'azote a induit une bronchodilatation chez les individus présentant une hyperréactivité bronchique et une augmentation de la conductance des voies aériennes chez les asthmatiques.

◆ **Sanna *et al.*, (1994)**

Sept volontaires sains ont été exposés à 80 ppm de monoxyde d'azote pendant 4 minutes, une semaine après avoir été sensibilisés à la métacholine. Ce protocole a permis d'évaluer l'effet du monoxyde d'azote au niveau de la résistance pulmonaire chez des individus présentant des bronchospasmes ou une bronchoconstriction.

L'exposition à 80 ppm de monoxyde d'azote a provoqué chez les volontaires une bronchodilatation rapide mais dont l'intensité a été moindre que celle mesurée chez des animaux soumis au même type de protocole expérimental.

◆ **Hayward *et al.*, (1997)**

L'impact du monoxyde d'azote sur la fonction cardiaque gauche a été évaluée chez 11 sujets sains âgés de 50 à 60 ans. Des expositions de 10 minutes ont été effectuées à la concentration de 20 ppm de monoxyde d'azote.

A cette concentration, aucune altération des fonctions cardiaques gauches n'a été mise en évidence chez des individus sains.

4. DONNEES DE TOXICITE CHEZ L'ANIMAL

4.1 ETUDE DES EFFETS LETAUX

Le détail des conditions expérimentales est donné en Annexe (cf. §9., Tableau 1). La cotation des études selon les critères de classification de Klimish est reportée à la suite de la référence bibliographique pour les études faisant l'objet d'une analyse probit (cotation "x").

4.1.1 Chez les Rongeurs : Rat, Souris et Cobayes

La plupart des études de détermination de la toxicité aiguë (DL₅₀, CL₅₀) par inhalation sont effectuées sur rongeurs. Les espèces généralement utilisées sont le rat et la souris.

Les principaux résultats recueillis sont reportés ci-après :

◆ Pflesser (1935) - cotation 2 à 3

Des souris ont été exposées en tube individuel à des concentrations de 240 à 4500 ppm de monoxyde d'azote jusqu'à 8 heures.

Pour les concentrations supérieures à 350 ppm pendant 8 heures, une mortalité de 100% a été observée alors qu'aucune mortalité n'est enregistrée pour 310 ppm (?). Les données individuelles de mortalité ne sont pas disponibles.

Cet auteur a déterminé une CL₅₀ de 320 ppm pour 8 heures chez la souris.

◆ Ivanov et Suzbaev (1979)

Ces auteurs ont déterminé la valeur de CL₅₀ suivante :

- Rat 240 minutes CL₅₀ = 854 ppm

Il n'a pas été possible de se procurer cet article.

◆ Stavert et Lehnert (1990) - cotation 1

Des rats Fischer males ont été exposés pendant 5, 15 ou 30 minutes à des concentrations de 500, 1 000 ou 1 500 ppm de monoxyde d'azote par voie oro-nasale. Pour chaque type d'exposition, la concentration de dioxyde d'azote produite par oxydation du monoxyde d'azote a été mesurée (de 4 à 17 ppm). Les animaux survivants ont été sacrifiés 24 heures après exposition.

A la concentration de 1 000 ppm pour 30 minutes, une mortalité de 55% (11/20) a été observée en fin d'exposition. Cette mortalité a été associée à la formation de méthémoglobine bien que les taux sériques n'aient pas été mesurés.

Quel que soit le couple temps - concentration considéré, à l'autopsie, aucune lésion histopathologique n'a été enregistrée.

4.1.2 Chez le Lapin

Une valeur de CL₅₀ est disponible dans la littérature (IDLH) chez le lapin d'après l'étude de Carson *et al.* (1962). Il n'a pas été possible de se procurer cet article.

Chez le lapin, une CL₅₀ de 315 ppm pour 15 minutes a été déterminée pour le monoxyde d'azote.

