

RAPPORT D'ÉTUDE  
N° -DRC-10-109947-08754A-

01/07/21010

**Seuil de toxicité aiguë**  
**Bioxyde de chlore**



## **Seuil de toxicité aiguë**

### **Bioxyde de chlore**

INERIS

Direction des Risques Chroniques

Pôle VIVA « Dangers et Impact sur le Vivant »

Unité ETSC « Expertise et Evaluations en Toxicologie »

Client : Ministère de l'Écologie, du Développement Durable, des Transports et du Logement

Liste des personnes ayant participé à l'étude : Augustin BAULIG – Jean Martin VINCENT – Sylvie TISSOT

## PRÉAMBULE




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 équivalents 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>	Jean-Martin VINCENT	Sylvie TISSOT	Eric THYBAUD
<b>Qualité</b>	Ingénieur à l'Unité « Expertise et Evaluations en Toxicologie »	Responsable de l'Unité « Expertise et Evaluations en Toxicologie »	Responsable du pôle « Dangers et Impact sur le Vivant »
<b>Visa</b>			

## TABLE DES MATIÈRES

<b>1. RÉSUMÉ.....</b>	<b>7</b>
<b>2. INTRODUCTION .....</b>	<b>10</b>
<b>3. VALEURS OFFICIELLES EXISTANTES .....</b>	<b>12</b>
<b>4. DONNEES DE TOXICITE CHEZ L'HOMME .....</b>	<b>14</b>
4.1 Données épidémiocliniques .....	14
4.2 Données expérimentales chez les Volontaires Sains.....	15
<b>5. DONNEES EXISTANTES CHEZ L'ANIMAL .....</b>	<b>15</b>
5.1 Etude des effets létaux.....	15
5.1.1 Chez les Rongeurs : Rat, Souris et Cobayes .....	15
5.1.2 Chez le Lapin.....	17
5.1.3 Chez le chien.....	17
5.1.4 Chez les primates non humains .....	17
5.2 Etude des effets non létaux.....	17
5.2.1 Chez les Rongeurs : Rat, Souris et Cobayes .....	17
5.2.2 Chez le Lapin.....	18
5.2.3 Chez le Chien .....	18
5.2.4 Chez les Primates non humains .....	18
<b>6. ANALYSE DE DONNEES DE TOXICITE.....</b>	<b>18</b>
6.1 Analyse des données de mortalité .....	18
6.1.1 Etudes qualitatives.....	18
6.1.2 Analyse quantitative.....	18
6.2 Analyse des effets non létaux .....	20
6.2.1 Synthèse des effets non létaux chez l'homme.....	20
6.2.2 Synthèse des effets non létaux chez l'animal .....	20
<b>7. REVUE DES RESULTATS.....</b>	<b>20</b>
7.1 Extrapolation des données expérimentales de l'animal à l'homme .....	20
7.2 Seuils d'effets létaux chez l'homme.....	20
7.3 Seuils des effets irréversibles.....	22
7.4 Seuils des effets réversibles.....	22
7.5 Seuil de perception.....	23

<b>8. CONCLUSION .....</b>	<b>23</b>
<b>9. RÉFÉRENCES.....</b>	<b>25</b>
<b>10. LISTE DES ANNEXES .....</b>	<b>26</b>

## 1. RÉSUMÉ

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

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

Dans ce contexte, le ministère de l'Ecologie, de l'Énergie, du Développement durable et de l'Aménagement du territoire (MEEDDAT/DPPR) et le Ministère de la Santé, de la Famille et des Personnes Handicapées (DGS) ont demandé à l'INERIS de leur proposer des "**seuils des effets létaux**" (S.E.L.), des "**seuils des effets irréversibles**" (S.E.I.), des "**seuils des effets réversibles**" et un seuil de perception (S.P.) pour le bioxyde de chlore. Le rapport a été revu en 2010, en particulier, pour les modélisations des seuils des effets létaux (utilisation du probit standard).

