

RAPPORT D'ÉTUDE  
N°05DR115

22/01/2008

**Seuils de Toxicité aiguë  
Arsine**

**INERIS**

maîtriser le risque |  
pour un développement durable |

# Seuils de Toxicité aiguë - Arsine

Expertise Toxicologique des Substances Chimiques (ETSC)  
Direction des Risques Chroniques (DRC)

Client (ministère, industriel, collectivités locales) : Ministère de l'Ecologie et du développement Durable - Ministère de la Santé, de la Famille et des Personnes Handicapées

Liste des personnes ayant participé à l'étude : Augustin BAULIG – Annick PICHARD

## 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.

	<b>Rédaction</b>	<b>Vérification</b>	<b>Approbation</b>
<b>NOM</b>	A. BAULIG	F. BOIS	C. BOUDET
<b>Qualité</b>	Ingénieur	Conseiller scientifique	Responsable d'unité
<b>Visa</b>			

## TABLE DES MATIERES

<b>1. RÉSUMÉ.....</b>	<b>4</b>
<b>2. INTRODUCTION .....</b>	<b>7</b>
<b>3. VALEURS OFFICIELLES EXISTANTES .....</b>	<b>10</b>
<b>4. DONNÉES DE TOXICITÉ CHEZ L'HOMME .....</b>	<b>12</b>
4.1 Données épidémiocliniques .....	12
4.2 Données expérimentales chez les Volontaires Sains.....	18
<b>5. DONNÉES DE TOXICITE CHEZ L'ANIMAL .....</b>	<b>19</b>
5.1 Etude des effets létaux.....	19
5.2 Etude des effets non létaux.....	22
<b>6. ANALYSE DES DONNÉES DE TOXICITÉ .....</b>	<b>24</b>
6.1 Analyse des données de mortalité .....	24
6.2 Analyse des effets non létaux .....	26
<b>7. REVUE DES RESULTATS.....</b>	<b>22</b>
7.1 Extrapolation des données expérimentales de l'animal à l'homme .....	29
7.2 Seuils d'effets létaux chez l'homme .....	30
7.3 Seuils des effets irréversibles.....	31
7.4 Seuils des effets réversibles.....	32
7.5 Seuil de perception .....	32
<b>8. CONCLUSION.....</b>	<b>33</b>
<b>9. RÉFÉRENCES .....</b>	<b>35</b>
<b>10. LISTE DES ANNEXES .....</b>	<b>37</b>

## 1. RESUME

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

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

Dans ce contexte, le 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 significatifs** » (SELS), les « **seuils des premiers effets létaux** » (SPEL), les « **seuils des effets irréversibles** » (SEI) et les « **seuils des effets réversibles** » (SER) et un « **seuil de perception** » (SP) pour l'arsine.

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

### ◆ Seuils d'effets létaux

TEMPS (min)	SPEL	
	mg/m <sup>3</sup>	ppm
1	611	191
10	86	27
20	48	15
30	35	11
60	19	6
120	10	3
240	6	2
480	3	1

Notons que ces seuils sont supérieurs à ceux déterminés dans le document « *Fiches techniques/Courbes de toxicité aiguë par inhalation* » diffusé par le Ministère de l'Aménagement du Territoire et de l'Environnement en 1998.

TEMPS (min)	SELS	
	mg/m <sup>3</sup>	ppm
1	758	237
10	109	34
20	61	19
30	42	13
60	22	7
120	13	4
240	6	2
480	3	1

***Il convient de noter que les valeurs des SPEL et SELS sont très proches. Une attention toute particulière devra être apportée lors de l'utilisation de ces valeurs par les gestionnaires de risque.***

◆ **Seuils d'effets irréversibles**

TEMPS (min)	SEI	
	mg/m <sup>3</sup>	ppm
1	0,6	0,2
10	0,6	0,2
20	0,6	0,2
30	0,6	0,2
60	0,6	0,2
120	0,6	0,2
240	0,6	0,2
480	0,6	0,2

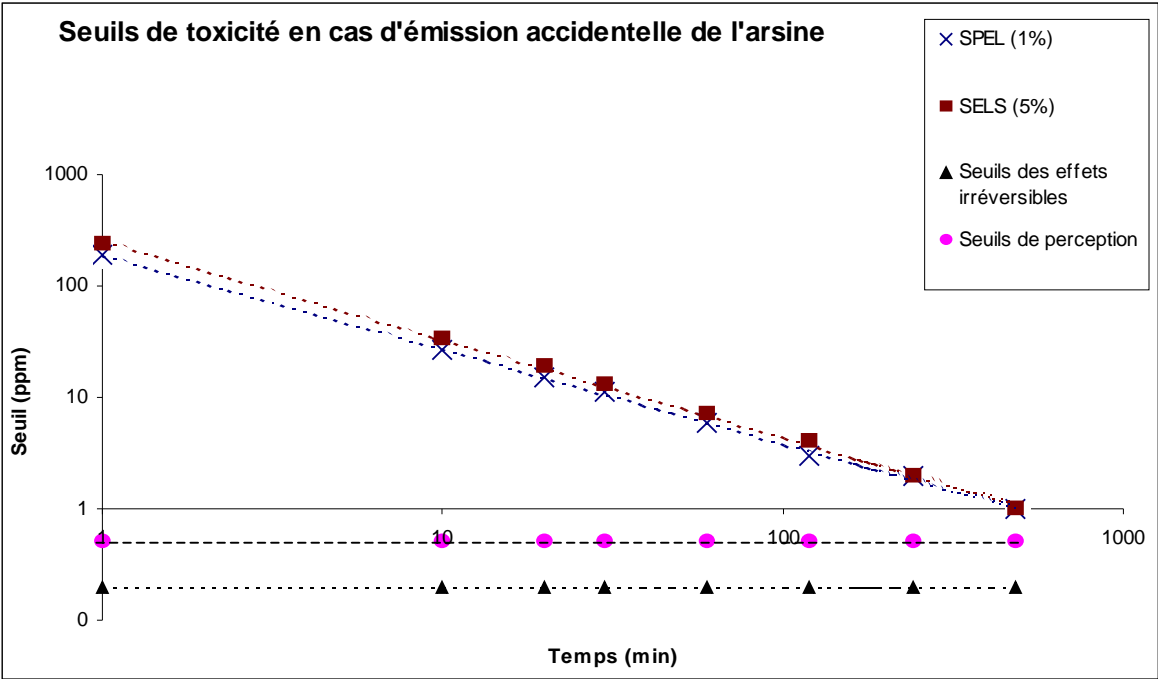
◆ **Seuils d'effets réversibles**

Les données de la littérature ne sont pas suffisantes pour déterminer des seuils des effets réversibles pour l'arsine.

◆ **Seuil de perception**

Limite olfactive : 0,5 ppm (1,6 mg/m<sup>3</sup>).

# Graphe récapitulatif des seuils de toxicité aiguë



## 2. INTRODUCTION

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

Les définitions des seuils de toxicité ont été actées le 20 août 2003, au sein du groupe d'experts toxicologues composé de représentants et d'experts toxicologues du Ministère de l'Ecologie et du Développement Durable et du Ministère de la Santé, de la Famille et des Personnes Handicapées, de l'INERIS, de l'INRS, de l'IRSN, de Centres Hospitalo-Universitaires et de l'Industrie et sont reprises dans la méthodologie révisée du 20 novembre 2003.

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).*

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 l'arsine.



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](http://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 Clemente (IRSN) - Dechariaux (MSFPH/DGS) - Hubert (MEDD/DPPR) - Pichard (INERIS) - Tissot (INERIS).

MM. Baert (CAP Rennes) - Baulig (INERIS) - Breton (CEB) - De Rooij et Berendts (SOLVAY) - Lafon (INRS) – Lévy (UIC) - Régnier (ARKEMA) - Vaissière (UFIP).

Les principales caractéristiques physico-chimiques de l'arsine sont rassemblées dans le tableau ci-dessous :

Paramètre	Valeur/description	Référence
Nom chimique	Trihydrure d'arsenic ou hydrogène arsenié ou arsine	-
Numéro CAS / EINECS	7784-42-1 / 232-066-3	INRS, 2000
Formule chimique	AsH <sub>3</sub>	INRS, 2000
Etat physique	Gaz	INRS, 2000
Poids moléculaire	77,95 g.mol <sup>-1</sup>	INRS, 2000
Tension de vapeur	1313 kPa à 15°C	-
Concentration à saturation	-	-
Densité	2,7	INRS, 2000
Solubilité	200 mL/L d'eau	INRS, 2000
Température d'ébullition/fusion	-62,5°C/-117°C	INRS, 2000
Limite d'explosivité	Limite inférieure : 4,5 à 5,8% Limite supérieure : 64 à 78%	INRS, 2000
Conversion	1 mg/m <sup>3</sup> = 0,3 ppm 1 ppm = 3,2 mg/m <sup>3</sup> (20°C, 1013 hPa)	INRS, 2000

L'arsine (ou trihydrure d'arsenic ou hydrogène arsenié) est essentiellement utilisée dans l'industrie électronique et la synthèse organique. De plus, de très

nombreuses opérations industrielles sont susceptibles de dégager de l'arsine. Des accidents ont également été rapportés lors du détartrage acide de chaudières ainsi que dans le « bronzage d'art » et la restauration de peintures contenant des pigments arsenicaux (INRS, 2000).