4.1.3 Chez le Chien

◆ Greenbaum *et al.*, (1967) - cotation 2

Cinq chiens (1 animal / temps-concentration) anesthésiés ont été exposés par voie endotrachéale à des concentrations de 5 000 ppm pendant 25 minutes et 20 000 ppm pendant 7, 20, 32, 50 minutes. Une mortalité de 100 % est observée au plus tard 16 minutes après l'exposition.

Tous les animaux ont présenté une diminution du taux artériel d'oxygène liée à une méthémoglobinémie et une diminution de la pression partielle en oxygène due au développement d'un œdème pulmonaire associé ou non à une acidose.

Une expérience parallèle avec du dioxyde d'azote montre des résultats identiques ce qui a amené les auteurs à suspecter une transformation du monoxyde en dioxyde d'azote et acide nitrique responsable de la méthémoglobinémie et de l'œdème pulmonaire.

4.1.4 Chez les Primates non humains

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

4.2 ETUDE DES EFFETS NON LETAUX

4.2.1 Chez les Rongeurs : Rat et Souris

◆ Oda *et al.*, (1980) - cotation 1

La formation de nitrosyl-hémoglobine et de méthémoglobine a été mesurée chez des souris exposées pendant 60 minutes à 40 ppm de monoxyde d'azote.

Le taux de nitrosyl-hémoglobine croît au cours des 30 premières minutes d'exposition puis apparaît constant (0,7 %). A l'arrêt de l'exposition, une diminution rapide de ce toxique dans la circulation est enregistrée. Concernant la méthémoglobine, la cinétique de formation est identique avec une augmentation de 5% du taux sérique.

Des expositions de 20 à 80 ppm de monoxyde d'azote permettent de constater une formation dose-dépendante linéaire de la nitrosyl-hémoglobine et exponentielle de la méthémoglobine (augmentation de 10 % pour 80 ppm).

◆ Groll-Knapp *et al.*, (1988) - cotation 2

Des rats males ont été exposés pendant 180 minutes à des concentrations de 10 et 50 ppm de monoxyde d'azote afin d'en évaluer l'impact sur le système nerveux central. Les tests de comportement et les mesures d'électro-encéphalogramme ont été effectués au cours de l'intoxication.

A la concentration de 50 ppm, les animaux ont présenté une diminution significative de leur activité motrice et de leur réponses au test de stimulation électrique des membres.

A 10 et 50 ppm, une augmentation des temps de latence des potentiels évoqués auditifs a été enregistrée. De plus, les rats ont présenté une méthémoglobinémie significative.

D'après les auteurs, les effets sur le système nerveux central d'une exposition au monoxyde d'azote seraient dus à une mauvaise oxygénation cérébrale liée à la formation de méthémoglobine et une diminution du transport sanguin de l'oxygène.

◆ Dupuy *et al.*, (1992) - cotation 1

Les effets du monoxyde d'azote sur les fonctions respiratoires ont été évalués chez des cobayes anesthésiés, ventilés mécaniquement, et exposés à 300 ppm pendant 6 minutes. A cette concentration, le monoxyde d'azote induit une diminution de la résistance des voies aériennes.

Un autre groupe de cobayes a été exposé pendant 10 minutes à des concentrations de 5 à 300 ppm suite à une perfusion de métacholine visant à augmenter la résistance des voies aériennes. Pour ce schéma d'exposition, le monoxyde d'azote induit une diminution dose-dépendante, réversible de cette résistance ainsi qu'une augmentation de la compliance pulmonaire. Une concentration de 15 ppm est nécessaire pour réduire de 50 % une bronchoconstriction induite.

4.2.2 Chez le Lapin

◆ Högman *et al.*, (1993b, 1994) - cotation 1

L'impact de l'inhalation de monoxyde d'azote sur l'hyperréactivité bronchique a été étudié chez des lapins. Les animaux ont été exposés à des concentrations croissantes de métacholine (nébulisation) en association ou non avec une exposition à 80 ppm de monoxyde d'azote. La résistance des voies aériennes ont été mesurées 5 minutes après. L'inhalation de monoxyde n'a pas provoqué d'augmentation de la résistance des voies aériennes induite par la métacholine.

