

RAPPORT D'ÉTUDE
N° DRC-09-101897-15719A

Juin 2010

**ANDRA – TACHE 3 OPTION
SEUILS DE TOXICITE AIGUË
MERCURE
Hg**

**Version Finale
Juin 2010**

Seuils de Toxicité aiguë

Mercure

INERIS

Direction des Risques Chroniques

Pôle VIVA « Dangers et Impact sur le Vivant »

Unité ETSC « Expertise et Evaluations en Toxicologie »

Client: ANDRA

Liste des personnes ayant participé à l'étude : Jean-Martin VINCENT, Sylvie
TISSOT

PREAMBULE

Le présent rapport a été établi sur la base des informations fournies à l'INERIS, des données (scientifiques ou techniques) disponibles et objectives et de la réglementation en vigueur.

La responsabilité de l'INERIS ne pourra être engagée si les informations qui lui ont été communiquées sont incomplètes ou erronées.

Les avis, recommandations, préconisations ou équivalent qui seraient portés par l'INERIS dans le cadre des prestations qui lui sont confiées, peuvent aider à la prise de décision. Etant donné la mission qui incombe à l'INERIS de par son décret de création, l'INERIS n'intervient pas dans la prise de décision proprement dite. La responsabilité de l'INERIS ne peut donc se substituer à celle du décideur.

Le destinataire utilisera les résultats inclus dans le présent rapport intégralement ou sinon de manière objective. Son utilisation sous forme d'extraits ou de notes de synthèse sera faite sous la seule et entière responsabilité du destinataire. Il en est de même pour toute modification qui y serait apportée.

L'INERIS dégage toute responsabilité pour chaque utilisation du rapport en dehors de la destination de la prestation.

	Rédaction	Vérification	Approbation
NOM	VINCENT Jean-Martin	TISSOT Sylvie	THYBAUD Eric
Qualité	Ingénieur à l'Unité « Expertise et Evaluations en Toxicologie »	Responsable de l'Unité « Expertise et Evaluations en Toxicologie »	Responsable du pôle « Dangers et Impact sur le Vivant »
Visa			

TABLE DES MATIÈRES

1. RESUME.....	4
2. INTRODUCTION	7
3. VALEURS OFFICIELLES EXISTANTES	11
4. DONNEES DE TOXICITE CHEZ L'HOMME	13
4.1 Données épidémiocliniques	13
4.2 Données expérimentales chez les Volontaires Sains.....	15
5. DONNEES DE TOXICITE CHEZ L'ANIMAL	16
5.1 Etude des effets létaux.....	16
5.2 Etude des effets non létaux.....	18
6. ANALYSE DES DONNEES DE TOXICITE	20
6.1 Analyse des données de mortalité	20
6.2 Analyse des effets non létaux	20
7. REVUE DES RESULTATS.....	21
7.1 Extrapolation des données expérimentales de l'animal à l'homme	21
7.2 Seuils d'effets létaux chez l'homme.....	21
7.3 Seuils des effets irréversibles.....	21
7.4 Seuils des effets réversibles.....	21
7.5 Seuil de perception.....	21
8. CONCLUSION	22
9. REFERENCES	23
10. LISTE DES ANNEXES	25

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, l'ANDRA a demandé à l'INERIS de lui proposer des **seuils des effets létaux significatifs** (SELS), des **"seuils des premiers effets létaux"** (SPEL), des **"seuils des effets irréversibles"** (SEI), des **"seuils des effets réversibles"** (SER) et un **"seuil de perception"** (SP) pour le mercure élémentaire.

Ceci est l'objet du présent rapport élaboré par un groupe d'experts toxicologues, nommés par le ministère en charge de l'environnement, qui, compte tenu des connaissances, a défini les seuils suivants :

◆ **Seuils d'effets létaux significatifs**

Aucun seuil des effets létaux significatifs n'a été déterminé.

◆ **Seuils des premiers effets létaux**

Aucun seuil des premiers effets létaux n'a été déterminé.

