

RAPPORT D'ÉTUDE
N°06DR071

22/01/2008

**Seuils de Toxicité aiguë
Phosphine**

INERIS

*maîtriser le risque |
pour un développement durable |*

Seuils de Toxicité aiguë - Phosphine

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

Client : 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.

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

TABLE DES MATIERES

1. RÉSUMÉ.....	4
2. INTRODUCTION	7
3. VALEURS OFFICIELLES EXISTANTES	10
4. DONNÉES DE TOXICITÉ CHEZ L'HOMME	12
4.1 Données épidémiocliniques	12
4.2 Données expérimentales chez les Volontaires Sains.....	15
5. DONNÉES DE TOXICITE CHEZ L'ANIMAL	16
5.1 Etude des effets létaux.....	16
5.2 Etude des effets non létaux.....	18
6. ANALYSE DES DONNÉES DE TOXICITÉ	20
6.1 Analyse des données de mortalité	20
6.2 Analyse des effets non létaux	22
7. REVUE DES RESULTATS.....	23
7.1 Extrapolation des données expérimentales de l'animal à l'homme	23
7.2 Seuils d'effets létaux chez l'homme	23
7.3 Seuils des effets irréversibles.....	24
7.4 Seuils des effets réversibles.....	25
7.5 Seuil de perception	25
8. CONCLUSION.....	26
9. RÉFÉRENCES	28
10. LISTE DES ANNEXES	29

1. RESUME

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

Les définitions de ces seuils de toxicité ont été actées le 20 août 2003, entre les représentants de l'Administration, de l'INERIS et de l'Industrie Chimique et sont reprises dans la méthodologie révisée en décembre 2007.

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 premiers effets létaux**" (SPEL), des "**seuils des effets létaux significatifs**" (SELS), des "**seuils des effets irréversibles**" (SEI), des "**seuils des effets réversibles**" et un "**seuil de perception**" (SP) pour la phosphine.

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 ³	ppm
1	NS	NS
10	17165	12349
20	4337	3120
30	1939	1395
60	491	353
120	124	89
240	32	23
480	8	6

NS : Non significatif

TEMPS (min)	SELS	
	mg/m ³	ppm
1	NS	NS
10	18612	13390
20	4702	3383
30	2103	1513
60	531	382
120	135	97
240	33	24
480	8	6

NB : Nous attirons l'attention du lecteur sur le fait que les valeurs des SPEL et des SELS sont très proches. Ainsi, ces seuils devront être utilisés avec beaucoup de précautions.

◆ **Seuils d'effets irréversibles**

TEMPS (min)	SEI	
	mg/m ³	ppm
1	NS	NS
10	1907	1372
20	482	347
30	215	155
60	54	39
120	14	10
240	4	3
480	1,5	1

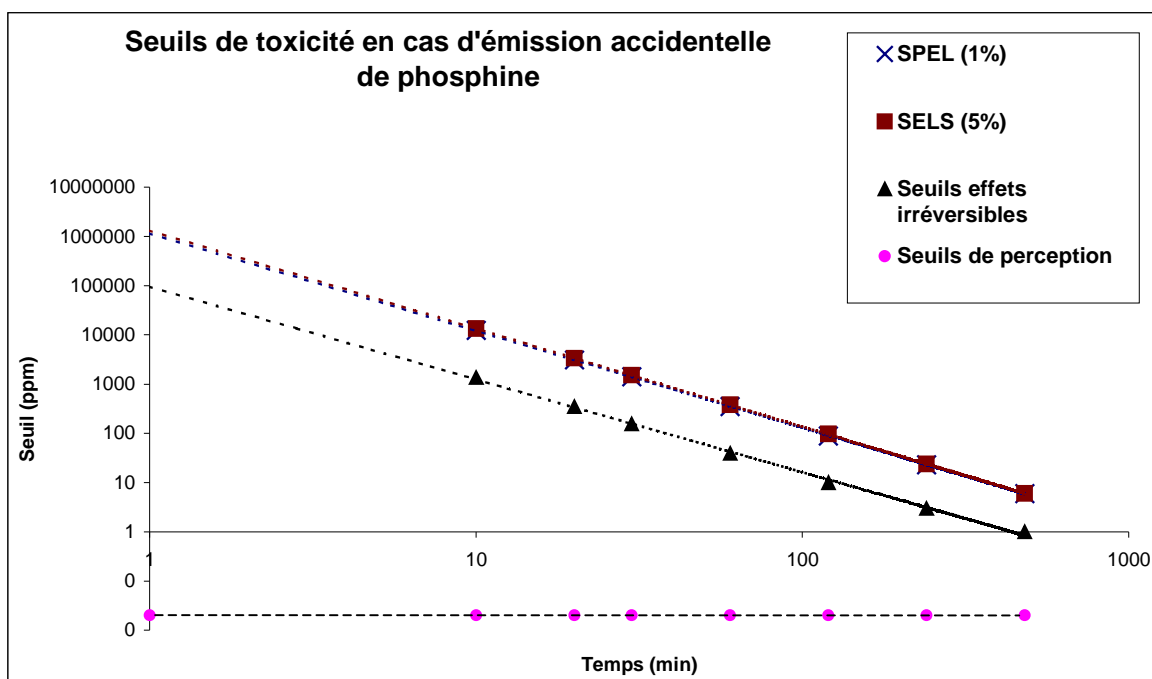
◆ **Seuils d'effets réversibles**

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

◆ **Seuil de perception**

0,02 ppm.

Graphe récapitulatif des seuils de toxicité aiguë



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 en décembre 2007.

Trois types d'effets toxiques ont été définis :

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

Les couples concentration - durée d'exposition associés à ces effets permettent de déterminer les seuils de toxicité aiguë que sont les "**seuils des effets létaux significatifs**" (SELS), les "**seuils des premiers effets létaux**" (SPEL), les "**seuils des effets irréversibles**" (SEI) et les "**seuils des effets réversibles**" (SER) et le "**seuil de perception**" (SP).

Le "**seuil des effets létaux significatifs**" (SELS) correspond à la concentration dans l'air, pour une durée d'exposition donnée, au dessus de laquelle on pourrait observer 5% de mortalité au sein de la population exposée.

Le "**seuil des premiers effets létaux**" (SPEL) correspond à la concentration dans l'air, pour une durée d'exposition donnée, au dessus de laquelle on pourrait observer 1% de mortalité au sein de la population exposée.

Le "**seuil des effets irréversibles**" (SEI) correspond à la concentration, pour une durée d'exposition donnée, au dessus de laquelle des effets irréversibles peuvent apparaître au sein de la population exposée.

Le "**seuil des effets réversibles**" (SER) correspond à la concentration, pour une durée d'exposition donnée, au dessus de laquelle la population exposée peut présenter des effets réversibles.