L'arsine est un gaz incolore, d'odeur légèrement alliacée après oxydation dans l'air. Soluble dans l'eau, ce gaz peut réagir vivement avec les oxydants forts et être à l'origine d'explosions notamment en présence de chlore. L'arsine n'est pas corrosif sauf pour l'aluminium (INRS, 2000).

### **3. VALEURS OFFICIELLES EXISTANTES**

En **France**, l'émission accidentelle d'arsine 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 définis par le MEDAD font actuellement référence. Ils sont répertoriés dans le tableau ci-après :

<b>Temps (min)</b>	<b>10</b>	<b>20</b>	<b>30</b>	<b>60</b>	<b>120</b>
<b>Effets létaux</b>	Courbes Rhône-Poulenc/SEI (1990)				
<b>S.E.L. (ppm)</b>	35	30	25	20	16
<b>Effets irréversibles</b>	Courbes Rhône-Poulenc/SEI (1990)				
<b>S.E.S. (ppm)</b>	7	6,5	6	5,4	4,8
<b>Odeur</b>	-				
<b>SP (ppm)</b>	-				

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.

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

- The **E.R.P.G.-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 **E.R.P.G.-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 **E.R.P.G.-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 l'arsine, les valeurs des E.R.P.G. (2005) sont :

- **E.R.P.G.-1** : ND
- **E.R.P.G.-2** : 0,5 ppm
- **E.R.P.G.-3** : 1,5 ppm

De plus, le comité **A.E.G.L.s** (Acute Exposure Guideline Levels) a publié au Federal Register de septembre 1998 les valeurs A.E.G.L.s de l'arsine. Ces valeurs ont le statut de "final" A.E.G.L.s Les définitions de ces valeurs A.E.G.L.s (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.L.s pour l'arsine sont les suivantes :

Durée (min)	10	30	60	240	480
A.E.G.L.-1 (ppm)	ND	ND	ND	ND	ND
A.E.G.L.-2 (ppm)	0,3	0,21	0,17	0,04	0,02
A.E.G.L.-3 (ppm)	0,91	0,63	0,5	0,13	0,063

Rappel : Il existe également une valeur seuil I.D.L.H. (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 l'arsine, cette valeur était initialement de 6 ppm mais a été révisée à 3 ppm en 1995. La révision a été réalisée à partir de données de toxicité aiguë par inhalation (AIHA, 1965 ; Henderson et Haggard, 1943; Teitelbaum et Kier, 1969).

L'arsine est classée F+, T+ et N. Son étiquetage est le suivant : R-12-26-48/20-50/53 et S-1/2-9-16-28-33-36/37-45-60-61.

## **4. DONNEES DE TOXICITE CHEZ L'HOMME**

L'arsine est un gaz extrêmement toxique, à l'origine d'intoxications mortelles. Une exposition à 250 ppm est rapidement fatale. Une exposition à 25-50 ppm est fatale après 30 minutes et peut l'être à 10 ppm après une exposition plus prolongée (Lauwerys, 1999). Des LC<sub>10</sub> de 25 ppm (30 minutes) et 300 ppm (5 minutes) ont été rapportées (RTECS, 1987).

La voie respiratoire est la voie majeure d'exposition. L'effet majeur de l'arsine, dû principalement à sa fixation à l'hémoglobine, est une anémie hémolytique avec induction de lésions rénales. La réponse hémolytique est fonction de la concentration. Le mécanisme d'action de l'arsine, bien que non encore élucidé, impliquerait un effet sur le glutathion. Le responsable probable serait un métabolite oxydé de l'arsine car il n'y a pas d'hémolyse en absence d'oxygène (INRS, 2000).

L'arsine n'est pas irritant et les premiers symptômes peuvent apparaître avec un temps de latence de plusieurs heures (2 à 24 heures). La toxicité de l'arsine est principalement hématologique et rénale mais également hépatique, neurologique et pulmonaire (INRS, 2000).

### **4.1 DONNEES EPIDEMIOCLINIQUES**

De nombreux cas d'intoxications aiguës accidentelles (certains mortels) secondaires à une inhalation de trihydrure d'arsenic ont été rapportés. Au cours de ces intoxications, outre les céphalées, vertiges et frissons, apparaissent des signes digestifs tels que des nausées, des vomissements, des douleurs abdominales et musculaires. Les atteintes hématologiques avec anémie hémolytique font toute la gravité du tableau clinique. Une atteinte rénale, témoin également de la gravité de l'intoxication peut compléter le tableau. Il peut aussi apparaître une atteinte hépatique vers le 2<sup>e</sup> ou 3<sup>e</sup> jour qui peut évoluer en une hépatite mixte à prédominance cytolytique 2 à 3 semaines après l'intoxication. Enfin, des atteintes cardiovasculaires avec anomalie de l'électrocardiogramme et pulmonaires (œdème aiguë du poumon) peuvent également survenir (INRS, 2000).

#### **♦ Elkins et Fahy (1967)**

Deux employés d'une société de camionnage ont été exposés à un dégagement d'arsine au cours d'une opération de nettoyage de la citerne en aluminium d'un camion.

Le premier employé était un homme de 21 ans précédemment en bonne santé. Peu de temps après la fin du nettoyage de la citerne il s'est senti nauséux mais n'a pas vomi et il est rentré chez lui. Le lendemain matin, il est venu au travail comme d'habitude bien qu'il ait remarqué la couleur rose de ses urines. Dans la journée, il urina des caillots sanguins et commença à ressentir des douleurs au niveau de l'aine et du rectum. Il fut finalement admis à l'hôpital en fin de journée. Le lendemain de son admission, le patient présentait un ictère et se plaignait d'irritation de la gorge ainsi que des difficultés à la déglutition. Les jours suivants, son état s'améliora et il pu sortir de l'hôpital.

Le deuxième employé était un homme de 36 ans également en bonne santé. Après avoir travaillé au niveau de la citerne, il nota une odeur nauséabonde. Le jour suivant, il remarqua que ses urines avaient la couleur du café. Lorsqu'il fut admis à l'hôpital, il était apathique. L'examen clinique a mis en évidence une légère jaunisse. Durant son séjour à l'hôpital, il reçut 3 injections de dimercaprol (BAL) et son état de santé s'améliora progressivement.

#### ◆ Teitelbaum et coll. (1969)

Cinq ouvriers, employés d'une entreprise de maintenance travaillant pour l'industrie pétrolière, ont été exposés accidentellement à un dégagement d'arsine au cours d'une réparation sur une pompe.

Le premier employé quitta son poste de travail et au vestiaire, il vomit plusieurs fois et se plaignit de fourmillements dans les mains et les pieds, d'une douleur thoracique et il fit un arrêt cardiaque alors qu'il attendait les secours. Malgré les manœuvres de réanimation, il fut déclaré décédé en arrivant à l'hôpital.

Le deuxième employé présenta un état d'ébriété et participa à la réanimation de son collègue jusqu'au départ de l'ambulance. Il fut lui aussi emmené à l'hôpital pour un contrôle. Avant son départ de l'entreprise, la couleur de ses urines était normale. A l'arrivée à l'hôpital, cet employé ressentit des fourmillements dans les mains et les pieds. Il présentait des marbrures et fut pris de violentes nausées. Il fut également victime de maux de tête et de vives douleurs abdominales. Le diagnostic d'intoxication aiguë à l'arsine fut posé sur la base des éléments cliniques et des investigations de l'entreprise. Le patient reçut alors du dimercaprol (BAL) en injections intramusculaires toutes les 4 heures. En raison d'une anurie il fut décidé de transférer cet homme vers un autre centre hospitalier afin de réaliser une hémodialyse. A son arrivée dans le centre spécialisé, le patient présentait les signes cliniques d'une hémolyse massive avec des troubles rénaux. Il vomissait continuellement, était cyanosé et les extrémités de ses membres étaient froides. De plus, pendant la préparation de l'hémodialyse, l'état du patient s'est sévèrement aggravé et il est devenu irrationnel et agressif. Le centre anti-poison de l'hôpital recommanda alors de réaliser immédiatement une exsanguino-transfusion. Au milieu de l'exsanguino-transfusion, son état s'est remarquablement amélioré. Ses marbrures ont disparu et il est redevenu lucide et coopératif. Il fut hémodialysé tous les jours pendant 2 semaines. A la fin de la première semaine, le patient est redevenu ambulatoire et a pu se nourrir. Six mois après l'accident cet employé était complètement rétabli et a repris son travail.

Les trois autres employés, qui n'ont pas participé directement à la réparation, ont été faiblement intoxiqués et malgré des signes cliniques d'hémolyse, ils ont récupéré rapidement.

#### ◆ De Palma (1969)

Un incident s'est produit sur le réacteur d'une usine chimique produisant un herbicide contenant de l'arsenic. Le réacteur a alors été vidé et 2 employés sont descendus dans la cuve avec une échelle en aluminium pour inspecter le réacteur. Ces 2 ouvriers ne portaient aucun masque ou appareil respiratoire isolant.