◆ **Seuils d'effets irréversibles**

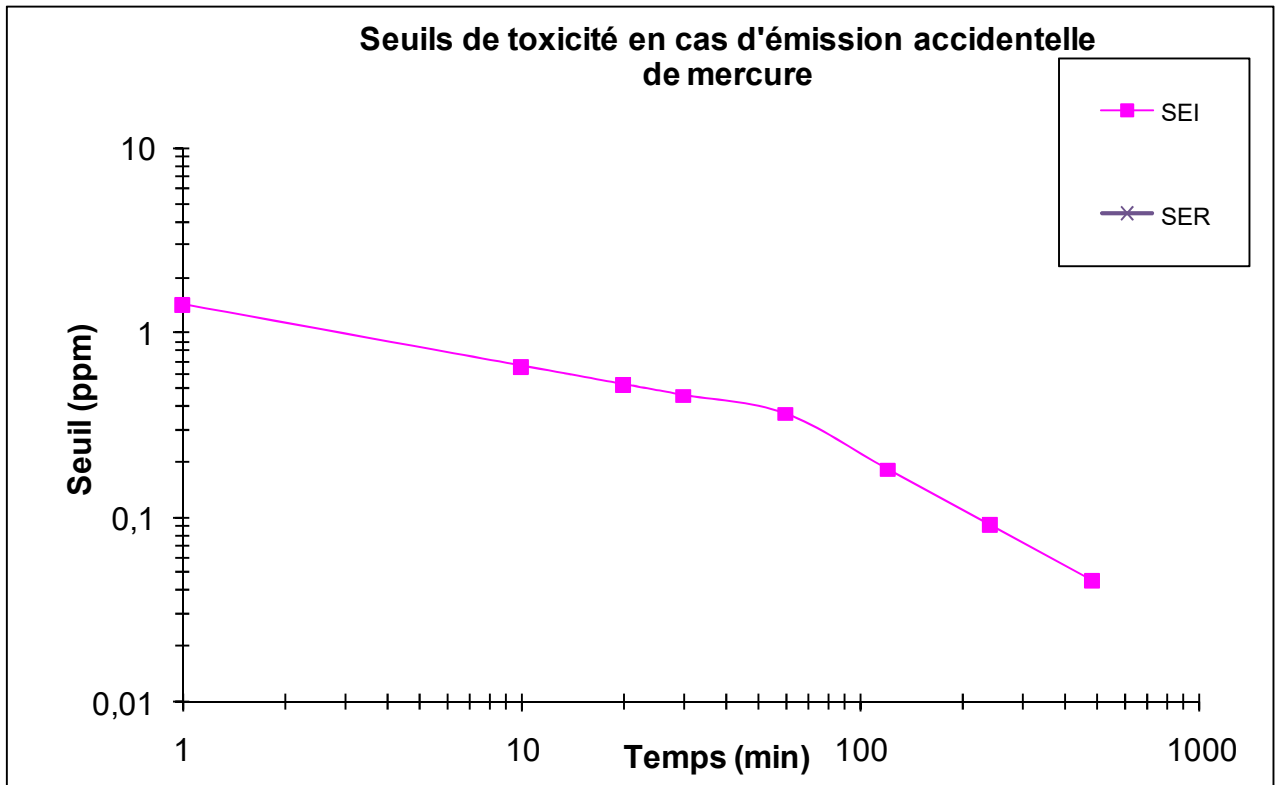
TEMPS (min)	SEI	
	mg/m ³	ppm
1	11,59	1,41
10	5,38	0,66
20	4,27	0,52
30	3,73	0,45
60	2,96	0,36
120	1,48	0,18
240	0,74	0,09
480	0,37	0,05

◆ **Seuils d'effets réversibles**

Aucun seuil des effets réversibles n'a été déterminé

◆ **Seuil de perception**

Aucun seuil de perception n'a été déterminé.



Graphe récapitulatif des seuils de toxicité aiguë

2. GLOSSAIRE

ATP	: Adaptation au Progrès Technique
CLP	: Règlement « Classification, Labelling and Packaging »
IDLH	: Immediately Dangerous to Life or Health
NOAEC	: No Observed Adverse Effect Concentration
POD	: Point of Departure

3. 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, du Développement et de l'Aménagement Durables et du Ministère de la Santé, de la Famille et des Personnes Handicapées, de l'INERIS, de l'INRS, de l'IRSN, de Centres Hospitalo-Universitaires et de l'Industrie et sont reprises dans la méthodologie révisée de décembre 2007.

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), 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 dans l'air, pour une durée d'exposition donnée, au dessus de laquelle des effets irréversibles pourraient apparaître au sein de la population exposée.
- ✓ le « **seuil des effets réversibles** » (SER) correspond à la concentration dans l'air, pour une durée d'exposition donnée, au dessus de laquelle la population exposée pourraient présenter des effets réversibles.
- ✓ le « **seuil de perception** » (SP) correspond à la concentration dans l'air entraînant la détection sensorielle de la substance chimique par la population exposée.

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

L'ANDRA a demandé à l'INERIS de lui proposer ces seuils de toxicité aiguë pour le mercure élémentaire.

Les seuils sont élaborés par un groupe d'experts toxicologues nommés par le ministère en charge de l'environnement en suivant la "Méthodologie de détermination des seuils des effets létaux, des effets irréversibles, des effets réversibles et de perception lors d'émission accidentelle d'une substance chimique dans l'atmosphère qui a été adoptée le

20 novembre 2003, révisé en décembre 2007 et consultable sur le site Internet de l'INERIS (www.ineris.fr).

Les principales caractéristiques physico-chimiques du mercure sont rassemblées dans le tableau ci-dessous :

Paramètre	Valeur/description	Référence
Nom chimique	Mercure	
Numéro CAS	7439-97-6	
Numéro EINECS	231-106-7	
Formule chimique	Hg	
Etat physique (température ambiante)	Liquide	
Poids moléculaire	200,59	CSST, 2000
Tension de vapeur	0,00016 kPa (20°C)	CSST, 2000
Concentration de vapeur saturante à 20°C	0,0132 g.m ⁻³ 1,6 ppm	Voir formule ¹
Densité vapeur (air=1)	6,93	CSST, 2000
Solubilité (eau)	Négligeable	CSST, 2000
Température d'ébullition	356,72	CSST, 2000
Température de fusion	-38,87	CSST, 2000
Limite d'explosivité	Sans objet	
Conversion	1 ppm = 8,20 mg.m ⁻³ 1 mg.m ⁻³ = 0,122 ppm	TSD AEGL, 2006

¹Calcul de la concentration de vapeur saturante à 20°C:

$$C_{\text{vapeur saturante}} (\text{g.m}^{-3}) = (P * MM) / (R * T)$$

avec P (pression de vapeur) = 0,16 Pa

MM (masse molaire) = 200,59 g.mol⁻¹

R (constante des gaz parfaits) = 8,314 J. mol⁻¹.K⁻¹

T (température) = 293,15 K

Le mercure est le seul métal liquide à température ambiante. Malgré la faible valeur de pression de vapeur saturante, le mercure peut s'évaporer en formant des vapeurs incolores et inodores. Il est utilisé dans de nombreux procédés industriels comme constituant des piles, des tubes fluorescents et des lampes à économie d'énergie (CFL), présents en zone nucléaire, et de fait peut être associé aux déchets radioactifs. Il est utilisé également dans l'industrie chimique comme cathode liquide dans les cellules d'électrolyse. Enfin, il est utilisé également dans la fabrication d'amalgames métalliques.