Le "**seuil de perception**" (SP) correspond à la concentration entraînant la détection sensorielle de la substance chimique par la population exposée.

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

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 la phosphine.

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

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

Mmes Clemente (IRSN) - Dechariaux (MSFPH/DGS) - Hubert (MEDD/DPPR) - Tissot (INERIS).

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

Les principales caractéristiques physico-chimique de la phosphine sont rassemblées dans le tableau ci-dessous :

Paramètre	Valeur/description	Référence
Nom chimique	Trihydrure de phosphore ou hydrogène phosphoré ou phosphine	-
Numéro CAS	7803-51-2	INRS, 1987
Formule chimique	PH ₃	INRS, 1987
Etat physique	Gaz	INRS, 1987
Poids moléculaire	34,04 g.mol ⁻¹	INRS, 1987
Tension de vapeur	4080 kPa à 20°C	INRS, 1987
Concentration à saturation	Non significatif	-
Densité	1,146 à 20°C	INRS, 1987
Solubilité	0,04 g dans 100 g d'eau à 20°C (peu soluble)	INRS, 1987
Température d'ébullition/fusion	-87,8°C/-134°C	INRS, 1987
Limite d'explosivité	Limite inférieure : 2%	INRS, 1987
Conversion	1 mg/m ³ = 0,72 ppm 1 ppm = 1,39 mg/m ³ (20°C, 1013 hPa)	-

La phosphine est peu utilisée dans l'industrie. Elle trouve quelques applications dans la fabrication des semi-conducteurs et en synthèse organique. Cependant, certaines opérations industrielles ou agricoles sont susceptibles de dégager de la phosphine, notamment chaque fois qu'il peut y avoir action de l'eau ou d'un acide

sur les phosphures métalliques ou formation d'hydrogène en présence de phosphore ou de ses composés (INRS, 1987).

A température ordinaire, ce gaz plus lourd que l'air est incolore et inodore lorsqu'il est pur. Cependant, il possède généralement une odeur de poisson pourri attribuée à la présence d'impuretés. Peu soluble dans l'eau, c'est un composé stable (INRS, 1987).

2. VALEURS OFFICIELLES EXISTANTES

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

Temps (min)	10	20	30	60	120
Effets létaux	Courbes Rhône-Poulenc/SEI (1990)				
S.E.L. (ppm)	550	450	400	320	-
Effets irréversibles	Courbes Rhône-Poulenc/SEI (1990)				
S.E.S. (ppm)	200	200	200	-	-
Odeur	Valeur tirée de la fiche INRS				
S.P. (ppm)	0,02				

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 la phosphine, les valeurs des E.R.P.G. (2004) sont :

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

De plus, le comité **A.E.G.L.s** (Acute Exposure Guideline Levels) a publié au Federal Register de septembre 2004 les valeurs A.E.G.L.s de la phosphine. Ces valeurs ont le statut de "interim" 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 la phosphine sont les suivantes :

Durée (min)	10	30	60	240	480
A.E.G.L.-1 (ppm)	NR	NR	NR	NR	NR
A.E.G.L.-2 (ppm)	4	4	2	0,5	0,25
A.E.G.L.-3 (ppm)	7,2	7,2	3,6	0,9	0,45

Pour l'A.E.G.L-3, le comité a retenu comme point de départ la concentration ne causant pas de mort chez des rats Sprague-Dawley exposés pendant 18 heures à de la phosphine. Le facteur d'incertitude total est de 30.

Rappel : Il existe également une valeur seuil I.D.L.H. (1987) correspondant à un niveau d'exposition maximal en milieu professionnel pour une durée de 30 minutes n'entravant pas l'évacuation des individus, ni n'induisant d'effets nocifs irréversibles. Pour la phosphine, la valeur initiale était de 200 ppm mais elle a été révisée en 1995 et ramenée à 50 ppm. La révision de cette valeur était basée sur des études de toxicité aiguë par inhalation chez l'homme.

La classification/étiquetage selon la Directive 67/548 CEE est : F⁺ R12 – R17 – T⁺, R26 – C, R34 et N, R50.

3. DONNEES DE TOXICITE CHEZ L'HOMME

Classiquement, la phosphine peut être générée soit à partir de pastilles de phosphore d'aluminium utilisées comme pesticide par fumigation (agriculture), soit par relargage accidentel dans l'industrie électronique (semi-conducteurs). Plus récemment, un risque d'exposition à la phosphine a été identifié lors de production clandestine de méthamphétamine (Sudakin, 2005).

D'un point de vue toxicologique, le principal danger réside dans l'inhalation de phosphine qui provoque rapidement des troubles neurologiques (coma, convulsions) et respiratoires (œdème aigu du poumon) et à des concentrations plus faibles une irritation, une atteinte du système nerveux central (vertige, céphalée, tremblement, coma) et des troubles gastro-intestinaux (INRS, 1987). La phosphine ne provoque pas d'hémolyse (INRS, 1987).

La phosphine est une substance nucléophile qui agit comme un agents réducteur puissant capable d'interagir et/ou d'inhiber certains enzymes cellulaires impliqués dans des processus métaboliques. Les premières études sur les mécanismes d'action de la phosphine ont mis en évidence des effets d'inhibition spécifiques de la cytochrome c oxydase mitochondriale. Cette inhibition associée à l'inhibition d'autres enzymes cellulaires conduit à la génération de radicaux superoxyde et de peroxydes. Ainsi, la phosphine induit des atteintes cellulaires dues à un stress oxydant sévère, notamment par peroxydation lipidique (NPIC).

3.1 DONNEES EPIDEMIOCLINIQUES

◆ Sudakin D.L. (2005)

Un homme de 42 ans était employé depuis 14 ans dans une usine de fabrication de pastilles de fumigation de phosphore d'aluminium. Son travail consistait à intervenir à différents niveaux du procédé de production qui inclus le mélange du phosphore d'aluminium avec du carbonate d'ammonium puis l'ajout de talc et de zinc pour obtenir une pastille de fumigation.

Le respect des règles de sécurité au travail (port de gants, de masque de protection individuel etc.) ne semblait pas parfaitement respecté dans cette usine.

Un jour où il trouvait la consistance de son produit différentes de l'habitude, il ressentit une douleur thoracique, des difficultés respiratoires, une sensation de fatigue, des étourdissement, une désorientation, des nausées et des vomissements. Au premier examen par le médecin du travail, il était conscient mais pâle. Sa fréquence cardiaque était de 58 battements par minutes et sa tension de 78/58 mmHg. Le médecin le fit transporté à l'hôpital suspectant un infarctus du myocarde.

A l'arrivée aux urgences, l'ECG montrait un rythme sinusal normal sans anomalie de l'onde T ou de sus-décalage ST. Les analyses de sang étaient normales à l'exception d'une élévation des CK (247 U/L). La radiographie thoracique était normale. Aucun antécédent cardiovasculaire n'a été rapporté.