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)	S.E.L.S.	
	mg/m <sup>3</sup>	ppm
1	297	108
10	138	50
20	109	40
30	96	35
60	76	27
120	60	22
240	48	17
480	24	9

TEMPS (min)	S.P.E.L.	
	mg/m <sup>3</sup>	ppm
1	230	83
10	107	39
20	85	31
30	74	27
60	59	21
120	47	17
240	37	13
480	19	7

$$Y = 2,7 \ln(\text{concentration}) - 9,3$$

n = 1 ou 3 en fonction de l'extrapolation

◆ **Seuils d'effets irréversibles**

TEMPS (min)	S.E.I.	
	mg/m <sup>3</sup>	ppm
1	26	9,3
10	12	4,3
20	9	3,4
30	8	3,0
60	7	2,4
120	5	1,9
240	4	1,5
480	2	0,7

◆ **Seuils d'effets réversibles**

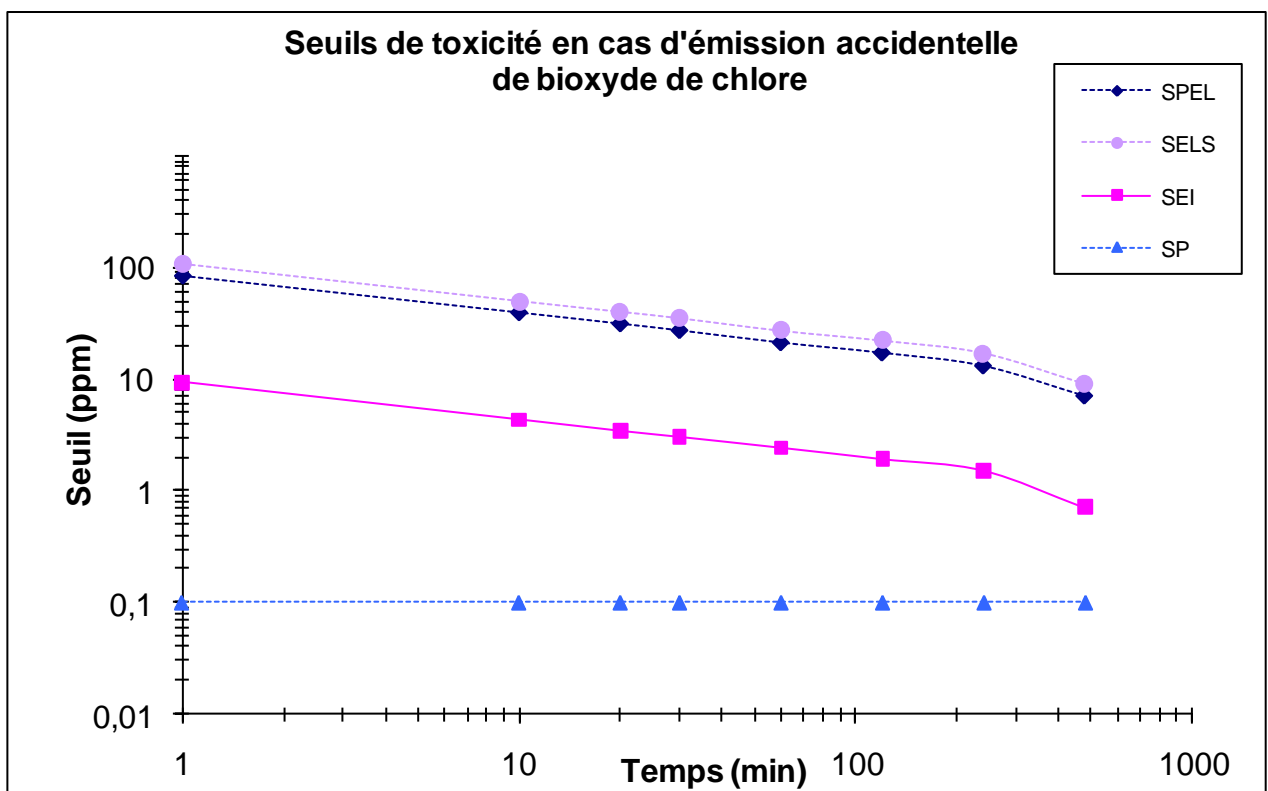
Les données de la littérature ne sont pas suffisantes pour déterminer des seuils des effets réversibles pour le bioxyde de chlore.