4. VALEURS OFFICIELLES EXISTANTES

Aux **Etats-Unis**, l'**A.I.H.A.** (American Industrial Hygienist Association) publie des valeurs **ERPG** (Emergency Response Planning Guidelines) en cas d'émission de substances toxiques pour une exposition d'une heure.

L'**A.I.H.A.** définit trois seuils d'effets correspondant à trois niveaux : ERPG-1, ERPG-2, ERPG-3. Les définitions (en anglais) sont les suivantes :

- ✓ The **ERPG-1** is the maximum airborne concentration below which it is believed nearly all individuals could be exposed for up to 1 hour without experiencing other than mild transient adverse health effects or perceiving a clearly defined objectionable odor.
- ✓ The **ERPG-2** is the maximum airborne concentration below which it is believed nearly all individuals could be exposed for up to 1 hour without experiencing or developing irreversible or other serious health effects or symptoms that could impair their abilities to take protective actions.
- ✓ The **ERPG-3** is the maximum airborne concentration below which it is believed nearly all individuals could be exposed for up to 1 hour without experiencing or developing life-threatening health effects.

Pour le mercure, les valeurs des ERPG (2009) sont :

- ✓ **ERPG-1** : Non Applicable (N/A)
- ✓ **ERPG-2** : 0,25 ppm
- ✓ **ERPG-3** : 0,5 ppm

De plus, le comité **AEGL** (Acute Exposure Guideline Levels) a publié au Federal Register de 11/2009 les valeurs AEGL du mercure. Ces valeurs ont le statut de "proposed" AEGL. Les définitions de ces valeurs AEGL (en français - traduction par le comité AEGL) sont :

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

Les valeurs AEGL pour le mercure sont les suivantes :

Durée (min)	10	30	60	240	480
AEGL-1 (ppm)	NR	NR	NR	NR	NR
AEGL-2 (ppm)	0,38	0,26	0,21	0,08	0,04
AEGL-3 (ppm)	2	1,3	1,1	0,27	0,27

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 mercure, cette valeur était initialement de 28 mg.m⁻³ (3,4 ppm) mais a été révisée à 10 mg.m⁻³ (1,2 ppm) en 1995. Cette révision se base sur la prise en compte des résultats d'une étude chez le lapin par inhalation (Ashe *et al.*, 1953).

Enfin, il existe également d'autres types de valeurs internationales : le National Research Council (NRC, 1984), a proposé une valeur EEGL, qui est de 0,2 mg.m⁻³ pour 24h d'exposition ; cette valeur a été établie à partir de l'étude de Milne *et al.*, 1970, où 4 travailleurs sont devenus malades après une exposition comprise entre environ 1,1 et 4,0 mg.m⁻³ pendant 2,5 à 5 heures. Aucune valeur EEGL court terme (1h) n'a été établie.

Enfin une valeur SMAC (Spacecraft Maximum Allowable Concentration) de 0,01 ppm (0,08 mg.m⁻³) est proposée (NRC, 1996) dans le cadre des valeurs seuils accidentelles utilisées par les spationautes (milieu confiné).

Classement du mercure (tableaux 3.1 et 3.2 de l'annexe III du règlement CLP)

Repr. 1B

Acute Tox. 2

STOT RE 1

Aquatic Acute 1

Aquatic Chronic 1

Classement du mercure (annexe I de la directive 67/548/CEE 31^{ème} ATP)

Repr Cat 2, T+, N

R61 : risque pendant la grossesse d'effets néfastes pour l'enfant.

R26: très toxique par inhalation.

R48/23: toxique: risque d'effets graves pour la sante en cas d'exposition prolongée par inhalation.

R50-53: Très toxique pour les organismes aquatiques, peut entrainer des effets néfastes a long terme pour l'environnement aquatique.

5. DONNEES DE TOXICITE CHEZ L'HOMME

5.1 DONNEES EPIDEMIOCLINIQUES

✓ **Asano et al., 2000**

Les auteurs rapportent le cas de 3 hommes exposés accidentellement en 1993 à de fortes concentrations de vapeurs de mercure (lors d'une opération de coupe de tuyau dans une industrie d'extraction de zinc à partir de minerai) pendant 2 à 3 heures. Les individus se sont plaints de maux de tête et présentaient une toux sévère avec dyspnée ; ils présentaient également des nausées et des vomissements. La radiographie de la poitrine a révélé des infiltrations granulaires diffuses bilatérales. Les décès sont survenus 12, 17 et 19 jours après exposition suite à une insuffisance pulmonaire et rénale (malgré la corticothérapie, les antibiotiques et les anticoagulants). L'histologie pulmonaire a montré une diminution des espaces alvéolaires, remplacés par de la fibrose. Des granules de mercure ont été retrouvés de manière diffuse dans tous les tissus pulmonaires. Les reins présentaient à l'autopsie une nécrose diffuse bilatérale du tubule proximal. Le cerveau présentait un œdème. L'architecture neuronale des cortex cérébraux était préservée, mais il a été observé une diminution des cellules de Purkinje et des cellules granulaires du cervelet. Des granules de mercure ont été retrouvés au niveau cérébral mais aussi hépatique, notamment au niveau des cellules de Küpffer des sinusoides. Les concentrations en mercure dans les tissus sont de 3 à 20 fois supérieures à la normale.