D'autres lapins ont été exposés à 30 et 300 ppm de monoxyde d'azote sur une période de 15 minutes.

Cette exposition a induit respectivement une augmentation significative du temps de saignement de 46 et 72 %. Aucune modification de l'hématocrite, de la viscosité plasmatique, de l'agrégation érythrocytaire ou de leur déformabilité n'a été enregistrée.

4.2.3 Chez le chien

◆ Hopkins *et al.*, (1997) - cotation 1

Les effets respiratoires d'une exposition à 80 ppm de monoxyde d'azote ont été évalués chez des chiens anesthésiés et ventilés par intubation endotrachéale présentant soit une fonction pulmonaire normale, soit une obstruction complète d'un des deux lobes pulmonaires (shunt intrapulmonaire).

Dans les deux cas, l'exposition au monoxyde d'azote provoque une diminution significative de la pression artérielle pulmonaire et de la résistance vasculaire pulmonaire sans modifications cardiaques. Lorsque la fonction pulmonaire est normale, l'inhalation de monoxyde d'azote ne

modifie pas la pression partielle en oxygène. En cas d'obstruction lobulaire complète, une diminution du shunt intra-pulmonaire est observé.

Les auteurs concluent que l'inhalation de 80 ppm de monoxyde d'azote induit une augmentation des échanges gazeux dans les territoires pulmonaires par un accroissement de la perfusion artérielle de ceux-ci.

4.2.4 Chez les Primates non humains

Il n'existe pas de données d'effets non létaux publiées dans les bases de données bibliographiques et/ou toxicologiques (OMS, IARC, US EPA,...).

5. ANALYSE DES DONNEES DE TOXICITE

5.1 ANALYSE DES DONNEES DE MORTALITE

5.1.1 Etudes qualitatives

Deux études de mortalité sont disponibles pour le monoxyde d'azote :

- L'étude de Stavert et Lehnert (1990) chez le rat pour laquelle une seule donnée de mortalité est fournie (55 % pour 30 minutes à 1 000 ppm);
- L'étude de Greenbaum *et al.*, (1967) chez le chien pour laquelle les couples temps-concentration testés induisent une mortalité de 100 %.

Les résultats de ces deux études ne sont pas suffisant pour réaliser une analyse probit et déterminer des seuils d'effets létaux pour le monoxyde d'azote.

5.1.2 Analyse quantitative

Compte tenu du manque des données expérimentales concernant les effets létaux induits par le monoxyde d'azote, aucune analyse quantitative n'a pu être réalisée.

5.2 ANALYSE DES EFFETS NON LETAUX

D'après les différentes études analysées, le groupe d'experts a retenu les études et les effets critiques suivants pour la détermination du seuil d'effets non létaux :

Espèce	Concentration (ppm)	Temps (min)	Effets	Référence
Lapin	30	15	Augmentation du temps de saignement dose-dépendant	Högman (1994)
	300			
Cobaye	300	6	Diminution de la résistance des voies aériennes	Dupuy (1992)
Rat	50	180	Altération de la motricité et des réponses au test de stimulation électrique	Groll-Knapp (1988)
Souris	40-80	60	Méthémoglobinémie significative	Oda (1980)
Homme	20	15	Augmentation de la résistance des voies aériennes	Von Nieding (1973)
	80	10	Absence de signes cliniques	Hogman (1993a)

6. REVUE DES RESULTATS

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

Les données disponibles chez l'homme et l'animal permettent de constater que les mécanismes d'action toxique de cette substance sont identiques et que les cinétiques de pénétration par voie pulmonaire ne diffèrent pas significativement. Ceci permet donc d'extrapoler aisément les données animales à l'homme.

De plus, il est intéressant de souligner que le monoxyde d'azote est un irritant des voies aériennes ainsi qu'un toxique systémique par transformation de l'hémoglobine en méthémoglobine.