◆ **Seuil de perception**

TEMPS (min)	S.P.	
	mg/m <sup>3</sup>	ppm
1	0,276	0,1
10	0,276	0,1
20	0,276	0,1
30	0,276	0,1
60	0,276	0,1
120	0,276	0,1
240	0,276	0,1
480	0,276	0,1

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

Trois types d'effets toxiques ont été définis :

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

Les couples concentration - durée d'exposition associés à ces effets permettent de déterminer les seuils de toxicité aiguë que sont les "**seuils des effets létaux significatifs**" (S.E.L.S.), les "**seuils des premiers effets létaux**" (S.P.E.L.), les "**seuils des effets irréversibles**" (S.E.I.) et les "**seuils des effets réversibles**" (S.E.R.) et le "**seuil de perception**" (S.P.).

Le "**seuil des effets létaux significatifs**" (S.E.L.S.) 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**" (S.P.E.L.) 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**" (S.E.I.) correspond à la concentration, pour une durée d'exposition donnée, au dessus de laquelle des effets irréversibles peuvent apparaître au sein de la population exposée.

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

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

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

Le ministère de l'Écologie, de l'Énergie, du Développement durable et de l'Aménagement du territoire et le ministère de la Santé, de la Famille et des Personnes Handicapées ont demandé à l'INERIS de leur proposer ces seuils de toxicité aiguë pour le bioxyde de chlore. Le rapport a été revu en 2010, en particulier pour les modélisations des seuils des effets létaux (utilisation du probit standard).

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 révisée en décembre 2007 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 (MEEDDAT/DPPR) – Noel (IRSN) - Pichard (INERIS) - Tissot (INERIS).

MM. Baert (CAP Rennes) - Baulig (INERIS) – Berends (Solvay) - Breton (CEB) - De Rooij (SOLVAY) – Lafon (INRS) – Lévi (UIC) - Régnier (ARKEMA) – Vaissière (UFIP) - Vincent G. (Bureau Veritas) – Vincent JM. (INERIS).

Les principales caractéristiques physico-chimiques du bioxyde de chlore sont rassemblées dans le tableau ci-dessous :

Paramètre	Valeur/description	Référence
Nom chimique	Bioxyde de chlore ou dioxyde de chlore	
Numéro CAS / EINECS	10049-04-4 / 233-162-8	ICSC n°0127, 1999
Formule chimique	ClO <sub>2</sub>	
Etat physique	Gaz orangé	
Poids moléculaire	67,5 g.mol <sup>-1</sup>	ICSC n°0127, 1999
Tension de vapeur	101 kPa à 20°C	ICSC n°0127, 1999
Concentration de vapeur saturante à 20°C	2 800 g.m <sup>-3</sup> 1 008 000 ppm	Calcul <sup>1</sup>
Densité vapeur (air = 1)	2,3	ICSC n°0127, 1999
Solubilité dans l'eau	0,8 g/ 100 mL à 20°C	ICSC n°0127, 1999
Température d'ébullition/fusion	11°C / -59°C	ICSC n°0127, 1999
Limite d'explosivité	> 10%	ICSC n°0127, 1999
Conversion	1 mg/m <sup>3</sup> = 0,36 ppm	

	1 ppm = 2,76 mg/m <sup>3</sup> 20°C et 1013 hPa	
--	--	--

<sup>1</sup>Calcul de la concentration de vapeur saturante à 20°C:

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

avec P (pression de vapeur)