Le premier employé était un homme de 31 ans. Après 1 à 2 minutes à l'intérieur du réacteur, il a remarqué un dégagement gazeux au pied de l'échelle et s'est approché pour l'examiner de plus près. Il a alors soudainement ressenti un frisson froid et est ressorti rapidement de la cuve. Le frisson a persisté et a été suivi rapidement d'une sensation de brûlure qui a débuté dans les deux pieds et s'est propagé dans tout le corps. Peu de temps après, cet employé a quitté son travail et est rentré chez lui avec la sensation que son corps était en feu. Cet homme s'est alors rendu aux urgences où il a reçu un sédatif. A partir de ce moment, il a été pris de nausées, de vomissements et de crampes abdominales dont le traitement a été symptomatique. Puis cet homme est rentré chez lui dans cet état. Le lendemain soir, comme son état semblait s'aggraver, il est retourné aux Urgences. A l'admission, il était désorienté et confus. La sclère de ses yeux était jaune, son abdomen était tendu et sa peau semblait bronzée. Il a alors reçu une injection de 200 mg de BAL répétée toutes les 4 heures, subit deux exsanguino-transfusions et une dialyse péritonéale. Ce traitement fut répété jusqu'à la disparition des troubles de la conscience et un retour de la production d'urines. L'employé sortit de l'hôpital 54 jours après l'exposition mais 6 mois après, il était toujours atteint d'une neuropathie périphérique.

Le deuxième employé était un homme de 44 ans. Comme son collègue, il a remarqué rapidement le dégagement gazeux dans le réacteur. Il est alors remonté pour chercher un ustensile afin de récupérer un échantillon de résidu au fond de la cuve. Au total, il est resté environ 3 minutes à l'intérieur du réacteur. Trois heures plus tard, il a remarqué que ses urines étaient de couleur orange foncée. De retour chez lui 30 minutes plus tard, il a but du lait qu'il a vomit tout de suite. Il s'est alors senti fatigué, avec des frissons, des nausées et des vomissements. Cet état se poursuivit toute la nuit. Le lendemain, il décida de se rendre à l'hôpital. Comme il prétendit avoir été en contact avec du méthanol, il reçut dans un premier temps un traitement en conséquence. Cependant des signes cliniques évocateurs d'une intoxication à l'arsine apparurent : jaunisse, marbrures et défense abdominale. Il reçut alors en deuxième intention 6 injections de BAL et subit 2 exsanguino-transfusions. Durant toute la durée de son séjour à l'hôpital il resta bien orienté et cohérent. Ainsi, il put sortir rapidement et n'a présenté aucune séquelle.

#### ◆ **Levinsky et coll. (1970)**

Trois ouvriers âgés respectivement de 31, 31 et 41 ans sont entrés dans une cuve chimique où il restait de l'arsenite de sodium pour réparer la pale d'une hélice défectueuse. Ils entrèrent à l'aide d'une échelle en aluminium. Le temps d'exposition individuel a été évalué respectivement à 2, 3 et 15 minutes. Dans un délai compris entre 30 minutes et 3 heures après leur sortie de la cuve, les ouvriers commencèrent à avoir mal à la tête, à ressentir des douleurs abdominales, des frissons, des nausées, des vomissements et des urines sombres. Le lendemain, tous les employés furent hospitalisés. Tous présentaient une hémolyse sévère et 2 d'entre eux étaient anuriques. Ils reçurent des injections de BAL, subirent 2 exsanguino-transfusions et une dialyse péritonéale. Ces traitements furent répétés au cours des 20 jours suivants. Ils sortirent de réanimation 4 semaines plus tard et subirent une longue convalescence.

#### ◆ Uldall et coll. (1970)

Trois ouvriers ont été exposés accidentellement à un rejet d'arsine dans une usine chimique au cours de la production de sulfate de zinc. Deux des 3 ouvriers ont été faiblement intoxiqués et ont pu récupérer sans traitement. Le troisième, un homme de 50 ans, a été admis à l'hôpital 3 jours après l'exposition. Le soir après l'accident, cet employé s'est senti nauséux, léthargique et anorexique. Après quelques heures, il a ressenti des sensations de chaud/froid et d'importantes douleurs abdominales. Le lendemain, sa peau était pigmentée, ses urines étaient rouge foncée et ses cheveux, initialement foncés, étaient devenus gris. A son admission à l'hôpital, cet employé était confus et désorienté. Sa peau et ses conjonctives étaient de couleur jaune-marron et ses muqueuses étaient pâles. Le traitement a consisté à réaliser plusieurs dialyses péritonéales et exsanguino-transfusions associées à des injections de 50 mg de BAL toutes les 6 heures pendant 48 heures. Après 66 jours d'hospitalisation, le patient a pu rentrer chez lui et un an après l'accident, cet homme était en bonne santé.

#### ◆ Pinto (1976)

Cette étude rapporte un cas d'intoxication par l'arsine chez un employé d'une usine de fusion et d'affinage de cuivre. L'employé était un homme de 27 ans de type caucasien, en bonne santé, qui travaillait dans l'usine depuis 3 ans. Une partie de son travail consistait à transférer une solution d'acide sulfurique d'un réservoir contenant du sulfate de nickel précipité dans un autre réservoir.

Dans l'après-midi, l'employé commença à nettoyer une grande cuve ayant contenu du sulfate de nickel et de l'acide. Durant cette opération, il nota quelque chose de curieux qu'il identifia plus tard comme une légère fumée sans odeur caractéristique. Il continua son travail et commença à ressentir une sensation de brûlure au niveau du thorax. Après une courte pose, il reprit néanmoins le travail jusqu'au moment où il fut pris de crampes abdominales sévères et de nausées. Ses urines étaient rouges. Hospitalisé, l'employé était très pâle. Les examens biologiques mirent en évidence une leucocytose, une élévation du taux d'hémoglobine plasmatique et une hémoglobinurie sans débris cellulaires. Durant les heures suivantes, ces paramètres s'aggravèrent et l'employé développa une ischémie ventriculaire gauche associée à des changements de l'onde T au niveau des dérivations précordiales. Il fut alors décidé, le lendemain, de réaliser une transfusion d'échange. Les jours suivants, l'hémolyse persista mais l'état de l'employé s'améliora considérablement. Finalement, l'employé n'avait plus de signe d'hémolyse et il put rentrer chez lui.

#### ◆ Parish et coll. (1979)

Deux techniciens de maintenance employés dans une usine chimique à Atlanta sont tombés malade après avoir nettoyé une canalisation bouchée. Les deux ouvriers, deux hommes de type Caucasien qui étaient âgés de 18 et 47 ans ont été hospitalisés avec une anémie hémolytique fulminante et des troubles rénaux.

Le premier employé âgé de 47 ans était le chef de l'équipe de maintenance. Il a travaillé plusieurs heures au nettoyage de la canalisation. Quinze minutes après avoir ajouté la solution de nettoyage dans la canalisation, il a ressenti des maux



de tête et, 2 heures plus tard, un engourdissement des muscles de la face et des nausées. Dans la soirée, il a noté une lourdeur des membres et des crampes abdominales. Aux urgences, le médecin a d'abord diagnostiqué une pathologie gastro-intestinale non spécifique et le patient a été réhydraté. A la suite de ce traitement, le patient a vomi 30 à 40 mL de sang. Il a alors été hospitalisé avec une légère tachycardie et un ictère. Le patient a été exsanguino-transfusé puis dialysé jusqu'à son rétablissement total.

Le deuxième employé, âgé de 18 ans a assisté son chef pour le nettoyage de la canalisation et a travaillé autour de la canalisation pendant 2 à 2½ heures. A l'issue de sa journée de travail il se sentait bien hormis une légère douleur abdominale. De retour chez lui, il a été sujet à des nausées, des vomissements et il a remarqué que ses urines contenaient du sang. Le soir même, il a consulté un médecin aux urgences, a reçu un traitement pour ses douleurs gastriques et est rentré chez lui. Durant la nuit, cet employé n'a pas pu dormir en raison de vives douleurs abdominales et de fréquents vomissements. Le lendemain matin, il fut examiné par le médecin du travail qui le fit admettre à l'hôpital. Lors de l'admission, cet employé était désorienté, sujet à des hallucinations et il présentait un ictère. Comme pour les cas précédent, le traitement a associé des exsanguino-transfusions et des dialyses. Le patient est sorti de l'hôpital 18 jours après l'exposition aux fumées toxiques mais il était encore très irritable et n'avait pas complètement récupéré ses fonctions rénales.

#### ◆ **Kleinfeld (1980)**

Un homme de 31 ans a été admis à l'hôpital en raison de la couleur rouge foncée de ses urines. L'origine de cette hémoglobinurie a été associée à une inhalation d'arsine au niveau d'un récipient censé être vide. La durée d'exposition a été estimée à 1 à 2 minutes. L'anémie hémolytique fut traitée avec 1 culot globulaire et le patient fut hydraté afin de prévenir une nécrose tubulaire. La concentration d'arsenic dans ses urines à son arrivée à l'hôpital était de 0,72 mg/L et elle tomba à 1 mg/L au quatrième jour d'hospitalisation. Le 8<sup>e</sup> jour, son état de santé lui permit de rentrer chez lui.