Le tableau suivant résume les concentrations en mercure (en µg/g) de divers tissus chez les individus décédés.

	Jour 12	Jour 17	Jour 19
Cervelet	1,4	0,8	1,2
Poumon	3,3	2,1	0,8
Foie	4,5	4,0	2,8
Rein	25,8	64,9	60,0

✓ **Lilis et al., 1985**

Les auteurs rapportent le cas d'un homme de 31 ans se plaignant d'une respiration difficile, de vertiges, d'une faiblesse et de vomissements. L'individu travaillait dans une mine d'or en Guyane. Il a été exposé à des vapeurs de mercure pendant approximativement 2 h à 4 h durant lesquelles il a présenté des étourdissements et des troubles respiratoires puis des douleurs au niveau de la poitrine, une toux sèche, et une extrême faiblesse. Les concentrations d'exposition ne sont pas connues.

✓ **Rowens et al., 1991**

Les auteurs rapportent 4 cas d'intoxication aiguë aux vapeurs de mercure métallique. Un homme de 41 ans a été exposé à des vapeurs de mercure provenant d'un amalgame d'argent et de mercure. L'individu a été exposé après avoir chauffé l'amalgame, dans sa maison, où étaient également présents 3 autres personnes de sa famille ainsi que deux chiens. Les 4 sujets (ainsi que les deux chiens) sont morts (approximativement entre 10 et 20 jours après exposition, malgré l'hospitalisation) par

insuffisance respiratoire, malgré un traitement par du dimercaprol (agent chélateur). Les examens histologiques ont révélé des lésions pulmonaires sévères (fibrose, hyperplasie des pneumocytes, hémorragies alvéolaires, emphysème et œdème). L'histologie rénale a révélé des nécroses du tubule proximal (les tubules distaux et les glomérules étant intacts). Malgré les fortes concentrations plasmatiques, aucun signe clinique extrapulmonaire n'a été observé.

✓ **Levin et al., 1988**

Les auteurs rapportent 4 cas d'exposition aiguë par inhalation, survenus au cours de purification de minerai aurifère. Les symptômes sont de gravité variable, d'une respiration difficile et de la toux, jusqu'à une sévère hypoxie nécessitant des soins intensifs. Trois des 4 exposés ont été traités par penicillamine. Le suivi à long terme d'un des patients indique une morbidité résiduelle, avec une réduction continue de la capacité pulmonaire. Ceci suggère une détérioration de la fonction pulmonaire malgré la mise en place rapide d'une chimiothérapie adaptée.

✓ **Solis et al., 2000**

Les auteurs rapportent 8 cas d'intoxication aiguë (au sein d'une même famille) par des vapeurs de mercure, issues d'un processus d'extraction d'or. Pour 3 individus, il a été nécessaire de procéder à une ventilation artificielle. Malgré les soins intensifs, deux patients (13 mois et 38 ans) sont décédés suite à l'exposition et ce à cause de la toxicité pulmonaire irréversible. L'autopsie du patient de 13 mois a révélé une sévère pneumonie chimique ainsi que des infiltrations cellulaires pulmonaires. L'autopsie du patient de 38 ans a révélé une congestion et un rétrécissement des septa alvéolaires associés à une dénudation de l'épithélium. Les concentrations mesurées au niveau de la zone d'exposition étaient de 0,193 mg.m⁻³. Le patient de 58 ans a présenté une toux non productive. Malgré le taux de mercure urinaire élevé, le patient a refusé toute chimiothérapie. Un suivi *a posteriori* a montré qu'il avait souffert de troubles de la mémoire, de confusion, d'insomnie (signes de mercurialisme). Les enfants âgés de 3, 7, 10 et 14 ans ont présenté une toux sèche, des maux de gorge et des maux de tête. Le suivi clinique a montré la disparition totale des symptômes, excluant une intoxication chronique.

✓ **Ho et al., 2003**

Les auteurs rapportent le cas d'une intoxication par des vapeurs de mercure issues du chauffage de cinabre (sulfure de mercure, utilisé dans le traitement d'une ulcération au niveau du pied). L'homme de 87 ans a développé une altération profonde de la fonction pulmonaire (dyspnée progressive et insuffisance respiratoire) nécessitant une ventilation mécanique. Malgré le traitement chimique par agents chélateurs (acide 2,3-dimercapto-1-propanesulfonique et penicillamine, et méthylprednisolone), le patient est décédé suite à une profonde hypoxie.

✓ **Jaeger et al., 1979**

Les auteurs décrivent 3 cas d'intoxication aux vapeurs de mercure, provenant de la casse d'un thermomètre médical. Trois heures après l'exposition, les symptômes observés étaient des frissons, des vomissements, des diarrhées et une douleur au niveau de la poitrine. Les deux patients de 67 et 77 ans ont présenté un sévère œdème pulmonaire, puis des troubles nerveux, incluant tremblements et coma.