MM (masse molaire) = g.mol<sup>-1</sup>

R (constante des gaz parfaits) = 8,314 J. mol<sup>-1</sup>.K<sup>-1</sup>

T (température) = 293,15 K

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

En **France**, l'émission accidentelle de bioxyde de chlore a déjà fait l'objet d'un examen (Document « *Fiches techniques/Courbes de toxicité aiguë par inhalation* » diffusé par le Ministère en charge de l'environnement en 1998). Des seuils d'effets létaux et irréversibles 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>	Extrapolation SEI de la LC <sub>10</sub>				
<b>S.E.L. (ppm)</b>	285	201	<b><u>164</u></b>	<b><u>368</u></b>	260
<b>Effets irréversibles</b>	Extrapolation SEI de l'IDLH (1987)				
<b>S.E.S. (ppm)</b>	17	12	10	7	5
<b>Odeur</b>	Valeur tirée de la banque de données de New Jersey (US)				
<b>S.P. (ppm)</b>	0,1 - 15				

Remarque : Les valeurs des SEL déterminées en 1998 ne semblent pas cohérentes, notamment entre 30 et 60 minutes.

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 le bioxyde de chlore, les valeurs des E.R.P.G. (2005) sont :

- **E.R.P.G.-1** : ND
- **E.R.P.G.-2** : 1,38 mg/m<sup>3</sup> (0,5 ppm)
- **E.R.P.G.-3** : 8,28 mg/m<sup>3</sup> (3 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 du bioxyde de chlore. Ces valeurs ont le statut de "proposed" 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 le bioxyde de chlore sont les suivantes :

<b>Durée (min)</b>	<b>10</b>	<b>30</b>	<b>60</b>	<b>240</b>	<b>480</b>
A.E.G.L.-1 (ppm)	0,15	0,15	0,15	0,15	0,15
A.E.G.L.-2 (ppm)	1,4	1,4	1,1	0,69	0,45
A.E.G.L.-3 (ppm)	3	3	2,4	1,5	0,98

Rappel : Il existe également une valeur seuil IDLH (1987) correspondant à un niveau d'exposition maximale en milieu professionnel pour une durée de 30 minutes n'entravant pas l'évacuation des individus, ni n'induisant d'effets nocifs irréversibles. Pour le bioxyde de chlore, cette valeur était initialement de 10 ppm. Cette valeur a été révisée en 1995, et est de 5 ppm.

#### **Classement de la méthyléthylcétone (tableaux 3.1 de l'annexe VI du règlement CLP)**

Le bioxyde de chlore est classé : O (comburant), T+ (très toxique) et N (dangereux pour l'environnement). Les phrases de risques associés sont : R6, R8, R26, R34, R50.

#### **Classement de la méthyléthylcétone (tableaux 3.2 de l'annexe VI du règlement CLP)**

Ox. Gas 1            H270  
Press. Gas            H330  
Acute Tox. 2        H314  
Skin Corr. 1B        H400  
Aquatic Acute 1     EUH006

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

Le bioxyde de chlore est une substance biocide oxydante utilisée dans le traitement des eaux usées chargées d'éléments organiques, le blanchiment de pulpe de bois, de papier et de textile.

A température ambiante, c'est un gaz jaune-orange très soluble dans l'eau qui se décompose rapidement en chlorites, chlorures et chlorates.

Enfin, ce gaz est explosif si sa concentration dépasse 10% en volume dans l'air.

### **4.1 DONNEES EPIDEMIOCLINIQUES**

Très peu de données de toxicité sont disponibles dans la littérature. Cependant, étant donné la réactivité du bioxyde de chlore, il est vraisemblable que ses effets soient purement locaux (CICAD n°37, 2002). Une seule publication rapporte un cas d'exposition mortelle au bioxyde de chlore.

#### ◆ **Elkins (1959)**

Deux ouvriers travaillant dans une papeterie ont été accidentellement exposés à une concentration de 19 ppm de bioxyde de chlore pendant un temps indéterminé. Cette concentration a entraîné la mort d'un des deux ouvriers exposés. L'étude ne donne aucun autre détail sur les causes de la mort et les lésions observées chez l'ouvrier ayant survécu. Dans la même étude l'auteur affirme, sans autre précision, que la concentration de 5 ppm correspond au seuil à partir duquel le bioxyde de chlore induit des irritations chez l'homme.