#### ◆ **Conso et coll. (1981)**

Cette publication de la Société de Médecine et d'Hygiène du Travail rapporte deux cas d'intoxication professionnelle à l'arsine.

Le 1<sup>e</sup> cas était un homme de 22 ans qui effectuait pour la première fois dans un atelier non ventilé, dépourvu de hotte d'aspiration, une opération de patinage de lustres et d'assiettes en alliage zinc-étain en trempant des pièces dans une solution commerciale contenant 10% d'anhydride d'arsenic. Des vapeurs noirâtres un peu suffocantes se sont dégagées mais ce n'est que 7 heures après le début de son travail que l'ouvrier a ressenti des lombalgies, des douleurs épigastriques et des nausées. Il a vomit et émit des urines rouges foncé. Hospitalisé 3 heures après la fin de l'exposition, il était pâle et fébrile. Son hématicrite était alors de 44%. Douze heures plus tard, le patient était cyanosé et ictérique. Ses urines étaient très rares et foncées. Un peu plus tard, l'hématocrite a chuté à 20% et tous les examens complémentaires ont confirmé l'hémolyse. L'évolution a été marquée

par une anémie de 18 jours traitée par dialyse péritonéale puis hémodialyse. La guérison a été obtenue au bout d'un mois d'hospitalisation.

Le 2<sup>e</sup> cas était une femme de 45 ans, travaillant dans un petit atelier de ferronnerie d'art avec son mari. Elle plongeait des pièces en zinc dans la même solution que celle de l'observation précédente. En raison de mauvaises conditions climatiques, le travail, habituellement réalisé à l'extérieur, a été fait ce jour-là à l'intérieur sans ventilation, ni aspiration. Quatre heures après le début de l'exposition, l'opératrice a ressenti une impression de malaise avec des frissons, des douleurs abdominales, des diarrhées et des vomissements. Immédiatement transportée à l'hôpital, elle y est arrivée fébrile et sub-ictérique. Ses urines étaient rouges. Transférée en réanimation 7 heures après la fin de l'exposition, elle présentait une hémolyse manifeste. Une exsanguino-transfusion a été réalisée 15 heures après la fin de l'exposition. La diurèse a pu être maintenue sous Furosémide et l'insuffisance rénale à diurèse conservée a persisté pendant 12 jours. La guérison sans séquelle a été affirmée par un bilan biologique et urographique normal.

#### ◆ **Phoon et coll. (1984)**

Cette publication rapporte un accident qui s'est déroulé dans une usine de fusion d'étain. Au cours de cet incident, 5 ouvriers ont été exposés à des concentrations non déterminées d'arsine.

Les 5 ouvriers ont été hospitalisés à la suite de symptômes similaires : douleurs abdominales, vomissements, ictère et coloration des urines. En fonction de la gravité des signes cliniques, ces employés furent traités par des injections de dimercaprol, des exsanguino-transfusions et des dialyses péritonéales.

#### ◆ **Mora et coll. (1992)**

Deux cas d'intoxication aiguë par l'arsine ont été observés chez 2 ouvriers chargés du nettoyage de la poche de désulfuration dans une fonderie fabricant des pièces en fonte à graphique sphéroïdal. Ce sont les dosages atmosphériques sur les lieux de travail qui ont permis d'objectiver le dégagement d'arsine. Des taux de 60 ppm ont été observés lors de l'adjonction d'eau sur les scories.

Le premier employé, âgé de 55 ans et sans antécédent notable, a ressenti au cours de son travail de nettoyage, une sensation intense de frissons. Deux heures plus tard, il s'est plaint de brûlures mictionnelles avec une émission d'urines noires associées à des troubles digestifs (nausées et vomissements) et des céphalées. Hospitalisé, il présentait une hémolyse aiguë avec une insuffisance rénale aiguë qui a nécessité la réalisation d'une hémodialyse. La fonction rénale s'est alors lentement améliorée mais une hypertension artérielle s'est développée secondairement.

Le deuxième employé, âgé de 28 ans et sans antécédent notable, a quant à lui ressenti une sensation de brûlure au visage à la fin de son travail. Dans la nuit suivante, il a émit des urines noires. Le lendemain matin, outre une asthénie intense, il a présenté un ictère diffus et a été hospitalisé. Après une hémolyse aiguë accompagnée d'insuffisance rénale modérée transitoire, ce patient a

présenté une hépatite mixte à prédominance cytolytique 20 jours après l'intoxication initiale. Les suites ont été simples.

#### **4.2 DONNEES EXPERIMENTALES CHEZ LES VOLONTAIRES SAINS**

Aucune donnée expérimentale chez les volontaires sains n'a été retrouvée dans la littérature concernant l'arsine.

## **5. DONNEES DE TOXICITE CHEZ L'ANIMAL**

### **5.1 ETUDE DES EFFETS LETAUX**

Le détail des conditions expérimentales est donné en Annexe (c.f. §9., Tableau 1). La cotation des études selon les critères de classification de Klimisch 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**

##### **♦ Levy (1947) - cotation 3**

*Cette n'a pas été réalisée sous BPL. Elle présente néanmoins de nombreux détails techniques. Cependant, la méthode de préparation et de dosage de l'arsine est archaïque et probablement assez peu fiable.*

Des souris ont été exposées par lots de 30 (15 mâles et 15 femelles) en corps entier à 6 concentrations d'arsine (775, 310, 155, 78, 31 et 8 ppm) pendant différents temps allant de 0,33 min à 30 h. Les résultats sont présentés dans le tableau 1 en annexe.

L'auteur a déterminé les CL<sub>50</sub> suivantes :

<b>CL<sub>50</sub> (ppm)</b>	<b>Durée d'exposition (min)</b>
750	0,40
300	1,18
150	2,4
75	12
30	50
7,5	1440

##### **♦ Craig et Frye (1988) - cotation 1**

*Cette étude a été réalisée sous BPL. Elle est présentée sous la forme d'un rapport très complet et bien détaillé présentant tous les critères pour une cotation de Klimisch 1.*

Des rats ont été exposés par lots de 10, par voie naso-pharyngée à 5 concentrations d'arsine (25, 35, 44, 54 et 63 ppm) pendant 4 heures. Les données individuelles de mortalité en fonction des sexes sont rapportées dans le tableau en annexe 2.

Concentration (ppm)	Nombre de morts	Nombre d'animaux exposés
25,2	0	10
35,1	2	10
44	5	10
54,4	9	10
63,5	10	10

La mortalité des animaux a été suivie pendant 14 jours. Lors des intoxications mortelles, la mort est survenue dans les 6 jours et est clairement dépendante de la concentration d'exposition des animaux.

Les auteurs ont calculé une CL<sub>50</sub> générale ainsi qu'une CL<sub>50</sub> par sexe :

- CL<sub>50</sub> = 42,6 ppm IC95 [37,8 – 47,1], pour 4h
- CL<sub>50</sub> (mâle) = 46,8 ppm IC95 [38,9 - 54], pour 4h
- CL<sub>50</sub> (femelle) = 38,9 ppm IC95 [29,7 – 47,2], pour 4h

#### ♦ IRDC (1985a) - cotation 1

*Cette étude a été réalisée sous BPL. Elle est présentée sous la forme d'un rapport très complet et bien détaillé présentant tous les critères pour une cotation de Klimisch 1.*

Sept groupes comprenant chacun 10 rats mâles et 10 femelles sont exposés en corps entier à 97, 170, 200, 260, 260, 350 et 400 ppm d'arsine pendant 30 minutes. Les données individuelles de mortalité en fonction des sexes sont rapportées dans le tableau en annexe 2.

Concentration (ppm)	Nombre de morts	Nombre d'animaux exposés
97	0	20
170	2	20
200	5	20
260	9	20
260	13	20
350	20	20
400	20	20

Les auteurs ont calculé une CL<sub>50</sub> :

- CL<sub>50</sub> = 240 ppm IC95 [225 - 257], pour 30 min

### ◆ IRDC (1985b) - cotation 1

*Cette étude a été réalisée sous BPL. Elle est présentée sous la forme d'un rapport très complet et bien détaillé présentant tous les critères pour une cotation de Klimisch 1.*

Cinq groupes comprenant chacun 10 rats mâles et 10 femelles sont exposés en corps entier à 120, 160, 190, 220 et 220 ppm d'arsine pendant 60 minutes. Les données individuelles de mortalité en fonction du sexe sont rapportées dans le tableau en annexe 2.

Concentration (ppm)	Nombre de morts	Nombre d'animaux exposés
120	2	20
160	7	20
190	10	20
220	16	20
220	16	20

Les auteurs ont calculé une CL<sub>50</sub> :

- CL<sub>50</sub> = 178 ppm                      IC95 [165 - 193], pour 60 min

### ◆ IRDC (1985c) - cotation 1

*Cette étude a été réalisée sous BPL. Elle est présentée sous la forme d'un rapport très complet et bien détaillé présentant tous les critères pour une cotation de Klimisch 1.*

Six groupes comprenant chacun 10 rats mâles et 10 femelles sont exposés en corps entier à 24, 27, 36, 46, 56 et 110 ppm d'arsine pendant 240 minutes. Les données individuelles de mortalité en fonction du sexe sont rapportées dans le tableau en annexe 2.