Son état s'est rapidement amélioré puisque les symptômes ont spontanément disparu en 6 heures. Il sortit de l'hôpital le lendemain.

Cet article rapporte également 3 cas mortels associés à une inhalation de phosphine en août 1996 dans une chambre de motel transformée en laboratoire artisanal de synthèse de méthamphétamine. En effet, un dégagement de phosphine peut se produire à partir de l'acide phosphorique qui est formé lors de la réaction de l'iode avec le phosphore rouge en milieu aqueux. Les investigations réalisées par les experts scientifiques du bureau du Sheriff de Los Angeles ont mis en évidence, à l'aide de tubes Dräger, une concentration atmosphérique de phosphine dans la chambre supérieure de 0,3 ppm à la TLV.

Enfin, un cas d'intoxication dans les mêmes conditions a également été rapporté. La personne a été exposée à 2,7 ppb de phosphine pendant 20 à 30 minutes et a ressenti une ébriété, des maux de tête et elle s'est mise à tousser.

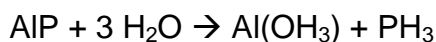
◆ Heyndrickx A. et coll. (1976)

Deux enfants âgés de 2 et 4 ans jouaient sur du froment qui avait été fumigé avec du malathion, de la pyrèthrine et du phosphore d'hydrogène (PH₃). Ces enfants sont décédés dans leur lit dans un délai de 18 heures après l'exposition. En raison d'une ecchymose sur le front, le médecin qui a constaté le décès a refusé de signer le certificat médical. Mais l'autopsie des corps a montré que la cause de la mort n'était pas d'origine organique ni violente et une expertise toxicologique a été requise.

Aucun médicament, sauf l'alcool (attribué à l'hydrolyse du malathion), ne fut retrouvé. Cependant comme l'alcool constituait une preuve indirecte de l'ingestion de malathion, les auteurs ont conclu que la phosphine avait également été ingérée et que, par conséquent, la mort des enfants était attribuable à cette substance qui est beaucoup plus toxique que le malathion.

◆ Wilson R. et coll. (1980)

Deux enfants et 29 des 31 membres d'équipage d'un cargo transportant du grain sont tombés subitement malades après avoir inhalés de la phosphine lors d'une opération de fumigation avec du phosphore d'aluminium. La réaction de génération de la phosphine est la suivante :



Un des enfants est décédé alors qu'il était évacué par hélicoptère vers un centre hospitalier.

Les principaux symptômes ressentis par ces personnes ont été des maux de tête, une sensation de fatigue, des nausées, des vomissements, de la toux et des difficultés respiratoires. L'examen clinique a mis en évidence un ictère, des paresthésies, une ataxie, des tremblements et une diplopie.

L'analyse anatomo-pathologique réalisée chez l'enfant a mis en évidence des infiltrations myocardiques focales avec nécrose, un œdème pulmonaire et des atteintes des petits vaisseaux. L'enfant qui a survécu a présenté des signes électrocardiographiques et échocardiographiques d'atteinte du myocarde et une élévation transitoire de la fraction MB de la créatine phosphokinase.

◆ Schoonbroodt D. et coll. (1992)

Un homme âgé de 53 ans a été admis à l'hôpital avec une suspicion d'intoxication au POLYTANOL. Ce produit contient 28% de phosphore de calcium.

Quatre jours avant son hospitalisation, cet homme avait travaillé pendant 2 heures au contact de la poudre alors qu'il pleuvait. Dix huit heures plus tard, il présentait de la température (40°C), une toux sèche et un état de faiblesse généralisé associé à des myalgies, des maux de tête et des nausées. Il a alors été traité à domicile avec de la cefazoline mais son état ne s'est pas amélioré.

A son arrivée à l'hôpital, cet homme sans histoire médicale était anxieux, dyspnéique, cyanotique et se plaignait d'une obstruction nasale sévère. La radiographie du thorax a mis en évidence des infiltrations interstitielles. L'électrocardiogramme a révélé une tachycardie sinusale. L'examen des cavités nasales a permis d'observer une rhinorrhée purulente. Une importante nécrose de la muqueuse nasale, compatible avec une abrasion toxique, a été observée à l'examen microscopique.

En dépit du traitement, la fièvre a perduré et le syndrome de détresse respiratoire s'est développé. Neuf jours après l'apparition des premiers symptômes, la radiographie du thorax montrait la présence d'un œdème pulmonaire. A ce stade, le patient fut intubé et ventilé. Il s'en est suivi une amélioration de l'analyse des gaz du sang et une régression de la réaction inflammatoire.

Le patient fut finalement extubé au 19^e jour et il put sortir de l'hôpital après 32 jours d'hospitalisation. Un mois plus tard, son état clinique était satisfaisant et les résultats biologiques et radiographiques étaient normaux.

◆ Garry V. et coll. (1993)

Cette étude rapporte un cas de décès accidentel d'une femme enceinte exposée à un dégagement de phosphine à la suite d'une fumigation d'un entrepôt de grain avec des pastilles de phosphore d'aluminium.

La victime était âgée de 24 ans, seconde par et enceinte de 7 mois. Cette femme ne fumait pas et sa grossesse se déroulait sans complication.

Au soir du 7 septembre 1986, après avoir fait des courses avec sa famille, cette femme sortit pour rentrer du linge et nota que l'odeur à l'extérieur de la maison était très forte. La maison se situait à une trentaine de mètres d'un stockage extérieur de grain. Ce stockage était régulièrement traité par des pastilles de phosphore d'aluminium. Or ce soir là, il avait plu entre 4 et 5h de l'après-midi. Vers 22h, son mari et son fils allèrent se coucher mais elle resta pour lire au salon. Entre 22h30 et 23h, sans prévenir sa famille, elle se rendit chez le médecin chez qui elle travaillait. A son arrivée, elle présentait une tachycardie (218 battements par minute) et elle vomit mais elle était parfaitement lucide. Puis des crachats mousseux s'écoulèrent par sa bouche et ses narines. Comme les symptômes persistaient, la patiente fut évacuée vers l'hôpital où elle fut admise vers minuit. A son arrivée, elle était consciente mais très rapidement elle fit un arrêt cardiaque et ne répondit pas aux traitements.

Une autopsie fut pratiquée 3h après le décès. Elle mit en évidence un œdème pulmonaire sévère et une dilatation du ventricule gauche.

Puisque la phosphine est une substance très réactive et instable, l'aluminium fut utilisé comme marqueur de l'intoxication. Les analyses ont mis en évidence une concentration de 713 ng/mL dans le sang (normal 2 à 42 ng/mL). L'analyse spectrale des tissus mis en évidence une concentration >200 ppm dans les macrophages alvéolaires alors que les tissus adjacents n'en contenaient que des traces.