L'œdème pulmonaire a été suivi de l'apparition d'une fibrose pulmonaire interstitielle conduisant au décès respectivement 6 et 16 jours après l'exposition. Le troisième patient de 38 ans a présenté des éruptions cutanées, un érythème et des pustules cutanées.

5.2 DONNEES EXPERIMENTALES CHEZ LES VOLONTAIRES SAINS

- **Sandborgh-Englund *et al.*, 1998**

- ✓ **Nombre de volontaires** : 9 (2 hommes et 7 femmes)
- ✓ **Conditions expérimentales**: Les volontaires sains ont été exposés à des vapeurs de mercure. Les expositions ont eu lieu à partir d'atmosphères contenues dans des sacs de 200L, et les sujets ont inhalé par la bouche les vapeurs (un clamp nasal a permis d'éviter une respiration par le nez). Afin de prévenir l'hypo- ou l'hyperventilation, les sujets sont soumis pendant l'exposition à un exercice physique léger (50W) sur une bicyclette ergométrique. Les concentrations en mercure pour les atmosphères et pour les concentrations dans l'air expiré, sont mesurées par un appareil de mesures UV spécifique pour le mercure.

Des échantillons d'air expiré sont prélevés, ainsi que des échantillons sanguins et urinaires. Des échantillons ont été prélevés avant l'exposition, afin de connaître le niveau basal de mercure chez les individus. La créatinine urinaire a été déterminée chez tous les individus.

- ✓ **Concentrations d'exposition** : 399 $\mu\text{g}\cdot\text{m}^{-3}$ en moyenne (365-430) – 0,05 ppm
- ✓ **Temps d'exposition** : 15 minutes
- ✓ **Temps d'observation**: 30 jours
- ✓ **Groupe témoin** : non
- ✓ **Résultats** : Des calculs à partir des échantillons ont permis d'établir, les taux d'absorption du mercure ainsi que les niveaux sanguins et urinaires. La rétention moyenne de mercure est de 69% de la dose inhalée. Au cours des 3 premiers jours après exposition, 7,5 à 12% du mercure est exhalé. Dans le sang et le plasma, une phase d'absorption rapide a pu être observée suivi d'un processus biphasique. Il est aussi noté des variations interindividuelles entre les différentes concentrations urinaires et sanguines de mercure, le temps de demi-vie plasmatique étant de 10 jours environ. Environ 1% du mercure est excrété par voie urinaire au cours des 3 premiers jours, et jusqu'à 8 à 40% au cours des 30 jours post-exposition.

6. DONNEES DE TOXICITE CHEZ L'ANIMAL

6.1 ETUDE DES EFFETS LETAUX

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

6.1.1 CHEZ LES RONGEURS : RAT, SOURIS ET COBAYES

- **Livardjani et al., 1991 - Cotation 2** (Etude bien documentée et en accord avec les principes scientifiques, acceptable pour l'évaluation)
 - ✓ **Espèce étudiée** : Rat Wistar
 - ✓ **Conditions expérimentales**: Les rats sont exposés corps entier dans des cages métaboliques, elles-mêmes placées dans des chambres hermétiques (0,33 m³). Les vapeurs de mercure sont produites à partir de mercure chauffé dans un ballon puis diffusées dans la chambre d'exposition par une pompe (3 L.min⁻¹), associées à de l'air. L'air est continuellement renouvelé et la température maintenue à 22 ± 0,5°C. Deux lots de 32 rats sont exposés à 26,6 ± 4,7 mg.m⁻³ et 27 ± 3,8 mg.m⁻³ pendant respectivement 1h et 2h. Les animaux meurent spontanément ou sont euthanasiés (par injection létale de kétamine (350 mg.kg⁻¹)) au terme de l'expérimentation à 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, et 15 jours après exposition. Des échantillons de sang ainsi que les poumons sont prélevés et conservés à -70°C. Les analyses de concentration en mercure sont effectuées par spectrométrie atomique d'absorption.
 - ✓ **Concentrations d'exposition** : 26,6 ± 4,7 mg.m⁻³ (3,25 ppm) et 27 ± 3,8 mg.m⁻³ (3,29 ppm)
 - ✓ **Temps d'exposition** : 1h et 2h
 - ✓ **Temps d'observation**: 15 jours
 - ✓ **Sexe et nombre d'animaux par lot** : 32 mâles
 - ✓ **Lot témoin** : non
 - ✓ **Résultats** : Les rats exposés pendant 1 heure n'ont pas présenté de difficultés respiratoires particulières et aucun rat n'est mort avant sacrifice. Les rats exposés pendant 2 heures ont présenté une dyspnée et 20 rats sont morts avant sacrifice (au terme des 5 jours post-exposition). L'examen anatomo-pathologique des poumons a révélé un œdème pulmonaire, de la nécrose au niveau de l'épithélium alvéolaire, l'apparition de membranes hyalines et parfois de fibrose.