Concentration (ppm)	Nombre de morts	Nombre d'animaux exposés
24	0	20
27	0	20
36	5	20
46	11	20
56	15	20
110	20	20

Les auteurs ont calculé une CL<sub>50</sub> :

- CL<sub>50</sub> = 45 ppm                      IC95 [42 - 49], pour 4 heures

### 5.1.2 CHEZ LE LAPIN

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.).

### 5.1.3 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.).

### 5.1.4 AUTRES ESPECES

#### ♦ Adberalden (1935) - cotation 4

*Ces résultats sont rapportés dans un rapport du BIBRA sans informations complémentaires sur le protocole expérimental et nous n'avons pas pu retrouver la publication originale. Pour ces raisons, l'étude a été classée 4 selon la cotation de Klimisch.*

Une exposition de 20 minutes à 150 mg/m<sup>3</sup> (45 ppm) d'arsine est fatale pour le chat. De la même façon, une exposition d'une heure à 600 mg/m<sup>3</sup> (180 ppm) d'arsine est fatale pour le singe.

**Tableau récapitulatif des CL<sub>50</sub> déterminées chez différentes espèces animales pour l'arsine (Inchem, CICADS 47, 2002)**

Espèces	CL <sub>50</sub> ppm (mg/m <sup>3</sup> )	Durée d'exposition (min)
Rat	122 (390)	10
Souris	78 (250)	10
Chien	109 (350)	30
Lapin	203 (650)	10

## 5.2 ETUDE DES EFFETS NON LETAUX

### 5.2.1 CHEZ LES RONGEURS : RAT, SOURIS ET COBAYES

#### ♦ Peterson et Bhattacharyya (1985) – Cotation 2

*Cette étude n'a pas été réalisée sous BPL. Cependant, les conditions expérimentales sont bien décrites avec un schéma du système d'exposition. Les résultats sont bien présentés avec des données animales individuelles.*

Un groupe de 8 souris femelles sont exposées pendant 1 heure à différentes concentrations d'arsine (16, 29, 35, 48 et 83 mg/m<sup>3</sup>). Des effets hématologiques (incluant une réduction du nombre de globules rouges) sont observés dans les 24 heures suivant l'exposition à 29, 35, 48 et 83 mg/m<sup>3</sup>. Le retour à un état normal à

lieu en quelques jours à l'exception de la plus forte concentration (83 mg/m<sup>3</sup>) qui a tué toutes les souris au 5<sup>e</sup> jours.

### **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 (OMS, IARC, US EPA, etc.).

### **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 (OMS, IARC, US EPA, etc.).

### **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 (OMS, IARC, US EPA, etc.).



## **6. ANALYSE DES DONNEES DE TOXICITE**

### **6.1 ANALYSE DES DONNEES DE MORTALITE**

#### **6.1.1 ETUDES QUALITATIVES**

Deux études répondant à des critères de qualité pertinents correspondant aux conditions d'exposition accidentelle (espèces, conditions expérimentales) et de résultats ont été retenues. Ces études sont celles de :

- ◆ **IRDC a, b et c (1985) – cotation 1**
- ◆ **Craig et Frye (1988) – cotation 1**

Les résultats de ces études sont présentés dans le tableau en annexe (§10. Annexe 2).

#### **6.1.2 ANALYSE QUANTITATIVE**

Cette analyse quantitative a été effectuée à partir des études retenues en § 6.1.1.

Le modèle statistique employé est le modèle « Log-probit ». Il permet de relier la proportion d'effets (ici mortalité) au niveau d'exposition, caractérisé par une concentration et une durée.

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

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

où  $p$  est la probabilité qu'un individu choisi au hasard et exposé à une concentration  $C$  de substance pendant un temps  $\tau$  présente une réponse (mortalité), en supposant une distribution Log-Normale des tolérances, c'est-à-dire que le logarithme des tolérances est distribué selon une loi Normale centrée.

$F$  est la fonction de distribution cumulée de la loi Normale. Elle s'écrit :

$$F(x) = \frac{1}{\sqrt{2\pi}} \int_{-\infty}^x \exp\left(-\frac{t^2}{2}\right) dt$$

L'étude de Craig et Frye, 1988 n'a été réalisée qu'à un seul temps (240 min). Ainsi, les valeurs des CL1%, CL5% et CL50% calculées par le logiciel probit standard ne sont disponibles qu'à ce temps là. Les valeurs des concentrations

létales aux autres temps ont été extrapolées en utilisant la loi de Haber ( $C^n \cdot t = \text{constante}$ ).

Parallèlement, l'analyse des données a également été effectuée à l'aide du modèle Log-Probit PKPD. Ce modèle, contrairement au modèle Log-Probit standard, tient partiellement compte de la physiologie respiratoire et est basé sur une dose toxique inhalée. La description de ce modèle est disponible sur le site partenaire de l'INERIS suivant : <http://toxi.ineris.fr/>

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  $C_i$
- $\tau_i$  : 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 ( $m$ ,  $\mu$  et  $\sigma$ ) ainsi obtenus par une analyse bayésienne. Les intervalles de confiance sont déterminés sous l'hypothèse d'une fonction de vraisemblance binomiale [FINNEY (1971)]. Le tableau 2 en Annexe (§ 10. Tableau 2) donne les valeurs obtenues.

L'utilisation du logiciel de statistiques (MCSim<sup>®</sup>) a permis d'obtenir les paramètres des équations probit.

Enfin, la valeur  $n$  de la relation de Haber a également été calculée à partir des données analysées et retenues.

Les équations Log-probit établies et les valeurs  $n$  correspondantes pour le rat (Craig et Frye, 1988 – IRDC, 1985 a, b et c) sont les suivantes :

Probit PKPD (Craig et Frye, 1988) :

$$Y = 4,99 \ln (C) + 0,5 \ln (0,6 T) - 21,17$$

$$n = 5,39 \quad \text{IC95 [0,52-14,4]}$$

Probit Standard – une seule durée d'exposition (Craig et Frye, 1988) :

$$Y = 4,13 \ln (C) - 15,07$$

$n = 3$  pour l'extrapolation aux durées d'exposition inférieures à 240 minutes  
et  $n = 1$  pour des durées d'expositions supérieures à 240 minutes.

Probit standard (IRDC, 1985 a, b et c) :

$$Y = 3,04 \ln (C) + 2,45 \ln (T) - 25,27$$

$$n = 1,24 \quad \text{IC95 [1,14-1,35]}$$

Y est une fonction de l'équation probit.

La concentration est exprimée en ppm et la durée d'exposition en minutes.

## 6.2 ANALYSE DES EFFETS NON LETAUX

### 6.2.1 SYNTHÈSE DES EFFETS NON LETAUX CHEZ L'HOMME

Conditions d'exposition	Symptômes	Référence
Deux ouvriers exposés accidentellement à l'arsine lors du nettoyage d'une citerne	<ul style="list-style-type: none"><li>- nausées</li><li>- coloration des urines</li><li>- douleurs abdominales</li><li>- ictère</li></ul>	Elkins et Fahy, 1967
Cinq ouvriers exposés accidentellement à l'arsine lors d'une opération de maintenance d'une pompe	<ul style="list-style-type: none"><li>- nausées</li><li>- vomissements</li><li>- fourmillement dans les membres</li><li>- cyanose</li><li>- marbrures</li><li>- douleur thoracique</li><li>- douleur abdominale</li><li>- coloration des urines</li><li>- arrêt cardiaque</li></ul>	Teitelbaum et coll., 1969
Deux ouvriers exposés accidentellement à l'arsine lors d'une opération d'inspection d'un réacteur chimique	<ul style="list-style-type: none"><li>- frissons</li><li>- sensation de brûlure</li><li>- nausées</li><li>- vomissements</li><li>- coloration des urines</li><li>- douleurs abdominales</li><li>- confusion</li><li>- désorientation</li><li>- marbrures</li></ul>	De Palma, 1969

	- ictère	
Trois ouvriers exposés accidentellement à l'arsine lors de la production de sulfate de zinc	- nausées - léthargie - anorexie - douleurs abdominales - coloration des urines - coloration grise des cheveux - confusion - désorientation	Uldall et coll., 1970
Un ouvrier exposé accidentellement à l'arsine lors de son activité	- sensation de brûlure - douleurs abdominales - nausées - coloration des urines	Pinto, 1976
Deux ouvriers exposés accidentellement à l'arsine lors du débouchage d'une canalisation	- céphalées - nausées - vomissements - engourdissement musculaire - douleurs abdominales - ictère - coloration des urines - désorientation - hallucinations	Parish et coll., 1979
Un ouvrier est exposé accidentellement à de l'arsine pendant 1 à 2 minutes	- coloration des urines	Kleinfeld, 1980
Deux ouvriers exposés accidentellement à l'arsine lors d'opérations de bronzage d'art	- lombalgies - douleurs abdominales - nausées - vomissements - coloration des urines - pâleurs - état fébrile, frissons - cyanose	Conso et coll., 1981