3.2 DONNEES EXPERIMENTALES CHEZ LES VOLONTAIRES SAINS

Il n'existe pas de donnée de données expérimentales chez les volontaires sains publiée dans les bases de données bibliographiques et/ou toxicologiques (OMS, IARC, US EPA, etc.).

4. DONNEES DE TOXICITE CHEZ L'ANIMAL

4.1 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.

4.1.1 CHEZ LES RONGEURS : RAT, SOURIS ET COBAYES

◆ Harger R.N. et Spoylar L.W. (1958) – Cotation 4

L'article rapporte les résultats d'une autre étude dont nous n'avons pas pu retrouvé la publication originale.

Les auteurs rapportent les résultats d'une étude réalisée par Lowenthal en 1949 et qui montre que des souris exposées pendant 2h à 50 ppm de phosphine meurent dans un délai de 1 jour.

◆ Muthu M. et coll. (1980) – Cotation 3

Cette étude n'a pas été réalisée sous BPL. Les conditions expérimentale sont relativement bien décrites même si aucun schéma du dispositif expérimental n'est donné. Cependant, les données individuelles de mortalité ne sont présentées qu'en pourcentage.

Des rats femelles albino (CFT-Wistar) ont été exposés en corps entier et par lot de 6 à différentes doses (20 à 60 ppm) de phosphine pendant des temps variables (240 à 480 minutes).

La phosphine a été générée à partir de pastilles de phosphure d'aluminium (AIP) plongées dans de l'eau distillée. Les concentrations dans la chambre d'exposition sont évaluées très approximativement à l'aide d'un tube détecteur développé par Muthu et Majumder, 1973 une demi-heure après le début de l'expérience puis toutes les heures.

De plus, la technique de génération de la phosphine génère à la fois d'autres composés phosphorés très toxiques et des aérosols qui pourraient modifier la toxicité apparente du gaz pur.

Deux expériences séparées ont été réalisées. Les résultats sont présentés dans le tableau ci-dessous :

Expérience	Concentration de PH ₃ (ppm)	Durée d'exposition (min)	Mortalité (%)
	0	1440	0
A	20	360	33,3
	40	240	66,6
	27	480	83,3
	40	360	100
B	33	360	16,6
	60	240	33,3
	33	480	83,3

Pour chaque expérience, les auteurs ont déterminé la CL₅₀ et la CL₉₅ :

- **Expérience A** : CL₅₀ = 28 ppm (312 min) et CL₉₅ = 45 ppm (372 min).
- **Expérience B** : CL₅₀ = 33,3 ppm (444 min) et CL₉₅ = 33,3 ppm (528 min).

L'examen anatomo-pathologique a mis en évidence que les poumons sont les organes les plus touchés. Des infiltrations cellulaires autour des bronchioles ainsi que des œdèmes pulmonaires ont été observés.

◆ Waritz R. et coll. (1975) – Cotation 3

Cette étude n'a pas été réalisée sous BPL. La description du système d'exposition est très sommaire et aucun schéma du montage n'est présenté. Enfin, les données individuelles de mortalité ne sont pas accessibles.

Des rats mâles Charles River-CD ont été exposés en corps entier. Les concentrations d'exposition ne sont pas précisées.

Les auteurs ont déterminé la CL₅₀ :

- CL₅₀ = 11 ppm IC95 [8,1 – 15] (240 min)

Les signes cliniques observés lors de l'exposition étaient une salivation, des larmolements ainsi que des irritations et des difficultés respiratoires.

En revanche, aucune lésion due à la phosphine n'a été mise en évidence lors de l'examen anatomo-pathologique.

◆ Omae K. et coll. (1996) – Cotation 2

Cette étude n'a pas été réalisée sous BPL. Les conditions expérimentales sont bien décrites même si aucun schéma du dispositif expérimental n'est donné. Enfin, les données individuelles de mortalité sont présentées dans la publication.

Cette étude concerne les effets de toxicité aiguë induit par l'inhalation de phosphine purifiée à 99,995% (utilisée dans l'industrie électronique) chez des souris mâles ICR. Les animaux sont exposés en corps entier par lot de 10. Les

concentrations d'exposition sont mesurées par chromatographie en phase gazeuse toutes les 12 minutes. Les auteurs ont réalisé deux expériences distinctes.

La première consiste à exposer les animaux pendant 1h et 4h à différentes concentrations de phosphine afin de déterminer les CL₅₀ correspondantes :

- **CL₅₀ (1h)** > 59,2 ppm
- 26,5 ppm < **CL₅₀ (4h)** < 33,4 ppm

Les données individuelles de mortalité sont présentées en annexe (§10, annexe n°2).

Lors d'une seconde série expérimentale, les auteurs ont exposés les animaux à 25 ppm de phosphine pendant 1h, 2h, 4h et 8h. Lors des expositions à 1h, 2h et 4h, toutes les souris ont survécu. Par contre, l'exposition pendant 8h a conduit à la mort de tous les animaux (4 immédiatement et 6 à partir du troisième jour suivant l'exposition).

L'analyse anatomo-pathologique n'a pas permis d'identifier les causes de la mort.

Cependant, des signes inflammatoires d'intensité croissante avec la durée d'exposition des animaux sont observés dans la cavité nasale.

Aucun autre signe histo-pathologique, hématologique ou biochimique n'a été mis en évidence.

4.1.2 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.).

4.1.3 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.).

4.1.4 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.).

4.2 ETUDE DES EFFETS NON LETAUX

4.2.1 CHEZ LES RONGEURS : RAT, SOURIS ET COBAYES

◆ Newton P. et coll. (1993) – Cotation 2

Cette étude n'a pas été réalisée sous BPL. Les conditions expérimentales sont relativement bien décrites même si aucun schéma du dispositif expérimental n'est donné.

Des rats Fisher (mâles et femelles) ont été exposés en corps entier par lot de 15 pendant 6 heures à 2,4, 4,9 et 10 ppm de phosphine.

Tous les animaux survécurent à cette exposition. Les observations macroscopiques ont mis en évidence des écoulements rouge au niveau du nez.

En revanche, l'examen anatomo-pathologique n'a pas permis de mettre en évidence de lésions particulières.

4.2.2 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.).

4.2.3 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.).

4.2.4 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.).

5. ANALYSE DES DONNEES DE TOXICITE

5.1 ANALYSE DES DONNEES DE MORTALITE

5.1.1 ETUDES QUALITATIVES

Une étude répondant à des critères de qualité pertinents correspondant aux conditions d'exposition accidentelle (espèces, conditions expérimentales) et de résultats a été retenue. Cette étude est celle de :

♦ **Omae K. et coll. (1996) – Cotation 2**

Les résultats de cette étude sont présentés dans le tableau en annexe (§10. Tableau 1).