#### ◆ **Exner-Friesfeld et coll. (1986)**

Une femme de 49 ans a été exposée accidentellement à un dégagement de bioxyde de chlore de concentration inconnue. Elle a tout d'abord ressenti une odeur âcre et s'est mise à tousser. Elle fut également victime d'irritation pharyngée et de maux de tête. Sept heures après l'exposition, cette femme fut hospitalisée en raison d'une dyspnée, d'une tachypnée, d'une tachycardie et des râles à l'auscultation. L'examen biologique a mis en évidence une hyperleucocytose. Enfin, une diminution de la fonction pulmonaire a également été enregistrée : réduction du volume expiratoire maximum seconde (VEMS) et augmentation de la résistance des voies aériennes. La plupart de ces symptômes disparurent après un traitement aux corticostéroïdes.

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

Aucune donnée expérimentale chez les volontaires sains n'a été retrouvée dans la littérature concernant le bioxyde de chlore.

## **5. DONNEES EXISTANTES CHEZ L'ANIMAL**

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

Le détail des conditions expérimentales est donné en Annexe (c.f. §10., annexe 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**

La plupart des études de détermination de la toxicité aiguë (CL<sub>50</sub>) par inhalation sont effectuées sur rongeurs. L'espèce généralement utilisée est le rat.

Les principaux résultats recueillis sont reportés ci-après :

#### ◆ Arkema (1995) - cotation 1

*Cette étude réalisée sous BPL est très claire et bien conduite. Elle présente tous les détails techniques pour la classification de Klimisch 1.*

Des lots de 10 rats (5 mâles et 5 femelles) ont été exposés à 16, 25, 38 et 46 ppm de bioxyde de chlore pendant 4 heures en corps entier. Les données individuelles de mortalité sont présentées en annexe.

Etudes	Espèces	Durée d'exposition (min)	Concentration (ppm)	Nombre de décès	Nombre d'animaux par lot
Arkema, 1995	Rat	240	16	0	10
			25	3	10
			38	6	10
			46	9	10

Les auteurs ont également calculé une valeur de LC<sub>50</sub> :

- CL<sub>50</sub> = 32 ppm, rat, 4 heures

Aux concentrations de 16-46 ppm (45 à 129 mg/m<sup>3</sup>), les auteurs ont noté l'apparition d'un œdème pulmonaire et d'un emphysème dont l'incidence augmentait avec la dose de bioxyde de chlore.

#### ◆ Haller et Northgraves (1955) - cotation 3

*Cette étude réalisée avant l'apparition des BPL présente un tableau récapitulatif d'une série d'expériences chez le cobaye sans aucun détail technique ni méthodologique.*

Les auteurs rapportent des cas d'exposition de cobayes à du bioxyde de chlore sans autres précisions :

Concentration (ppm)	Temps d'exposition (min)	Effet
1000	3	Mort
70-500	38	Mort
150	44	Mort
150	15	Survie
150	5	Survie



D'après les auteurs, l'exposition de cobayes à 350 ppm de bioxyde de chlore est rapidement mortelle. Leur exposition à 150 ppm provoque la mort en 44 minutes alors que des concentrations inférieures ou égales à 45 ppm ne semblent pas tuer les animaux, même après plusieurs heures d'exposition.

#### ◆ Dalhamn (1957) - cotation 3

*Cette étude réalisée avant l'apparition des BPL présente néanmoins de nombreux détails techniques concernant la préparation du bioxyde de chlore. Par contre, très peu de données sont disponibles concernant les expositions in vivo : la souche et le sexe des animaux sont indéterminés et les conditions d'élevage ne sont pas précisées.*

Quatre rats (espèce et sexe non précisé) ont été exposés à 260 ppm de bioxyde de chlore pendant 2 heures sans autre précision. Les rats ont présenté des écoulements oculaires et des saignements de nez. Un rat est mort environ 1 heure après le début de l'exposition. L'analyse anatomo-pathologique réalisée sur les organes des 4 rats a mis en évidence la présence d'un œdème pulmonaire et de nombreuses hémorragies.