	- ictère	
Cinq ouvriers exposés accidentellement à l'arsine dans une usine de fusion d'étain	- douleurs abdominales - vomissements - ictère - coloration des urines	Phoon et coll., 1984
Deux ouvriers exposés accidentellement à l'arsine lors du nettoyage d'une poche de désulfuration	- frissons - brûlures mictionnelles - coloration des urines - nausées - vomissements - céphalées - hypertension artérielle - asthénie - ictère	Mora et coll., 1992

### 6.2.2 SYNTHÈSE DES EFFETS NON LÉTAUX CHEZ L'ANIMAL

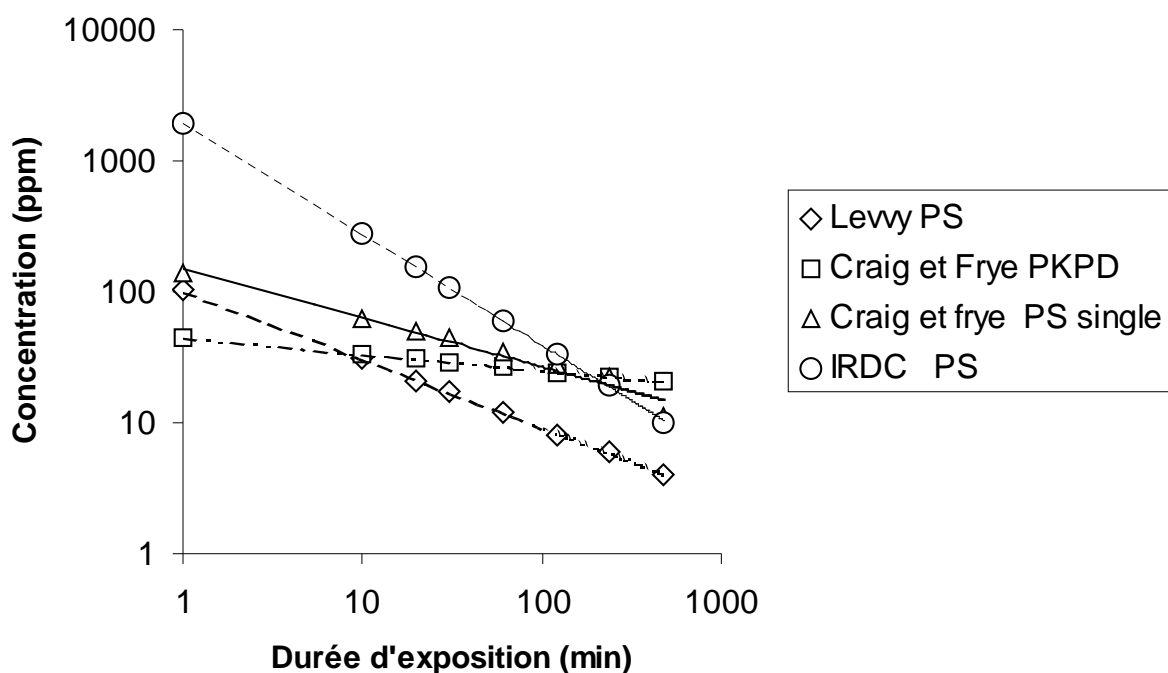
Une seule étude rapportant des effets non létaux chez l'animal a été retrouvée dans la littérature. Elle met en évidence une réduction du nombre de globules rouges chez des souris exposées pendant 1 heure à différentes concentrations d'arsine (Peterson et Bhattacharyya, 1985).

## 7. REVUE DES RESULTATS

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

Les études de létalité chez l'animal sont disponibles chez le rat (IRDC, 1985a, b et c – Craig et Frye, 1988) ou la souris (Levy, 1947). La souris est l'espèce la plus sensible. L'étude de Levy a été cotée 3 en raison de la mauvaise qualité des données alors que celles de Craig et Frye et de l'IRDC ont été réalisées sous BPL et par conséquent cotées 1.

Temps (min)	CL <sub>01</sub> (ppm)									
	Levy (Probit std)	Craig et Frye (PKPD)			Craig et Frye (Probit Std)			IRDC a, b et c (Probit Std)		
			G	M	F	G	M	F	G	M
1	102	46	55	45	160	186	137	1897	2349	1906
10	31	37	43	34	74	87	63	297	405	274
20	21	34	40	31	59	69	50	170	239	153
30	17	33	39	29	52	60	44	123	175	108
60	12	30	36	27	41	48	35	70	103	60
120	8	28	34	24	32	38	28	40	61	34
240	6	<b>27</b>	<b>32</b>	<b>22</b>	<b>26</b>	<b>30</b>	<b>22</b>	<b>23</b>	<b>36</b>	<b>19</b>
480	4	25	29	21	13	15	11	13	21	10



De plus, l'étude de Craig et Frye a été effectuée pour une durée d'exposition unique de 4 heures alors que l'étude réalisée par l'IRDC a testé 3 durées d'exposition : 30, 60 et 240 minutes. Il convient de remarquer qu'en se plaçant à 4 heures (240 minutes), les valeurs des CL1% pour les études de Craig et Frye et de l'IRDC sont similaires. Cependant, les résultats obtenus dans l'étude de l'IRDC semblent nettement au-dessus de ceux obtenus dans la littérature.

Les études de Craig et Frye, 1988 et de l'IRDC, 1985 a, b et c présentent des données individuelles de mortalité pour les deux sexes. L'analyse des résultats met en évidence une sensibilité plus importante des rats femelles dans les deux cas.

Notons enfin que les mécanismes physiopathologiques exacts de l'arsine ne sont pas connus malgré une action retardée très nette. De plus, il existe une grande variabilité inter- et intra-espèce.

## 7.2 SEUILS D'EFFETS LÉTAUX CHEZ L'HOMME

A l'examen de l'ensemble des informations disponibles, le groupe d'experts toxicologues a choisi de retenir les études conduites par IRDC, 1985 chez les rats femelles pour la fixation des seuils d'effets létaux en cas d'émission accidentelle d'arsine. Les résultats obtenus avec le logiciel Probit Standard ont été retenus puisque les études de toxicité ont été conduites à plusieurs temps d'exposition et un facteur 10 a été appliqué pour tenir compte de l'incertitude sur le mécanisme d'action et la variabilité inter- et intra-espèce.

Le tableau en annexe (c.f. §10., Annexe 3) donne les CL<sub>01</sub>, CL<sub>05</sub> et CL<sub>50</sub> pour le rat (IRDC, 1985 a, b et c) ainsi que leurs intervalles de confiance à 95% et pour des durées d'exposition de 1, 10, 20, 30, 60, 120, 240 et 480 minutes.

Les seuils d'effets létaux 1% (SPEL) et 5% (SELS) pour l'arsine sont donc les suivants :

TEMPS (min)	SPEL	
	mg/m <sup>3</sup>	ppm
1	611	191
10	86	27
20	48	15
30	35	11
60	19	6
120	10	3
240	6	2
480	3	1

Ces résultats sont cohérents avec les seuils déterminés en 1998 et avec les observations de Peterson et Bhattacharyya, 1985 qui ont observé 100% d'animaux morts après une exposition de 26 ppm pendant 60 minutes.

TEMPS (min)	SELS	
	mg/m <sup>3</sup>	ppm
1	758	237
10	109	34
20	61	19
30	42	13
60	22	7
120	13	4
240	6	2
480	3	1

Il convient de noter que les valeurs des SPEL et SELS sont très proches (équivalentes aux incertitudes de calcul près). Une attention toute particulière devra donc être portée lors de l'utilisation de ces valeurs par les gestionnaires de risque.

### 7.3 SEUILS DES EFFETS IRREVERSIBLES

La détermination des seuils d'effets irréversibles (SEI) n'a pas été possible à la vue des études toxicologiques disponibles dans la littérature.

Conformément à la méthodologie de détermination des seuils de toxicité aiguë, le groupe d'experts toxicologues propose d'utiliser la méthode 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 de l'arsine étant considérés comme systémiques, un facteur par défaut supplémentaire de 1/9 a été retenu par le groupe d'expert :

$$SEI = 1/3CL1\% \times 1/9 = 1/27 CL1\%$$

1	7
10	1
20	0,6
30	0,4
60	0,2
120	0,1
240	0,07
480	0,04



A l'examen des résultats, le groupe d'experts toxicologues propose de retenir un SEI unique de 0,2 ppm compte tenu des valeurs observées et des incertitudes de calcul.

TEMPS (min)	SEI	
	mg/m <sup>3</sup>	ppm
1	0,6	0,2
10	0,6	0,2
20	0,6	0,2
30	0,6	0,2
60	0,6	0,2
120	0,6	0,2
240	0,6	0,2
480	0,6	0,2

#### 7.4 SEUILS DES EFFETS REVERSIBLES

Une seule étude rapporte des données sur des effets réversibles après une exposition de souris à différentes concentrations d'arsine pendant 1 heure (Peterson et Bhattacharyya, 1985). Les données étant disponibles uniquement pour une durée d'exposition de 1 heure et chez la souris, espèce dont la fréquence respiratoire est très différente du rat, cette étude n'a pas été retenue pour la détermination de seuils des effets réversibles.