5.1.2 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 ». L'analyse probit permet de relier la proportion d'effets (ici mortalité) au niveau d'exposition, caractérisé par une concentration et une durée.

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

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

où p est la probabilité qu'un individu choisi au hasard et exposé à une concentration C de substance pendant un temps τ présente une réponse (mortalité). L'hypothèse de ce modèle est que la tolérance d'un individu à une substance chimique est distribuée selon une loi Normale au sein de la population générale.

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

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

Pour faire fonctionner ce modèle mathématique, il convient de disposer des données suivantes :

- B : le nombre de groupe d'animaux (ou d'individus)
- C_i : la concentration d'exposition des animaux du groupe i
- b_i : le nombre d'animaux (ou d'individus) dans le groupe i et exposés à la concentration C_i
- y_i : le nombre d'animaux (ou d'individus) affectés par le traitement parmi les n_i exposés à la concentration C_i
- τ_i : le temps d'exposition du groupe i .

Le calcul des CL_{50} , CL_{05} et CL_{01} en fonction du temps d'exposition, s'est basé sur l'estimation des paramètres de régression (m , μ et σ) ainsi obtenus par une analyse bayésienne. Les intervalles de confiance sont déterminés sous l'hypothèse d'une fonction de vraisemblance binomiale [FINNEY (1971)]. Le tableau 2 en Annexe (§ 10.) donne les valeurs obtenues.

Nous pouvons alors écrire :

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

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

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

L'utilisation du logiciel de statistiques (MCSim[®]) a permis d'obtenir les paramètres des équations probit.

Enfin, la valeur n de la relation de Haber ($C^n.t = \text{constante}$) a également été calculée à partir des données analysées et retenues.

L'équation Log-Probit établie et la valeur n correspondante sont les suivantes :

$$Y = 8,475 \ln (\text{concentration}) + 16,819 \ln (\text{temps}) - 120,898$$

$$n = 0,504 \quad IC95 [0,338-1,374]$$

Y est une fonction de l'équation probit.

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

5.2 ANALYSE DES EFFETS NON LETAUX

5.2.1 SYNTHÈSE DES EFFETS NON LETAUX CHEZ L'HOMME

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.).

5.2.2 SYNTHÈSE DES EFFETS NON LETAUX CHEZ L'ANIMAL

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. REVUE DES RESULTATS

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

Les données de la littérature ne sont pas très abondantes mais il semble que le mécanisme d'action de la phosphine ne soit pas très différent chez l'homme et l'animal. Les données étaient disponibles chez le rat et la souris.

Les différences observées entre l'étude de Muthu et coll., 1980 et celle de Omae et coll., 1996 pourraient s'expliquer par le mode de génération de la phosphine. En effet, Omae a utilisé de la phosphine sous forme de gaz et purifié à 99% alors que Muthu a généré de la phosphine à partir de pastilles de phosphore d'aluminium plongées dans de l'eau distillée. Cette dernière technique peut provoquer la formation d'impuretés (composés phosphorés qui peuvent être intrinsèquement toxiques) et d'aérosols pouvant atteindre les voies respiratoires inférieures et ainsi expliquer les morts d'animaux par œdèmes pulmonaires.

CL₀₁ (ppm)	Muthu et coll	Omae et coll
Temps (min)	CL1%	
1	625440	NS
10	2056	12349
20	368	3120
30	134	1395
60	24	353
120	4	89
240	0,769	23
480	0,138	6

NS : Non significatif

Ainsi, le groupe d'experts toxicologues a décidé de retenir les valeurs chez le rats, valeurs les plus faibles (Omae et coll., 1996). De plus ces données sont cohérentes avec les seuils déterminés en 1998.

6.2 SEUILS D'EFFETS LETAUX CHEZ L'HOMME

Le tableau n°2 en annexe (c.f. §10., tableau 2) donne les CL₀₁, CL₀₅ et CL₅₀ pour le rat ainsi que leurs intervalles de confiance et pour des durées d'exposition de 1, 10, 20, 30, 60, 120, 240 et 480 minutes.

Les experts toxicologues ont donc convenu de retenir ces valeurs pour la fixation des seuils des effets létaux en cas d'émission accidentelle de phosphine :

TEMPS (min)	SPEL	
	mg/m ³	ppm
1	NS	NS
10	17165	12349
20	4337	3120
30	1939	1395
60	491	353
120	124	89
240	32	23
480	8	6

TEMPS (min)	SELS	
	mg/m ³	ppm
1	NS	NS
10	18612	13390
20	4702	3383
30	2103	1513
60	531	382
120	135	97
240	33	24
480	8	6

Equation Log-Probit correspondante :

$$Y = 8,475 \ln (\text{concentration}) + 16,819 \ln (\text{temps}) - 120,898$$

$$n = 0,504 \quad \text{IC95 [0,338-1,374]}$$

NB : Nous attirons l'attention du lecteur sur le fait que les valeurs des SPEL et des SELS sont très proches. Ainsi, ces seuils devront être utilisés avec beaucoup de précautions.

6.3 SEUILS DES EFFETS IRREVERSIBLES

La détermination des seuils d'effets irréversibles (S.E.I.) n'a pas été possible à la vue des études disponibles. Le groupe d'experts toxicologues propose d'utiliser la méthodologie développée dans le cadre du projet de recherche européen

ACUTEX pour extrapoler des seuils d'effets irréversibles à partir du tiers de la CL1%.

Les effets de la phosphine étant considérés comme locaux, un facteur par défaut supplémentaire de 1/3 a été retenu par le groupe d'expert :

$$\text{SEI} = 1/3 \text{ CL1\%} \times 1/3 = 1/9 \text{ CL1\%}$$

TEMPS (min)	SEI	
	mg/m ³	ppm
1	NS	NS
10	1907	1372
20	482	347
30	215	155
60	54	39
120	14	10
240	4	3
480	1,5	1

6.4 SEUILS DES EFFETS REVERSIBLES

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

6.5 SEUIL DE PERCEPTION

L'INRS (Farcy et Malard, 2005) rapporte une limite olfactive de 0,02 ppm (0,03 mg/m³).

7. CONCLUSION

◆ Seuils d'effets létaux

TEMPS (min)	SPEL	
	mg/m³	ppm
1	NS	NS
10	17165	12349
20	4337	3120
30	1939	1395
60	491	353
120	124	89
240	32	23
480	8	6

TEMPS (min)	SELS	
	mg/m³	ppm
1	NS	NS
10	18612	13390
20	4702	3383
30	2103	1513
60	531	382
120	135	97
240	33	24
480	8	6

Equation Log-Probit correspondante :

$$Y = 8,475 \ln (\text{concentration}) + 16,819 \ln (\text{temps}) - 120,898$$
$$n = 0,504 \quad \text{IC95 [0,338-1,374]}$$

NS : Non significatif

◆ **Seuils d'effets irréversibles**

TEMPS (min)	SEI	
	mg/m ³	ppm
1	NS	NS
10	1907	1372
20	482	347
30	215	155
60	54	39
120	14	10
240	4	3
480	1,5	1

◆ **Seuils d'effets réversibles**

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

◆ **Seuil de perception**

0,02 ppm.