#### 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 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.).

### 5.2 ETUDE DES EFFETS NON LETAUX

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

#### ◆ Dalhamn (1957) - cotation 3

*Cette étude réalisée avant l'apparition des BPL présente néanmoins de nombreux détails techniques concernant la préparation du bioxyde de chlore. Par contre, très peu de données sont disponibles concernant les expositions in vivo : la souche et le sexe des animaux sont indéterminés et les conditions d'élevage ne sont pas précisées.*

Chez des rats exposés pendant 2 heures à la concentration de 260 ppm (728 mg/m<sup>3</sup>) de bioxyde de chlore, on a constaté des écoulements oculaires et des saignements de nez.

### 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 DE DONNEES DE TOXICITE

### 6.1 ANALYSE DES DONNEES DE MORTALITE

#### 6.1.1 ETUDES QUALITATIVES

Une étude valide correspondant aux conditions d'exposition accidentelle (espèces, conditions expérimentales) a été retenue. Cette étude est celle de:

♦ **Arkema (1995) - cotation 1**

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

#### 6.1.2 ANALYSE QUANTITATIVE

Cette analyse quantitative a été effectuée à partir de l'étude retenue 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 donc 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 réduite.

$F$  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 Arkema, 1995 n'a été réalisée qu'à un seul temps (240 min). Ainsi, les valeurs des  $CL_{1\%}$ ,  $CL_{5\%}$  et  $CL_{50\%}$  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 relation de Haber ( $C^n \times T = \text{constante}$ ) et selon les recommandations de la méthodologie française. Ainsi, pour extrapoler à des durées d'exposition plus faibles que celles de l'étude critique, il faut utiliser  $n = 3$ . A l'inverse, pour extrapoler à des durées d'exposition plus longues, il faut utiliser  $n = 1$ .

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  $C_i$
- $\tau_i$  : 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. annexe 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 probit établies et la valeur  $n$  correspondante sont les suivantes :

- **Probit standard**  $Y = 2,7 \ln(\text{concentration}) - 9,3$   
n = 1 ou 3 en fonction de l'extrapolation

Y est une fonction de l'équation probit.

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

## **6.2 ANALYSE DES EFFETS NON LETAUX**

### **6.2.1 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.).

### **6.2.2 SYNTHÈSE DES EFFETS NON LETAUX CHEZ L'ANIMAL**

La seule étude disponible dans la littérature est celle de Dalhamn, 1957 (cotation 3) qui met en évidence un effet irritant du bioxyde de chlore après l'exposition de rats pendant 2 heures à 260 ppm.

## **7. REVUE DES RESULTATS**

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

La seule étude de létalité chez l'animal disponible dans la littérature est celle réalisée par Arkema, 1995 sur des rats. Cette étude, conduite sous BPL, a été considérée valide pour la modélisation de la relation dose-réponse et le calcul des CL<sub>1%</sub> et CL<sub>5%</sub>. De plus, puisque les effets du bioxyde de chlore sont considérés comme purement locaux, le groupe d'experts toxicologues a considéré que les résultats obtenus chez l'animale pour les seuils d'effets létaux, pouvaient être appliqués directement à l'homme.

### **7.2 SEUILS D'EFFETS LETAUX CHEZ L'HOMME**

Les calculs des concentrations létales ont été faits avec le logiciel Probit standard avec extrapolation par la loi de Haber..

Le tableau n°2 en annexe (c.f. §10., annexe 2) donne les CL<sub>01</sub>, CL<sub>05</sub> et CL<sub>50</sub> 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 valeurs obtenues pour les CL<sub>01</sub> et CL<sub>05</sub> sont les suivantes :

<b>CL<sub>01</sub> (ppm)</b>		<b>CL<sub>05</sub> (ppm)</b>	
<b>Temps (min)</b>	<b>Rat</b>	<b>Temps (min)</b>	<b>Rat</b>
1	83	1	108
10	39	10	50
20	31	20	40
30	27	30	35
60	21	60	27
120	17	120	22
240	13	240	17
480	7	480	9