#### 7.5 SEUIL DE PERCEPTION

L'arsine est un gaz inodore à l'état naissant mais la substance peut prendre une odeur légèrement alliagée par oxydation dans l'air. Cette odeur est détectable dès 0,5 ppm (0,26 à 0,62 ppm) (INRS, 2005).

## **8. CONCLUSION**

### **♦ Seuils d'effets létaux**

<b>TEMPS (min)</b>	<b>SPEL</b>	
	<b>mg/m<sup>3</sup></b>	<b>ppm</b>
1	611	191
10	86	27
20	48	15
30	35	11
60	19	6
120	10	3
240	6	2
480	3	1

<b>TEMPS (min)</b>	<b>SELS</b>	
	<b>mg/m<sup>3</sup></b>	<b>ppm</b>
1	758	237
10	109	34
20	61	19
30	42	13
60	22	7
120	13	4
240	6	2
480	3	1

◆ **Seuils d'effets irréversibles**

TEMPS (min)	SEI	
	mg/m <sup>3</sup>	ppm
1	0,6	0,2
10	0,6	0,2
20	0,6	0,2
30	0,6	0,2
60	0,6	0,2
120	0,6	0,2
240	0,6	0,2
480	0,6	0,2

◆ **Seuils d'effets réversibles**

Les données de la littérature ne sont pas suffisantes pour déterminer des seuils des effets réversibles pour l'arsine.

◆ **Seuil de perception**

Limite olfactive : 0,5 ppm (1,6 mg/m<sup>3</sup>).

## **9. REFERENCES**

- AIHA** (1965). Arsine. In: Hygienic guide series. Am Ind Hyg Assoc J 26:438-441.
- BIBRA International.** (1993). Arsine. Toxicity Profile.
- Conso F., Bismuth C. et Toureau C.** (1982). Intoxication par hydrogène arsénié dans des ateliers de bronzage d'art. *Archives des Maladies Professionnelles*, 43, 5, p 375- 392.
- Craig D.K. et Frye J.** (1988). Acute LC<sub>50</sub> Nose Only Inhalation Toxicity Studies of Arsine in Rats. Battelle, Columbus, OH.
- DePalma A.E.** (1969). Arsine intoxication in a chemical plant. *J. Occup. Med.* 11 : 582- 587.
- Elkins H.B. et Fahy J.P.** (1967). Arsine poisoning from aluminum tank cleaning. *Ind. Med. Surg.* 36 : 747-749.
- Henderson Y., Haggard H.W.** (1943). Noxious gases. 2<sup>e</sup> édition. New York, NY: Reinhold Publishing Corporation, p. 242.
- INCHEM.** Arsine. Human Health Aspects, CICADS n°47, 2002.
- Institut National de Recherche en Sécurité.** Comparaison des seuils olfactifs de substances chimiques avec des indicateurs de sécurité utilisés en milieu professionnel. Hygiène et sécurité du travail, Cahiers de notes documentaires, 1<sup>e</sup> trimestre 2005, ND 2221, 198, 7-21.
- Institut National de Recherche en Sécurité.** Trihydrure d'arsenic. Fiche toxicologique n°53, 2000.
- International Research and Development Corporation (a).** Arsine – LC<sub>50</sub> acute inhalation toxicity evaluation in rats (30 min), 25 octobre 1985, report n°533-001, AT&T Bell laboratories.
- International Research and Development Corporation (b).** Arsine – LC<sub>50</sub> acute inhalation toxicity evaluation in rats (60 min), 28 octobre 1985, report n°533-002, AT&T Bell laboratories.
- International Research and Development Corporation (c).** Arsine – LC<sub>50</sub> acute inhalation toxicity evaluation in rats (240 min), 1 novembre 1985, report n°533-003, AT&T Bell laboratories.
- Kleinfeld M.J.** (1980). Arsine poisoning. *J. Occup. Med.*, 22(12) : 820-821.
- Lauwerys R.** Toxicologie industrielle et intoxications professionnelles. 4<sup>e</sup> édition. Masson, 1999, p153-154.
- Levinsky W.J., Samlley R.V., Hillyer P.N. et Shindler R.L.** (1970). Arsine hemolysis. *Arch. Environ. Health* 20 : 436-440.
- Levy G.A.** (1947). A study of arsine poisoning. *Q. J. Exp. Physiol.*, 34 : 47-67.
- Mora V., Pairon J.C., Garnier R., Laureillard J., Lionnet F., Hoguet L., Schaeffer A., Efthymiou M.L. et Brochard P.** (1992). Intoxication aiguë par l'hydrogène arsénié dans une fonderie de métaux ferreux. *Arch. Mal. Prof.* 53 : 167-173.

- Morse K.M. et Setterlind A.N.** (1950). Arsine poisoning in the smelting and refining industry. *Arch. Ind. Hyg. Occup. Med.*, 129 : 148-169.
- Parish G.G., Glass R. et Kimbrough R.** (1979). Acute arsine poisoning in two workers cleaning a clogged drain. *Arch. Environ. Health*, 224-227.
- Phoon W.H., Chan M.O.Y., Goh C.H., Edmonston R.P.S., Kevek Y.K., Gan S.L., Ngui S.J. et Kwok S.F.** (1984). Five cases of arsine poisoning. *Ann. Acad. Med.* 13(Suppl. 2) : 394-398.
- Peterson D.P. et Battacharrya M.H.** (1985). Hematological responses to arsine exposure : quantification of exposure response in mice. *Fund. Appl. Toxicol.*, 5 : 499-505.
- Pinto S.S.** (1976). Arsine poisoning: Evaluation of the acute phase. *J. Occup. Med.* 22 : 633-635.
- Pinto S.S., Petronella S.J., Johns D.R. et Arnold M.F.** (1950). Arsine poisoning. *Arch. Ind. Hyg. Occup. Med.* 1 : 437-451.
- RTECS.** (1987). Arsine. DHHS (NIOSH) Publ. N°87-114. Cincinnati, OH. P. 159.
- Spolyar L.W. et Harger R.N.** (1950). Arsine poisoning. *Ind. Hyg. Occup. Med.*, 419-436.
- Teitelbaum D.T., Kier L.C.** (1969). Arsine poisoning: report of five cases in the petroleum industry and a discussion of the indications for exchange transfusion and hemodialysis. *Arch Environ Health* 19 : 133-143.
- Uldall P.R., Khan H.A., Ennis J.E., McCallum R.I. et Grimson T.A.** (1970). Renal damage from industrial arsine poisoning. *Br. J. Ind. Med.* 27 : 372-377.

## **10. LISTE DES ANNEXES**

<b>Repère</b>	<b>Désignation précise</b>	<b>Nb pages</b>
<b>Annexe 1</b>	Cotation de Klimisch	1
<b>Annexe 2</b>	Principales données expérimentales sur la mortalité induite par l'arsine.	2
<b>Annexe 3</b>	Concentrations létales déterminées pour l'arsine chez le rat (IRDC, 1985 a, b et c).	1
<b>Annexe 4</b>	Résultats obtenus pour le rat (IRDC, 1985 a, b et c) en sortie du logiciel Log-Probit Standard	6

# Annexe 1

***Cotation de Klimisch : critères pour la détermination de la validité scientifique d'une étude.***

<b>Cotation</b>	<b>Signification</b>
1	<b>Acceptable</b> <i>Etude conduite sous « Bonnes Pratiques de Laboratoire ».</i>
2	<b>Acceptable avec restrictions</b> <i>Etude qui n'a pas été réalisée sous BPL mais qui est très bien documentée.</i>
3	<b>Non acceptable</b> <i>Etude pour laquelle les données scientifique sont insuffisantes pour en évaluer la pertinence.</i>
4	<b>Etude non évaluable</b> <i>Résumé, littérature secondaire, publication en langue étrangère (autre que l'anglais).</i>

## Annexe 2

### Principales données expérimentales sur la mortalité animale induite par l'arsine.

Etudes	Espèces	Durée d'exposition (min)	Concentration (ppm)	Nombre de décès	Nombre d'animaux par lot	Valeur
Craig et Frye	Rats	240	<i>Mâle</i>			1
			25,2	0	5	
			35,1	0	5	
			44	2	5	
			54,4	4	5	
			63,5	5	5	
			<i>Femelle</i>			
			25,2	0	5	
			35,1	2	5	
			44	3	5	
			54,4	5	5	
			63,5	5	5	
			<p>CL<sub>50</sub> = 42,6 ppm, 240 min            CL<sub>50</sub> = 46,8 ppm, 240 min (mâle)            CL<sub>50</sub> = 38,9 ppm, 240 min (femelle)</p>			
IRDC	Rats	30	<i>Mâle</i>			1
			97	0	10	
			170	0	10	
			200	0	10	
			260	2	10	
			260	5	10	
			350	10	10	
			400	10	10	
			<i>Femelle</i>			
			97	0	10	
			170	2	10	
			200	5	10	