8. REFERENCES

Acute Exposure Guideline Levels (AEGs) for Phosphine, august/september 2004.

Falcy M. et Malard S. (2005). Comparaison des seuils olfactifs des substances chimiques avec des indicateurs de sécurité utilisés en milieu professionnel. *ND2221 – 198 – 05*.

Institut National de Recherche en Sécurité. Trihydrure de Phosphore. Fiche toxicologique n°179, 1987.

Muthu M., Krishnakumari M. K., Muralidhara, and S. K. Majumder. (1980). A Study on the Acute Inhalation Toxicity of Phosphine to Albino Rats. *Bull. Environm. Contam. Toxicol.* **24** : 404-410.

National Pesticide Information Center. Inhalation risks from phosphide fumigants (medical case profile).

Omae K., Ishizuka C., Nakashima H., Sakurai H., Yamazaki K., Mori K., Shibata T., Kanoh H., Kudo M. and Tati M. (1996). Acute and subacute inhalation toxicity of highly purified phosphine (PH₃) in male ICR mice. *J. Occup. Health*, **38** : 36-42.

Sudakin D.L. (2005). Occupational exposure to aluminium phosphide and phosphine gas ? A suspected cas report and review of the literature. *Hum. Exp. Toxicol.* **24** : 27-33.

9. LISTE DES ANNEXES

Repère	Désignation précise	Nb pages
Annexe 1	Cotation de Klimisch : critères pour la détermination de la validité scientifique d'une étude	1
Annexe 2	Principales données expérimentales sur la mortalité induite par la phosphine.	1
Annexe 3	Seuils des effets létaux déterminés pour la phosphine chez la souris (Omae K. et coll., 1996).	6
Annexe 4	Seuils des effets létaux déterminés pour la phosphine chez la souris (Muthu M. et coll., 1996).	6

Annexe 1

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

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

Annexe 2

Principales données expérimentales sur la mortalité induite par la phosphine.

Études	Espèces	Durée d'exposition (min)	Concentration (ppm)	Nombre de décès	Nombre d'animaux par lot	Valeur
Omae K. et coll. (1996)	Souris	60	17	0	10	2
			25	0	10	
			32	0	10	
			42	0	10	
			59	0	10	
		120	24	0	10	
		240	22,5	0	10	
			26,5	0	10	
			33	10	10	
			45,5	10	10	
			67	10	10	
		480	25	10	10	
$LC_{50} (1h) > 59,2 \text{ ppm}$ $26,5 < LC_{50} (4h) < 33,4 \text{ ppm}$						
Muthu M. et coll. (1980)	Rats	240	40	3	6	3
			60	2	6	
		360	20	2	6	
			33	1	6	
			40	6	6	
		480	27	4	6	
			33	4	6	

Annexe 3

Seuils des effets létaux déterminés pour la phosphine d'après l'étude de Omae K. et coll., 1996.

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%.

Temps	CL1%	CL5%	CL50%
1	1192040 [1140 ;229000000]	1292460 [1250 ;253000000]	1569550 [1590 ;332000000]
10	12349 [215 ;255000]	13390 [237 ;283000]	16260 [298 ;364000]
20	3120 [130 ;32500]	3383 [143 ;36300]	4109 [180 ;47100]
30	1395 [96,5 ;9880]	1513 [107 ;10900]	1837 [135 ;14200]
60	353 [58 ;1270]	382 [64 ;1410]	464 [81,5 ;1820]
120	89 [34 ;167]	97 [38 ;184]	117 [49 ;233]
240	23 [16 ;24]	24 [19 ;26]	30 [27 ;33]
480	6 [2,6 ;13]	6 [3 ;15]	7 [4 ;18]

Equation Log-Probit correspondante :

$$Y = 8,475 \ln(\text{concentration}) + 16,819 \ln(\text{temps}) - 120,898$$

$$n = 0,504 \quad \text{IC95 [0,338 ;1,374]}$$

Simulations output

Binary regression with the standard probit model

1/ The data

Substance : Phosphine

Species : Souris

Study reference : Omae et coll., 1996

Number of groups : 12

Concentration	Time	N_obs	N_incid
17	60	10	0
25	60	10	0
32	60	10	0
42	60	10	0
59	60	10	0
24	120	10	0
22.5	240	10	0
26.5	240	10	0
33	240	10	10
45.5	240	10	10
67	240	10	10
25	480	10	10

2/ Model parameter estimates and their confidence intervals

Model parameter estimates

	Estimate*	95% Confidence Interval
n	0.504	[0.338,1.374]
mu	14.266	[7.37,19.6]
sigma	0.118	[0.106,0.262]

* The estimate is obtained from maximum posterior vector.

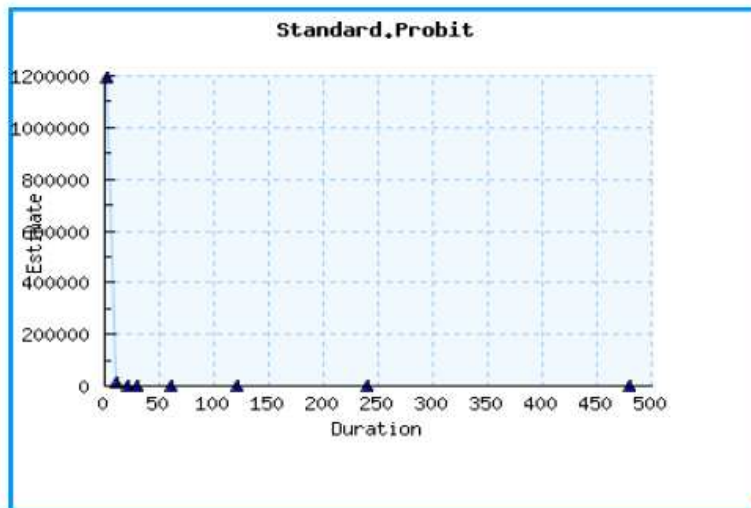
Effective toxic dose is approximately :