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

<b>TEMPS (min)</b>	<b>S.E.L.S.</b>	
	<b>mg/m<sup>3</sup></b>	<b>ppm</b>
1	297	108
10	138	50
20	109	40
30	96	35
60	76	27
120	60	22
240	48	17
480	24	9

<b>TEMPS (min)</b>	<b>S.P.E.L.</b>	
	<b>mg/m<sup>3</sup></b>	<b>ppm</b>
1	230	83
10	107	39
20	85	31
30	74	27
60	59	21
120	47	17

240	37	13
480	19	7

**Equation Probit Standard correspondante :**

$$Y = 2,7 \ln(\text{concentration}) - 9,3$$

n = 1 ou 3 en fonction de l'extrapolation

**7.3 SEUILS DES EFFETS IRREVERSIBLES**

En absence de données valides dans la littérature, le groupe d'experts toxicologues n'a pas pu valider la détermination de S.E.I.

Une solution consiste à utiliser la méthodologie française pour extrapoler des seuils d'effets irréversibles en prenant le tiers de la valeur des seuils d'effets létaux 1%.

Conformément à la méthode calculatoire issue de la méthodologie française, un facteur d'incertitude supplémentaire de 3 a été retenu par le groupe d'expert.

$$\text{S.E.I} = 1/3 \text{ CL1\%} \times 1/3$$

TEMPS (min)	S.E.I.	
	mg/m <sup>3</sup>	ppm
1	26	9,3
10	12	4,3
20	9	3,4
30	8	3,0
60	7	2,4
120	5	1,9
240	4	1,5
480	2	0,7

**7.4 SEUILS DES EFFETS REVERSIBLES**

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

## 7.5 SEUIL DE PERCEPTION

Plusieurs auteurs ont rapporté des seuils de perception olfactive très différents pour le dioxyde de chlore : 0,1 ppm (Ellenhorn et Barceloux, 1988), 9,4 ppm (Amoore et Hantale, 1983) et 15 ppm (Vincent et al., 1946).

Très récemment, l'INRS a retenu la valeur de 0,1 ppm comme limite olfactive (Falcy et Malard, 2005). Ainsi le groupe d'experts toxicologues a retenu cette valeur pour le seuil de perception.

## 8. CONCLUSION

### ◆ Seuils d'effets létaux

TEMPS (min)	S.E.L.S.	
	mg/m <sup>3</sup>	ppm
1	297	108
10	138	50
20	109	40
30	96	35
60	76	27
120	60	22
240	48	17
480	24	9

TEMPS (min)	S.P.E.L.	
	mg/m <sup>3</sup>	ppm
1	230	83
10	107	39
20	85	31
30	74	27
60	59	21
120	47	17
240	37	13
480	19	7

## Seuils d'effets irréversibles

TEMPS (min)	S.E.I.	
	mg/m <sup>3</sup>	ppm
1	26	9,3
10	12	4,3
20	9	3,4
30	8	3,0
60	7	2,4
120	5	1,9
240	4	1,5
480	2	0,7

### ◆ Seuils d'effets réversibles

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

### ◆ Seuil de perception

TEMPS (min)	S.P.	
	mg/m <sup>3</sup>	ppm
1	0,276	0,1
10	0,276	0,1
20	0,276	0,1
30	0,276	0,1
60	0,276	0,1
120	0,276	0,1
240	0,276	0,1
480	0,276	0,1



## 9. RÉFÉRENCES

**Arkema.** (1995). Study of acute toxicity of chlorine dioxide administered to rats by vapour inhalation. Determination of the 50% lethal concentration (LC50/4 hours). *INERIS – LETE n°95017*.

Chlorine dioxide. CICAD n° 37, World Health Organization, Geneva 2002.

**Dalhamn T.** (1957). Chlorine dioxide : toxicity in animal experiments and industrial risks. *Arch. Ind. Health.* 15 :101-107.

**Elkins H.B.** The chemistry of industrial toxicology. 2<sup>nd</sup> Edition, John Wiley & Sons, New-York, 1959, p.89-90.