			260	7	10	
			260	8	10	
			350	10	10	
			400	10	10	
CL <sub>50</sub> = 240 ppm, 30 min						
IRDC	Rats	60	<i>Mâle</i>			1
			120	0	10	
			160	1	10	
			190	4	10	
			220	6	10	
			220	7	10	
			<i>Femelle</i>			
			120	2	10	
			160	6	10	
			190	6	10	
			220	10	10	
			220	9	10	
			CL <sub>50</sub> = 178 ppm, 60 min			
IRDC	Rats	240	<i>Mâle</i>			1
			24	0	10	
			27	0	10	
			36	0	10	
			46	1	10	
			56	6	10	
			110	10	10	
			<i>Femelle</i>			
			24	0	10	
			27	0	10	
			36	5	10	
			46	10	10	
			56	9	10	
110	10	10				
CL <sub>50</sub> = 45 ppm, 240 min						

Lewy	Souris	1800	8	6	6	3
		1620		3	6	
		1440		3	6	
		1260		3	6	
		1080		0	6	
		900		0	6	
		70	31	30	30	
		50		15	30	
		15	78	21	30	
		9		10	30	
		10	155	30	30	
		5		28	30	
		2,5		17	30	
		1,7		0	30	
		1,25	310	17	30	
		0,83		4	30	
		0,5	775	28	30	
		0,33		6	30	
		CL <sub>50</sub> = 30 ppm, 50 min				
CL <sub>50</sub> = 7,5 ppm, 24 h						

## Annexe 3

### **Concentrations létales déterminées pour l'arsine chez le rat femelle (IRDC, 1985 a, b et c) avec le logiciel Probit-Standard.**

Le tableau suivant présente pour chaque durée d'exposition (en minutes), la valeur du mode de les concentrations létales 1%, 5% et 50% (en ppm) associées à un intervalle de confiance à 95%.

<b>Temps</b>	<b>CL<sub>1%</sub></b>	<b>CL<sub>5%</sub></b>	<b>CL<sub>50%</sub></b>
<b>1</b>	1906 [923 – 2740]	2370 [1240 – 3350]	4001 [2470 – 5760]
<b>10</b>	274 [163 – 346]	340 [221 – 416]	575 [449 – 685]
<b>20</b>	153 [96 – 187]	190 [131 – 224]	320 [267 – 363]
<b>30</b>	108 [70 – 131]	135 [96 – 157]	228 [197 – 252]
<b>60</b>	60 [41 – 72]	75 [55 – 86]	127 [114 – 137]
<b>120</b>	34 [23 – 40]	42 [31 – 48]	71 [64 – 78]
<b>240</b>	19 [13 – 23]	23 [17 – 28]	39 [34 – 46]
<b>480</b>	10 [7 – 13]	13 [10 – 16]	22 [18 – 27]

#### **Equation Log-Probit correspondante :**

$$Y = 3,14 \ln (\text{Concentration}) + 2,65 \ln (\text{Temps}) - 26,08$$

$$n = 1,19 \quad \text{IC95 [1,08 – 1,36]}$$

# Annexe 4

*Résultats obtenus pour le rat en sortie du logiciel Log-Probit standard (IRDC, 1985 a, b et c).*

## Simulations output

Binary regression with the standard probit model

### 1/ The data

Substance : Arsine

Species : Rats femelles

Study reference : IRDC, 1995 a, b et c

Number of groups : 18

Concentration	Time	N_obs	N_incid
97	30	10	0
170	30	10	2
200	30	10	5
260	30	10	7
260	30	10	8
350	30	10	10
400	30	10	10
120	60	10	2
160	60	10	6
190	60	10	6
220	60	10	10
220	60	10	9
24	240	10	0
27	240	10	0
36	240	10	5
46	240	10	10
56	240	10	9
110	240	10	10

## 2/ Model parameter estimates and their confidence intervals

**Model parameter estimates**

	Estimate*	95% Confidence Interval
n	1.186	[1.076,1.362]
mu	8.294	[7.81,8.66]
sigma	0.318	[0.257,0.467]

\* The estimate is obtained from maximum posterior vector.

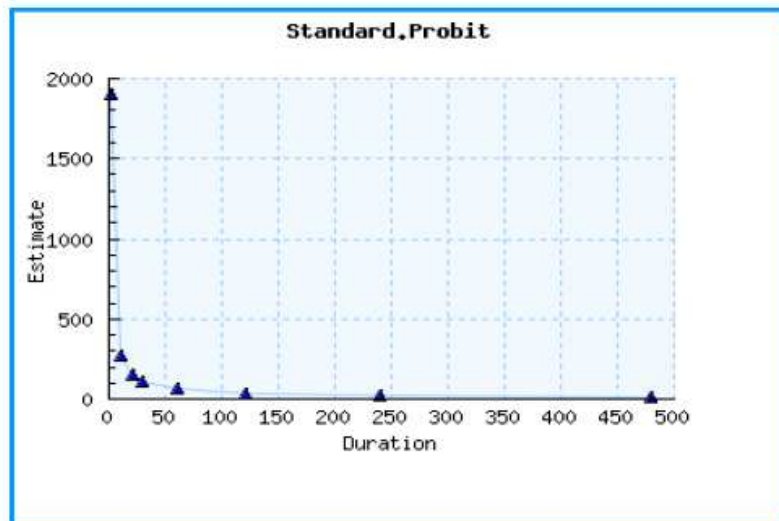
Effective toxic dose is approximately :

$$3.145 \ln( C ) + 2.65 \ln( \text{Time} ) - 26.082$$

### 3/ Reference concentrations and their 95% confidence intervals

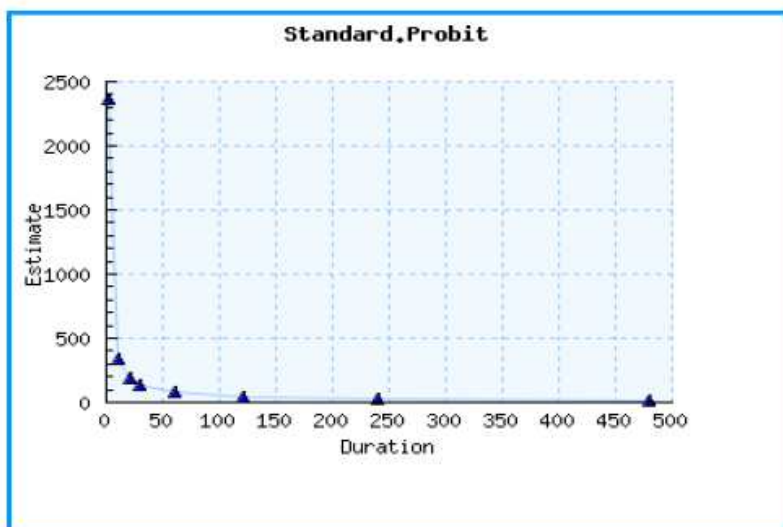
Reference concentrations LC1% and their 95% confidence intervals

	estimate	95% Confidence Interval
1	1905.76	[923,2740]
10	273.677	[163,346]
20	152.588	[96,187]
30	108.419	[70.3,131]
60	60.449	[40.7,71.7]
120	33.703	[22.9,40]
240	18.791	[12.8,22.7]
480	10.477	[7.08,13.1]



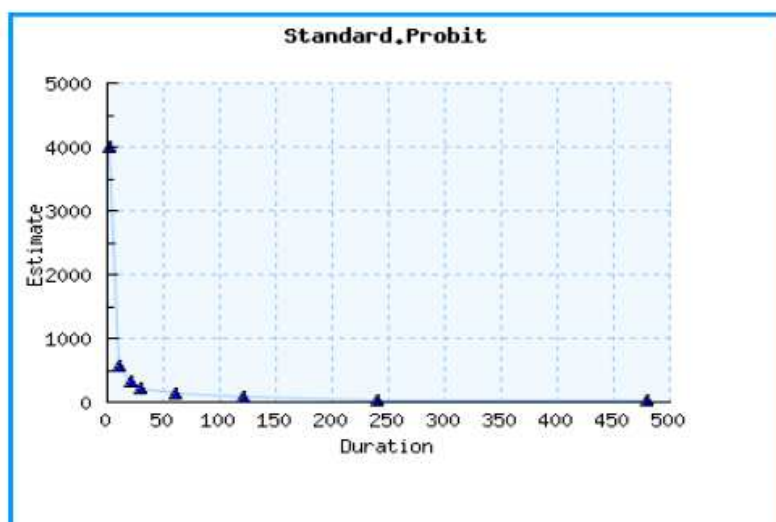
**Reference concentrations LC5% and their 95% confidence intervals**

	estimate	95% Confidence Interval
1	2370.12	[1240,3350]
10	340.362	[221,416]
20	189.769	[131,224]
30	134.837	[96.1,157]
60	75.178	[55.4,86]
120	41.916	[31.5,48.1]
240	23.37	[17.4,27.6]
480	13.03	[9.55,16]



### Reference concentrations LC50% and their 95% confidence intervals

	estimate	95% Confidence Interval
1	4001.24	[2470,5760]
10	574.6	[449,685]
20	320.368	[267,363]
30	227.632	[197,252]
60	126.916	[114,137]
120	70.762	[63.6,77.7]
240	39.453	[34.2,45.6]
480	21.997	[18.1,27.2]





#### 4. Probability of an adverse response of all the simulation