$$8.475 \ln(C) + 16.819 \ln(\text{Time}) - 120.898$$

3/ Reference concentrations and their 95% confidence intervals

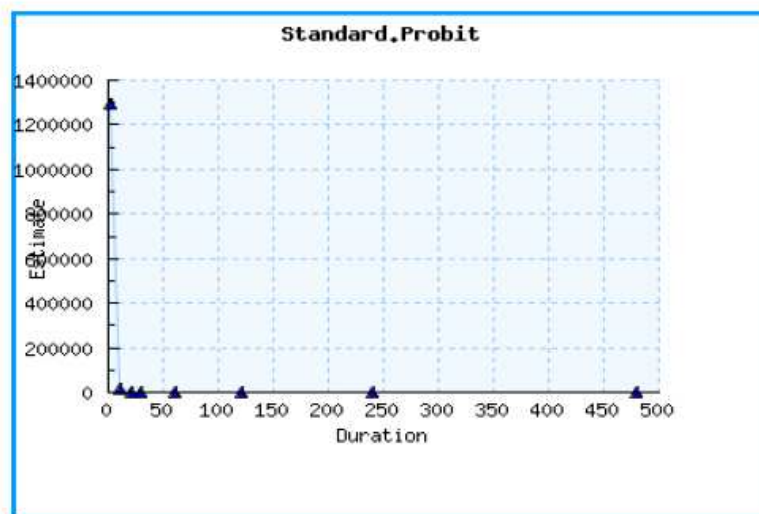
Reference concentrations LC1% and their 95% confidence intervals

	estimate	95% Confidence Interval
1	1192040	[1140,229000000]
10	12349.2	[215,255000]
20	3120.33	[130,32500]
30	1395.47	[96.5,9880]
60	352.599	[57.8,1270]
120	89.093	[34.4,167]
240	22.511	[16.1,24.1]
480	5.688	[2.65,13.4]



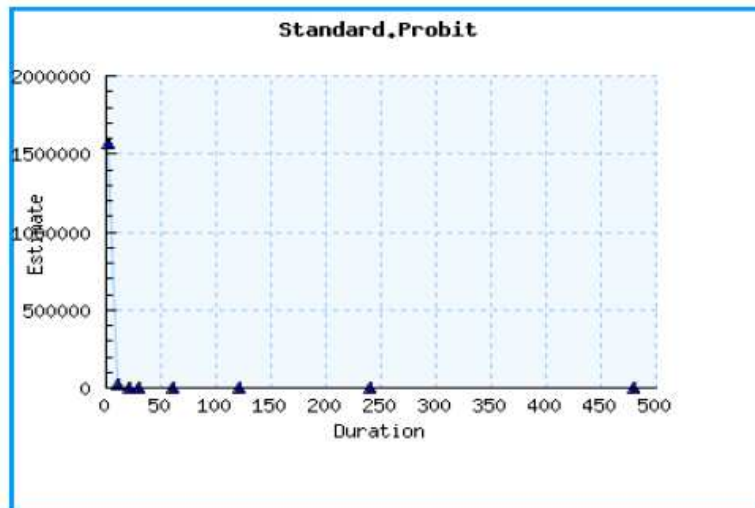
Reference concentrations LC5%and their 95% confidence intervals

	estimate	95% Confidence Interval
1	1292460	[1250,253000000]
10	13389.6	[237,283000]
20	3383.2	[143,36300]
30	1513.03	[107,10900]
60	382.305	[64.2,1410]
120	96.599	[38.4,184]
240	24.408	[19.1,26.2]
480	6.167	[2.98,14.6]

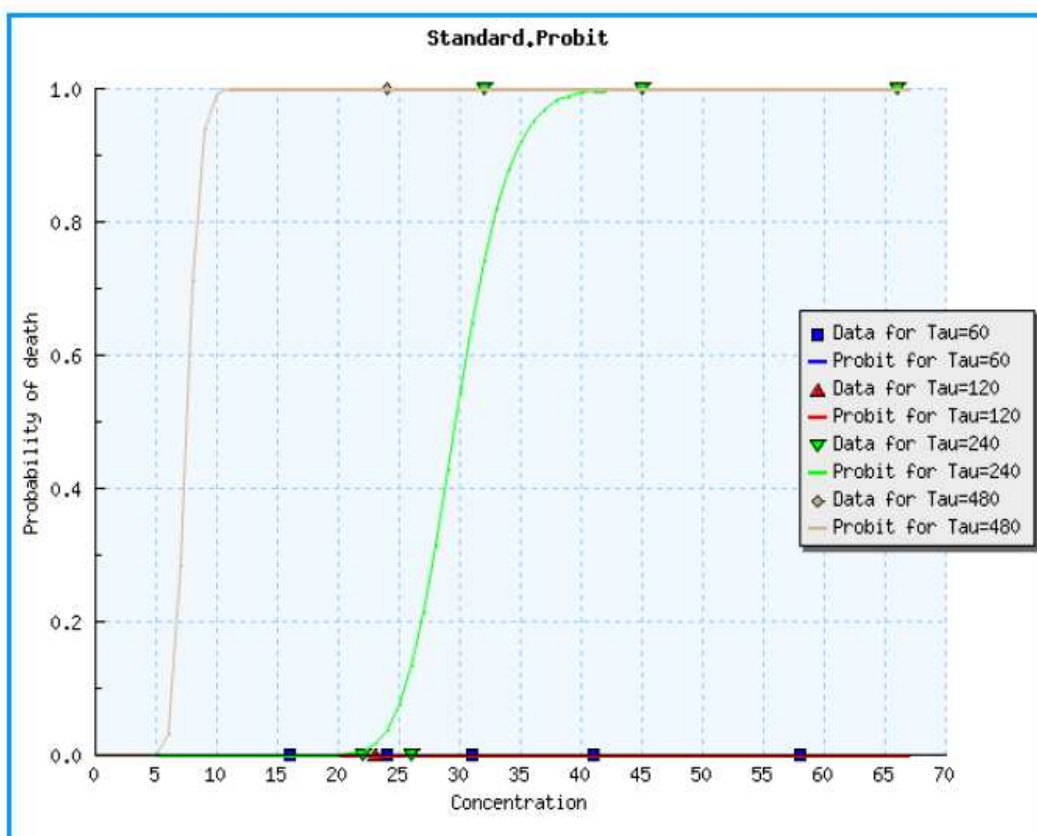


Reference concentrations LC50% and their 95% confidence intervals

	estimate	95% Confidence Interval
1	1569550	[1590,332000000]
10	16260.2	[298,364000]
20	4108.53	[180,47100]
30	1837.41	[135,14200]
60	464.267	[81.5,1820]
120	117.308	[48.9,233]
240	29.641	[27.4,33]
480	7.489	[3.83,18.2]



4. Probability of an adverse response of all the simulation



Annexe 4

Seuils des effets létaux déterminés pour la phosphine d'après l'étude de Muthu M. et coll., 1980.

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%.