- **Jaeger et al., 1983 - Cotation 3** (Document insuffisant pour l'évaluation : données individuelles de mortalité non mentionnées)
 - ✓ **Espèce étudiée** : Rats Wistar
 - ✓ **Conditions expérimentales**: Les rats sont exposés corps entier dans une chambre de 0,33 m³. Les vapeurs de mercure sont générées par vaporisation spontanée de 2kg de mercure situés dans l'enceinte et par chauffage à 100°C de 1kg de mercure situé dans un ballon à l'extérieur de l'enceinte. Les vapeurs de mercure sont continuellement injectées dans l'enceinte avec une pompe dont le débit est de 1,2 litre par minute. Un ventilateur assure dans l'enceinte une homogénéisation de l'air. Les mesures de concentration en mercure sont effectuées par spectrophotométrie d'absorption atomique sans flamme (le dosage se fait par l'intermédiaire d'une solution sulfonitrique et d'une solution de permanganate de potassium) après siphonnage dans la chambre d'exposition.
 - ✓ **Concentrations d'exposition** : 6 ± 0,7 mg.m⁻³
 - ✓ **Temps d'exposition** : 120, 150, 180, 210 ou 240 minutes
 - ✓ **Temps d'observation**: jusqu'à la mort des animaux (2h à 210 heures).
 - ✓ **Sexe et nombre d'animaux par lot** : 6 rats
 - ✓ **Lot témoin** : oui
 - ✓ **Résultats** : Au cours de l'exposition les rats ont présenté une agitation et des épisodes de grattage (15-20 minutes). Ils sont ensuite devenus apathiques, avec pour certains une polypnée avec cyanose. L'ensemble des rats a présenté une symptomatologie respiratoire, avec polypnée, dyspnée, cyanose, qui s'est aggravée jusqu'à entraîner la mort. Le temps de survie moyen est de 53,5h (comprises entre 31,2 et 104,7h). Il n'a pas été montré de corrélation entre la durée d'exposition et la durée de survie. L'étude anatomo-pathologique a montré une congestion œdémateuse des poumons avec des foyers hémorragiques d'intensité variable. L'examen histologique a montré un œdème riche en fibrine parfois associé à une congestion hémorragique et à des membranes hyalines. Dans certains cas, l'épithélium alvéolaire présentait une nécrose.

6.1.2 CHEZ LE LAPIN

- **Ashe et al., 1953 - Cotation 2** (Etude bien documentée et en accord avec les principes scientifiques, acceptable pour l'évaluation)
 - ✓ **Espèce étudiée** : Lapins
 - ✓ **Conditions expérimentales**: Les animaux sont exposés dans des chambres de 615L et les vapeurs de mercure sont apportées par un courant d'air avec un débit de 200L par minute. Les concentrations en mercure sont analysées à partir de solutions utilisées pour absorber les vapeurs de mercure (solutions de permanganate de potassium et d'acide sulfurique dans lesquelles barbote l'air des chambres d'exposition). Les expositions longues sont réalisées de manière intermittente (plusieurs jours au total)
 - ✓ **Concentrations d'exposition** : 28,8 mg.m⁻³
 - ✓ **Temps d'exposition** : 1h, 2h, 4h, 5h, 6h, 10h, 12h, 18h, 20h et 30h
 - ✓ **Temps d'observation**: 6 jours (sacrifice pour des raisons éthiques)

- ✓ **Sexe et nombre d'animaux par lot** : 14 lapins (1 ou 2 pour chaque durée d'exposition)
- ✓ **Lot témoin** : non
- ✓ **Résultats** : Deux lapins exposés 1 h ont présenté des lésions cérébrales, rénales cardiaques et pulmonaires de gravité modérée (sans plus de précision). Chez les 2 lapins exposés 2 h, il est observé une dégénérescence cellulaire marquée au niveau des reins et du cerveau. Les expositions supérieures à 4h ont entraîné des dégénérescences cellulaires modérées à marquées au niveau du cœur, du foie, des poumons et des lésions sévères au niveau des reins et du cerveau. Ces lésions sont caractérisées par une destruction presque complète des tissus avec des nécroses très répandues. Un lapin est mort avant le sacrifice de fin d'expérience après une exposition de 6h par jour durant 5 jours (30h au total). Il est précisé qu'étant donné la rapidité et la sévérité des effets engendrés par l'exposition, il n'a pas été possible de poursuivre les expérimentations suivant le même protocole.

6.1.3 CHEZ LE CHIEN

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

6.1.4 CHEZ LES PRIMATES NON HUMAINS

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

6.2 ETUDE DES EFFETS NON LETAUX

6.2.1 CHEZ LES RONGEURS : RAT, SOURIS ET COBAYES

- **Yoshida et al., 1999** - Cotation 3 (Document insuffisant pour l'évaluation, certaines données ne sont pas mentionnées)
 - ✓ **Espèce étudiée** : Souris OLA129/C57BL6 (sauvages) et souris déficientes en métallothionine (MT-null)
 - ✓ **Conditions expérimentales**: Les vapeurs de mercure sont générées par réduction du nitrate mercurique avec du borohydrure. Les souris sont exposées corps entier dans des chambres de 20L. Le cerveau, les poumons et les reins sont prélevés immédiatement après le sacrifice et conservés à -80°C.
 - ✓ **Concentrations d'exposition** : 0 et 5,5 – 6,7 mg.m⁻³
 - ✓ **Temps d'exposition** : 240 minutes
 - ✓ **Temps d'observation**: 1h à 168h
 - ✓ **Sexe et nombre d'animaux par lot** : 60 MT-null et 16 sauvages
 - ✓ **Lot témoin** : oui
 - ✓ **Résultats** : Les fonctions hépatiques et rénales (mesurées par les activités de la glutamate oxaloacétate transaminase et de la glutamate pyruvate transaminase, par l'urée sanguine et par la créatinine sérique) sont dans les limites physiologiques normales.