6.2 SEUILS D'EFFETS LETAUX CHEZ L'HOMME

L'analyse des données de la littérature montre que le monoxyde d'azote a été utilisé en tant qu'anesthésique et semble donc peu toxique. La mortalité accidentelle observée chez l'homme au cours d'anesthésie semble avoir été liée à l'oxydation du monoxyde en dioxyde d'azote et donc une létalité induite par le dioxyde et non le monoxyde d'azote.

De plus, il apparaît un manque de données de létalité chez l'animal permettant une analyse probit et la détermination de seuils d'effets létaux.

Ainsi, les experts toxicologues n'ont pas pu retenir de seuils des effets létaux pour une exposition au monoxyde d'azote.

6.3 SEUILS DES EFFETS IRREVERSIBLES

L'analyse des données disponibles dans la littérature n'a permis de retenir de seuils des effets irréversibles pour une exposition au monoxyde d'azote.

6.4 SEUILS DES EFFETS REVERSIBLES

Concernant les effets réversibles, l'analyse des données disponibles dans la littérature par les experts toxicologues du groupe de consensus permet de mettre en évidence des données chez l'homme de bonne qualité pour la fixation des seuils. Les travaux de Von Nieding (1973) indiquent chez des volontaires sains exposés à 20 ppm de monoxyde d'azote pendant 15 minutes une modification de la résistance des voies aériennes réversible en fin d'exposition. Toutefois, l'étude de Hogman *et al.*, (1993) ne montre aucune modification de cette résistance chez des individus sains pour une exposition de 10 minutes à 80 ppm de monoxyde d'azote.

Ainsi, les experts toxicologues n'ont pas pu retenir d'effet critique pour la détermination des seuils des effets réversibles sur la base des données disponibles dans la littérature et n'ont pas convenu de seuils d'effets réversibles en cas d'exposition accidentelle au monoxyde d'azote.

6.5 SEUIL DE PERCEPTION

Pour le monoxyde d'azote, le seuil de perception retenu correspond au seuil olfactif soit 0,3 ppm, quel que soit le temps d'exposition.

7. CONCLUSION

◆ Seuils d'effets létaux

En raison du manque de données expérimentales de létalité, les experts toxicologues n'ont pas pu retenir de seuils des effets létaux pour une exposition au monoxyde d'azote.

◆ Seuils d'effets irréversibles

En raison du manque de données dans la littérature, les experts toxicologues n'ont pas pu retenir de seuils des effets irréversibles pour une exposition au monoxyde d'azote.

◆ Seuils d'effets réversibles

En raison du manque de données dans la littérature, les experts toxicologues n'ont pas pu retenir de seuils des effets réversibles pour une exposition au monoxyde d'azote.