Temps	CL1%	CL5%	CL50%
1	625440 [0,072 ;2290000]	2433330 [0,883 ;7870000]	63547600 [134 ;296000000]
10	2056 [0,021 ;6960]	8000 [0,272 ;19800]	208934 [70,5 ;550000]
20	368 [0,015 ;1270]	1431 [0,195 ;3340]	37370 [57 ;82700]
30	134 [0,011 ;480]	523 [0,155 ;1260]	13654 [50 ;27900]
60	24 [0,006 ;98]	94 [0,1 ;234]	2442 [37,5 ;4460]
120	4 [0,003 ;22]	17 [0,054 ;48]	437 [27 ;771]
240	0,769 [0,001 ;6]	3 [0,023 ;11,5]	78 [15 ;161]
480	0,138 [0 ;2]	0,535 [0,007 ;4]	14 [5 ;55]

Equation Log-Probit correspondante :

$$Y = 0,504 \ln(\text{concentration}) + 1,252 \ln(\text{temps}) - 9,061$$

$$n = 0,403 \quad \text{IC95 [0,36 ;3,69]}$$

Graphique 1 : seuils des effets létaux déterminés pour la phosphine chez le rat.

Simulations output

Binary regression with the standard probit model

1/ The data

Substance : Phosphine

Species : Rats

Study reference : Muthu et coll., 1980

Number of groups : 7

Concentration	Time	N_obs	N_incid
20	360	6	2
40	240	6	3
27	480	6	4
40	360	6	6
33	360	6	1
60	240	6	2
33	480	6	4

2/ Model parameter estimates and their confidence intervals

Model parameter estimates

	Estimate*	95% Confidence Interval
n	0.403	[0.36,3.69]
mu	17.967	[4.9,19.5]
sigma	1.983	[1.05,4.39]

* The estimate is obtained from maximum posterior vector.

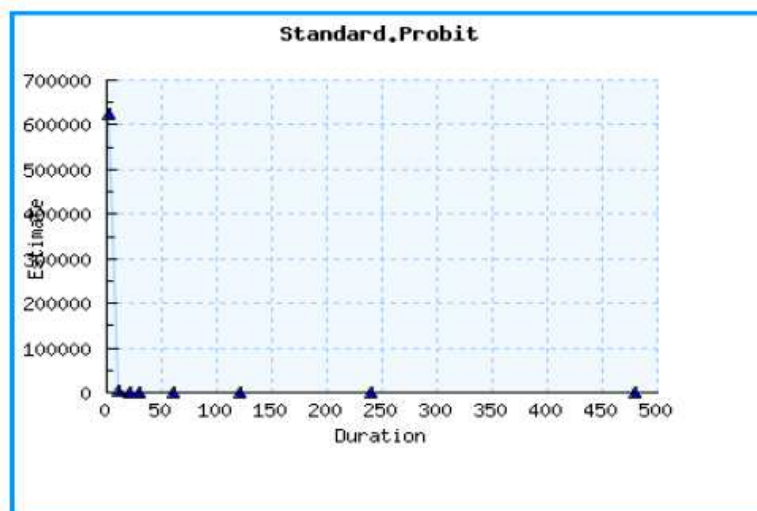
Effective toxic dose is approximately :

$$0.504 \ln(C) + 1.252 \ln(\text{Time}) - 9.061$$

3/ Reference concentrations and their 95% confidence intervals

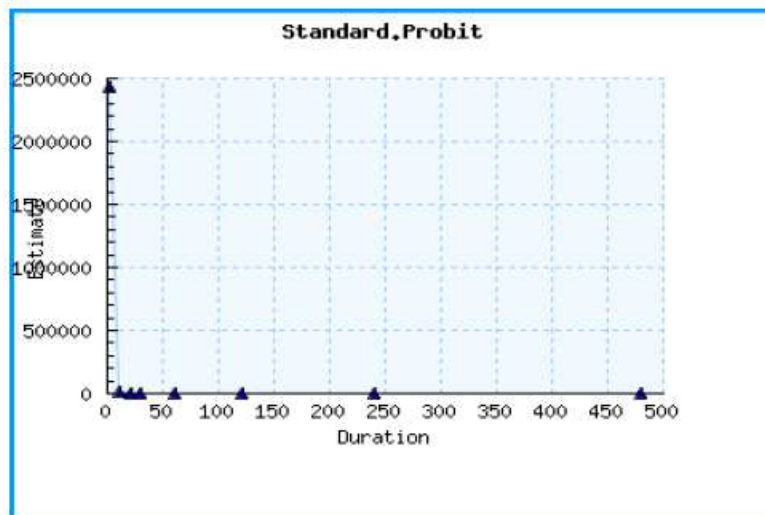
Reference concentrations LC1% and their 95% confidence intervals

	estimate	95% Confidence Interval
1	625440	[0.072,2290000]
10	2056.34	[0.021,6960]
20	367.8	[0.015,1270]
30	134.388	[0.011,480]
60	24.037	[0.006,98]
120	4.299	[0.003,21.6]
240	0.769	[0.001,5.58]
480	0.138	[0,1.68]



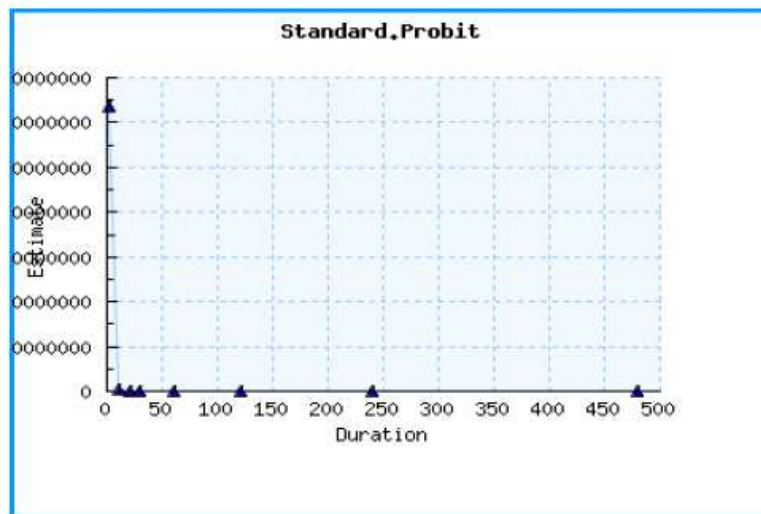
Reference concentrations LC5%and their 95% confidence intervals

	estimate	95% Confidence Interval
1	2433330	[0.883,7870000]
10	8000.39	[0.272,19800]
20	1430.96	[0.195,3340]
30	522.849	[0.155,1260]
60	93.517	[0.1,234]
120	16.727	[0.054,47.8]
240	2.992	[0.023,11.5]
480	0.535	[0.007,3.61]



Reference concentrations LC50%and their 95% confidence intervals

	estimate	95% Confidence Interval
1	63547600	[134,296000000]
10	208934	[70.5,550000]
20	37370.1	[56.6,82700]
30	13654.5	[49.7,27900]
60	2442.25	[37.5,4460]
120	436.823	[26.8,771]
240	78.13	[15.4,161]
480	13.975	[4.77,55.1]



4. Probability of an adverse response of all the simulation