**Exner-Friesfeld H., Hronenberger H., Meier-Sydow J. and Nerger K.H.** (1986). Bleaching agent poisoning with sodium chlorite. The toxicology and clinical course. *Dtsch. Med. Wochenschr.*, 111 : 1927-1930.

**Haller J.F. and Northgraves W.W.** (1955). Chlorine dioxide and safety. *TAPPI.* 38 : 199-202.

**Falcy M. et Malard S.** (2005). – Comparaison des seuils olfactifs de substances chimiques avec des indicateurs de sécurité utilisés en milieu professionnel. *INRS – Hygiène et sécurité du travail – Cahiers de notes documentaires – ND 2221 – 198 – 05; 7-21.*

**Amoore J., and Hautala E.** (1983). Odor as an aid to chemical safety. *J. Appl. Toxicol.*, 3 : 272-289.

Ellenhorn M.J. and Barceloux D.G. (Eds) (1988). Medical Toxicology, diagnosis and treatment. Elsevier. New York.

**Vincent G.P., MacMahin J.J. and Synan J.F.** (1946). The use of chlorine dioxide in water treatment. *Am. J. Public Health.*, 36 : 1035-1037.

## 10. LISTE DES ANNEXES

Repère	Désignation précise	Nb pages
Annexe 1	Principales données expérimentales sur la mortalité induite par le bioxyde de chlore.	1
Annexe 2	Seuils des effets létaux déterminés pour le bioxyde de chlore chez le rat.	1
Annexe 3	Résultats obtenus en sortie du logiciel Probit standard	3

## Annexe 1

### *Principales données expérimentales sur la mortalité induite par le bioxyde de chlore.*

Etudes	Espèces	Durée d'exposition (min)	Concentration (ppm)	Nombre de décès	Nombre d'animaux par lot	Valeur
Arkema, 1995	Rat	240	16	0	10	1
			25	3	10	
			38	6	10	
			46	9	10	
CL <sub>50</sub> = 32 ppm						

## Annexe 2

### Seuils des effets létaux déterminés pour le bioxyde de chlore chez le rat (Arkema, 1995).

Le tableau suivant présente pour chaque durée d'exposition, la valeur du mode des concentrations létales 1%, 5% et 50%.

Temps	CL1%	CL5%	CL50%
	Probit Std	Probit Std	Probit Std
1	83	108	198
10	39	50	92
20	31	40	73
30	27	35	64
60	21	27	51
120	17	22	40
240	13	17	32
480	7	9	16

#### Equations Probit correspondantes :

- ✓ **Probit standard**       $Y = 2,7 \ln(\text{concentration}) - 9,3$   
n = 1 ou 3 en fonction de l'extrapolation

L'étude de Schorsch, 1995 n'a été réalisée qu'à un seul temps (240 min). Ainsi, les valeurs des CL<sub>1%</sub>, CL<sub>5%</sub> et CL<sub>50%</sub> 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 relation de Haber et selon les recommandations de la méthodologie ACUTEX.

### **Annexe 3**

Résultats obtenus en sortie du logiciel Probit standard.

## Simulations output

Binary regression with the single tau standard probit model

### 1/ The data

Substance : Bioxyde de chlore

Species : Rat

Study reference : Schorsch, 1995

Number of groups : 4

Concentration	Time	N_obs	N_incid
16	240	10	0
25	240	10	3
38	240	10	6
46	240	10	9

## 2/ Model parameter estimates and their confidence intervals

**Model parameter estimates**

	Estimate*	95% Confidence Interval
mu	3.463	[3.14,4.16]
sigma	0.372	[0.276,2.88]

\* The estimate is obtained from maximum posterior vector.

Effective toxic dose is approximately :

$$2.688 \ln(C) - 9.309$$

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

**Reference concentrations LC1% and their 95% confidence intervals**

Time	estimate	95% Confidence Interval
240	13.41	[0.049,17.3]

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

Time	estimate	95% Confidence Interval
240	17.306	[0.354,21.4]

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

Time	estimate	95% Confidence Interval
240	31.926	[23,64.3]

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