◆ Seuil de perception

Seuil olfactif : 0,3 ppm

8. REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

- Benzing A., Mols G., Beyer U. and Geiger K.** (1997) - Large increase in cardiac output in a patient with ARDS and acute right heart failure during inhalation of nitric oxide. *Acta Anaesthesiol Scand*, **41**, 5, 643-646.
- Clutton-Brock J.** (1967) - Two cases of poisoning by contamination of nitrous oxide with higher oxides of nitrogen during anaesthesia. *Br J Anaesth*, **39**, 5, 388-392.
- Dupuy P.M., Shore S.A., Drazen J.M., Frostell C., Hill W.A. and Zapol W.M.** (1992) - Bronchodilator action of inhaled nitric oxide in guinea pigs. *J Clin Invest*, **90**, 2, 421-428.
- Grasemann H., Ioannidis I., de Groot H. and Ratjen F.** (1997) - Metabolites of nitric oxide in the lower respiratory tract of children. *Eur J Pediatr*, **156**, 7, 575-578.
- Greenbaum R., Bay J., Hargreaves M.D., Kain M.L., Kelman G.R., Nunn J.F., Prys-Roberts C. and Siebold K.** (1967) - Effects of higher oxides of nitrogen on the anaesthetized dog. *Br J Anaesth*, **39**, 5, 393-404.
- Groll-Knapp E., Haider M., Kienzl K., Handler A. and Trimmel M.** (1988) - Changes in discrimination learning and brain activity (ERP's) due to combined exposure to NO and CO in rats. *Toxicology*, **49**, 2-3, 441-447.
- Hayward C.S., Kalnins W.V., Rogers P., Feneley M.P., MacDonald P.S. and Kelly R.P.** (1997) - Effect of inhaled nitric oxide on normal human left ventricular function. *J Am Coll Cardiol*, **30**, 1, 49-56.
- Hogman M., Frostell C., Arnberg H. and Hedenstierna G.** (1993b) - Inhalation of nitric oxide modulates methacholine-induced bronchoconstriction in the rabbit. *Eur Respir J*, **6**, 2, 177-180.
- Hogman M., Frostell C., Arnberg H., Sandhagen B. and Hedenstierna G.** (1994) - Prolonged bleeding time during nitric oxide inhalation in the rabbit. *Acta Physiol Scand*, **151**, 1, 125-129.
- Hogman M., Frostell C.G., Hedenstrom H. and Hedenstierna G.** (1993a) - Inhalation of nitric oxide modulates adult human bronchial tone. *Am Rev Respir Dis*, **148**, 6 Pt 1, 1474-1478.
- Hopkins S.R., Johnson E.C., Richardson R.S., Wagner H., De Rosa M. and Wagner P.D.** (1997) - Effects of inhaled nitric oxide on gas exchange in lungs with shunt or poorly ventilated areas. *Am J Respir Crit Care Med*, **156**, 2 Pt 1, 484-491.
- INRS** (1996) - Fiche toxicologique n°133 - Monoxyde d'azote, Peroxyde d'azote. Institut National de Recherche et de Sécurité. http://www.inrs.fr/index_fla.html.
- Kagawa J.** (1982) - Respiratory effect of 2-hr exposure to 1.0 ppm nitric oxide in normal subjects. *Environ Res*, **27**, 2, 485-490.
- Lauwerys R.R.** (2000) - Gaz et vapeurs irritants et asphyxiants - oxydes d'azote. Toxicologie industrielle et intoxications professionnelles. Paris, MASSON, pp. 551-555, 4nd Ed.
- Oda H., Nogami H. and Nakajima T.** (1980) - Reaction of hemoglobin with nitric oxide and nitrogen dioxide in mice. *J Toxicol Environ Health*, **6**, 3, 673-678.
- Pepke Zaba J., Higenbottam T.W., Dinh Xuan A.T., Stone D. and Wallwork J.** (1991) - Inhaled nitric oxide as a cause of selective pulmonary vasodilatation in pulmonary hypertension. *Lancet*, **338**, 8776, 1173-1174.

Pflessner G. (1935) - Die bedeutung des Stickstoffmonoxyds bei der vergiftung durch nitrose gase. *Naunyn-Schmiedebergs Arch Exp Pathol Pharmacol*, **179**, 545-557.

Robertson A., Dodgson J., Collings P. and Seaton A. (1984) - Exposure to oxides of nitrogen: respiratory symptoms and lung function in British coalminers. *Br J Ind Med*, **41**, 2, 214-219.

Sanna A., Kurtansky A., Veriter C. and Stanescu D. (1994) - Bronchodilator effect of inhaled nitric oxide in healthy men. *Am J Respir Crit Care Med*, **150**, 6 Pt 1, 1702-1704.

Stavert D.M. and Lehnert B.E. (1990) - Nitric oxide and nitrogen dioxide as inducers of acute pulmonary injury when inhaled at relatively high concentrations for brief periods. *Inhal Toxicol*, **2**, 53-67.

Troncy E., Francoeur M. and Blaise G. (1997) - Inhaled nitric oxide: clinical applications, indications, and toxicology. *Can J Anaesth*, **44**, 9, 973-988.

von Nieding G., Wagner H.M. and Krekeler H. (1973) Investigation of the acute effects of nitrogen monoxide on lung function in man. In: *3rd International Clean Air Congress*, Duesseldorf, Germany, Eds Verein Deutscher Ingenieure, A14-A16.