- **Shimojo et al., 1996 Cotation 3** (Document insuffisant pour l'évaluation, certaines données ne sont pas mentionnées)
 - ✓ **Espèce étudiée** : Souris ICR
 - ✓ **Conditions expérimentales**: Les souris sont placées dans des cages métaboliques et soumises aux vapeurs de mercure avec un appareil de génération adapté (GAS-104, Shimadzu, Japan). Un lavage bronchoalvéolaire est réalisé.
 - ✓ **Concentrations d'exposition** : $10 \pm 1 \text{ mg.m}^{-3}$
 - ✓ **Temps d'exposition** : 1h
 - ✓ **Temps d'observation**: 1h à 120h
 - ✓ **Sexe et nombre d'animaux par lot** : 24 mâles par lot de 6
 - ✓ **Lot témoin** : oui
 - ✓ **Résultats** : Les protéines contenues dans le liquide bronchoalvéolaire augmentent avec le temps. Après 48h, le liquide bronchoalvéolaire contient une grande quantité d'hémoglobine, suggérant une forte atteinte pulmonaire. L'activité superoxyde dismutase augmente après exposition, mais un niveau proche des contrôles est à nouveau observé 120 h après exposition. Les concentrations en mercure sont mesurées dans différents organes 1h après exposition et 24h après exposition. Il est observé que la quantité de mercure présente dans les tissus diminue au cours des 24 premières heures, excepté au niveau du rein.

6.2.2 CHEZ LE LAPIN

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

6.2.3 CHEZ LE CHIEN

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

6.2.4 CHEZ LES PRIMATES NON HUMAINS

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

7. ANALYSE DES DONNEES DE TOXICITE

7.1 ANALYSE DES DONNEES DE MORTALITE

7.1.1 ETUDES QUALITATIVES

Aucune étude répondant à des critères de qualité pertinents correspondant aux conditions d'exposition accidentelle (espèces, conditions expérimentales) et de résultats n'a été retenue. En effet, l'étude de Livardjani ne comporte que deux concentrations d'exposition (de plus, ces concentrations sont quasiment identiques) et que deux temps d'exposition.

7.1.2 ANALYSE QUANTITATIVE

Aucune analyse quantitative n'a pu être menée.

7.2 ANALYSE DES EFFETS NON LETAUX

7.2.1 SYNTHÈSE DES EFFETS NON LETAUX CHEZ L'HOMME

Concentration (ppm)	Temps (min)	Effets	Références
0,05	15 min	Pas de signes cliniques décrits (non recherchés, étude de métabolisme)	Sandborgh-Englund <i>et al.</i> , 1998

7.2.2 SYNTHÈSE DES EFFETS NON LETAUX CHEZ L'ANIMAL

Espèce	Concentration (ppm)	Temps (min)	Effets	Références
Rat	3,25	1h	Pas de difficultés respiratoires, fibrose	Livardjani <i>et al.</i> , 1991
	3,29	2h	Dyspnée, œdème, nécrose, fibrose.	
Lapin	3,5	1h à 30h	Lésions cérébrales, rénales cardiaques et pulmonaires, dégénérescences cellulaires, nécroses	Ashe <i>et al.</i> , 1953

8. REVUE DES RESULTATS

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

Le mercure possède une toxicité systémique qui nécessite l'emploi d'un facteur d'incertitude de 3 pour prendre en compte les variabilités inter-espèce, dues aux variations de métabolisme. D'autre part, il existe une variabilité intra-espèce liée à la sensibilité individuelle, qui a pu être mise en évidence au niveau de la distribution du mercure après inhalation (Sandborgh-Englund *et al.*, 1998), qui implique l'utilisation d'un facteur supplémentaire de 3, soit au total un facteur d'incertitude de 9.

8.2 SEUILS D'EFFETS LETAUX CHEZ L'HOMME

La détermination des seuils d'effets létaux significatifs (SELS) et des seuils des premiers effets létaux (SPEL) n'a pas été possible sur la base des données disponibles.

8.3 SEUILS DES EFFETS IRREVERSIBLES

L'étude de Livardjani *et al.*, 1991 a permis de mettre en évidence l'apparition de fibrose chez des rats exposés pendant 1 h à 3,25 ppm de vapeurs de mercure. Bien que l'apparition de fibrose puisse être considérée comme un effet local, les effets à plus long termes susceptibles d'apparaître implique l'utilisation d'un facteur 9 (d'autant que cette fibrose pourrait être à l'origine d'une insuffisance respiratoire à l'issue fatale).

Les seuils d'effets irréversibles ont été déterminés à partir des résultats de l'étude de Livardjani *et al.*, 1991, avec pour POD une exposition à 3,25 ppm pendant 1h, induisant une fibrose. Un facteur d'incertitude de 9 a été appliqué pour tenir compte de la variabilité inter-espèce et de la variabilité intra-espèce.

TEMPS (min)	SEI	
	mg/m ³	ppm
1	11,59	1,41
10	5,38	0,66
20	4,27	0,52
30	3,73	0,45
60	2,96	0,36
120	1,48	0,18
240	0,74	0,09
480	0,37	0,05

8.4 SEUILS DES EFFETS REVERSIBLES

La détermination des seuils d'effets réversibles (SER) n'a pas été possible sur la base des données disponibles.

8.5 SEUIL DE PERCEPTION

Aucun seuil olfactif n'a été déterminé.

9. CONCLUSION

◆ **Seuils d'effets létaux**

Aucun seuil léthal n'a pu être déterminé compte tenu des données disponibles dans la littérature.

◆ **Seuils d'effets irréversibles**

TEMPS (min)	SEI	
	mg/m ³	ppm
1	11,59	1,41
10	5,38	0,66
20	4,27	0,52
30	3,73	0,45
60	2,96	0,36
120	1,48	0,18
240	0,74	0,09
480	0,37	0,05

◆ **Seuils d'effets réversibles**

Aucun seuil des effets réversibles n'a pu être déterminé compte tenu des données disponibles dans la littérature.

◆ **Seuil de perception**

Aucun seuil olfactif n'a été déterminé.

10. REFERENCES

- Asano S., Eto K., Kurisaki E., Gunji H., Hiraiwa K., Sato M., Sato H., Hasuike M., Hagiwara N. and Wakasa H.** (2000) - Acute inorganic mercury vapor inhalation poisoning. *Pathology International*, **50**, 3, 169-174.
- Ashe W.F., Largent E.J., Dutra F.R., Hubbard D.M. and Blackstone M.** (1953) - Behavior of mercury in the animal organism following inhalation. *A M A Arch Ind Hyg Occup Med*, **7**, 1, 19-43.
- Ho B.S., Lin J.L., Huang C.C., Tsai Y.H. and Lin M.C.** (2003) - Mercury vapor inhalation from Chinese red (Cinnabar). *J Toxicol Clin Toxicol*, **41**, 1, 75-78.
- Jaeger A., Leroy M., Ledig M., Warter A., Zaehring M., Heimbürger R., Bahman S. and Mantz J.M.** (1983) - [The pulmonary toxicity of mercury vapors in the rat]. *Toxicol Eur Res*, **5**, 5, 229-232.
- Jaeger A., Tempe J.D., Haegy J.M., Leroy M., Porte A. and Mantz J.M.** (1979) - Accidental acute mercury vapor poisoning. *Vet Hum Toxicol*, **21 Suppl**, 62-63.
- Kanluen S. and Gottlieb C.A.** (1991) - A clinical pathologic study of four adult cases of acute mercury inhalation toxicity. *Arch Pathol Lab Med*, **115**, 1, 56-60.
- Levin M., Jacobs J. and Polos P.G.** (1988) - Acute mercury poisoning and mercurial pneumonitis from gold ore purification. *Chest*, **94**, 3, 554-556.
- Lilis R., Miller A. and Lerman Y.** (1985) - Acute mercury poisoning with severe chronic pulmonary manifestations. *Chest*, **88**, 2, 306-309.
- Livardjani F., Ledig M., Kopp P., Dahlet M., Leroy M. and Jaeger A.** (1991) - Lung and blood superoxide dismutase activity in mercury vapor exposed rats: effect of N-acetylcysteine treatment. *Toxicology*, **66**, 3, 289-295.
- Milne J., Christop.A and Desilva P.** (1970) - Acute Mercurial Penumonitis. *British Journal of Industrial Medicine*, **27**, 4, 334-&.
- NRC** (1984) - Emergency and continuous exposure limits for selected airborne contaminants. Vol 1. . *Washington, DC: National Academy Press, Committee on Toxicology, Board on Toxicology and Environmental Health Hazards, Commission on Life Sciences, National Research Council.*, pp. 89-94.
- NRC** (1996) - Spacecraft Maximum Allowable Concetration for selected airborne contaminants: Mercury. *Washington, DC: National Academy Press.*, **Volume 2**.
- Rowens B., Guerrero-Betancourt D., Gottlieb C.A., Boyes R.J. and Eichenhorn M.S.** (1991) - Respiratory failure and death following acute inhalation of mercury vapor. A clinical and histologic perspective. *Chest*, **99**, 1, 185-190.
- Sandborgh-Englund G., Elinder C.G., Johanson G., Lind B., Skare I. and Ekstrand J.** (1998) - The absorption, blood levels, and excretion of mercury after a single dose of mercury vapor in humans. *Toxicol Appl Pharmacol*, **150**, 1, 146-153.
- Shimojo N., Kumagai Y., HommaTakeda S., Shinyashiki M., Takasawa N. and Kushida K.** (1996) - Isozyme selective induction of mouse pulmonary superoxide dismutase by the exposure to mercury vapor. *Environmental Toxicology and Pharmacology*, **2**, 1, 35-37.
- Solis M.T., Yuen E., Cortez P.S. and Goebel P.J.** (2000) - Family poisoned by mercury vapor inhalation. *Am J Emerg Med*, **18**, 5, 599-602.

Yoshida M., Satoh M., Yasutake A., Shimada A., Sumi Y. and Tohyama C. (1999) - Distribution and retention of mercury in metallothionein-null mice after exposure to mercury vapor. *Toxicology*, **139**, 1-2, 129-136.

11. LISTE DES ANNEXES

Repère	Désignation	Nombre de pages
Annexe 1	Critères pour la cotation de Klimisch (1997)	1

Annexe 1
Critères pour la cotation de Klimisch (1997)

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