



Seuils de Toxicité Aiguë

Hydrazine (NH₂NH₂)

Rapport **Final**

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

Sylvie TISSOT - Annick PICHARD

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

Août 2003

Seuils de Toxicité Aiguë

Hydrazine (NH₂NH₂)

Rapport Final

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

AOUT 2003

PERSONNES AYANT PARTICIPE A L'ETUDE

Sylvie TISSOT - Annick PICHARD - Chantal GILLET

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

RESUME

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

Les définitions de ces seuils de toxicité ont été actées lors d'une réunion de concertation, le 4 juin 1998, entre les représentants de l'Administration, de l'INERIS et de l'Industrie Chimique.

Dans ce contexte, le ministère de l'Ecologie et du Développement Durable (DPPR) et le Ministère de la Santé, de la Famille et des Personnes Handicapées (DGS) ont demandé à l'INERIS de leur proposer des "seuils des effets létaux" (S.E.L.), des "seuils des effets irréversibles" (S.E.I.), des "seuils des effets réversibles" (SER) et un seuil de perception (SP) pour l'hydrazine.

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)	CONCENTRATION	
	mg/m ³	ppm
1	94 451	72 100
10	7 297	5 570
20	3 262	2 490
30	1 991	1 520
60	829	633

◆ Seuils d'effets irréversibles

Les données disponibles dans la littérature ne permettent pas dans l'état actuel des connaissances d'établir des seuils pour les effets irréversibles en cas d'émission accidentelle d'hydrazine. De nouvelles données expérimentales chez l'animal permettant de cibler un effet critique sont nécessaires.

◆ Seuils d'effets réversibles

TEMPS (min)	CONCENTRATION	
	mg/m ³	ppm
1	20	15
10	20	15
20	20	15
30	20	15
60	20	15

◆ **Seuil de perception**

Seuil olfactif : 3,7 ppm

Graphe récapitulatif des seuils de toxicité

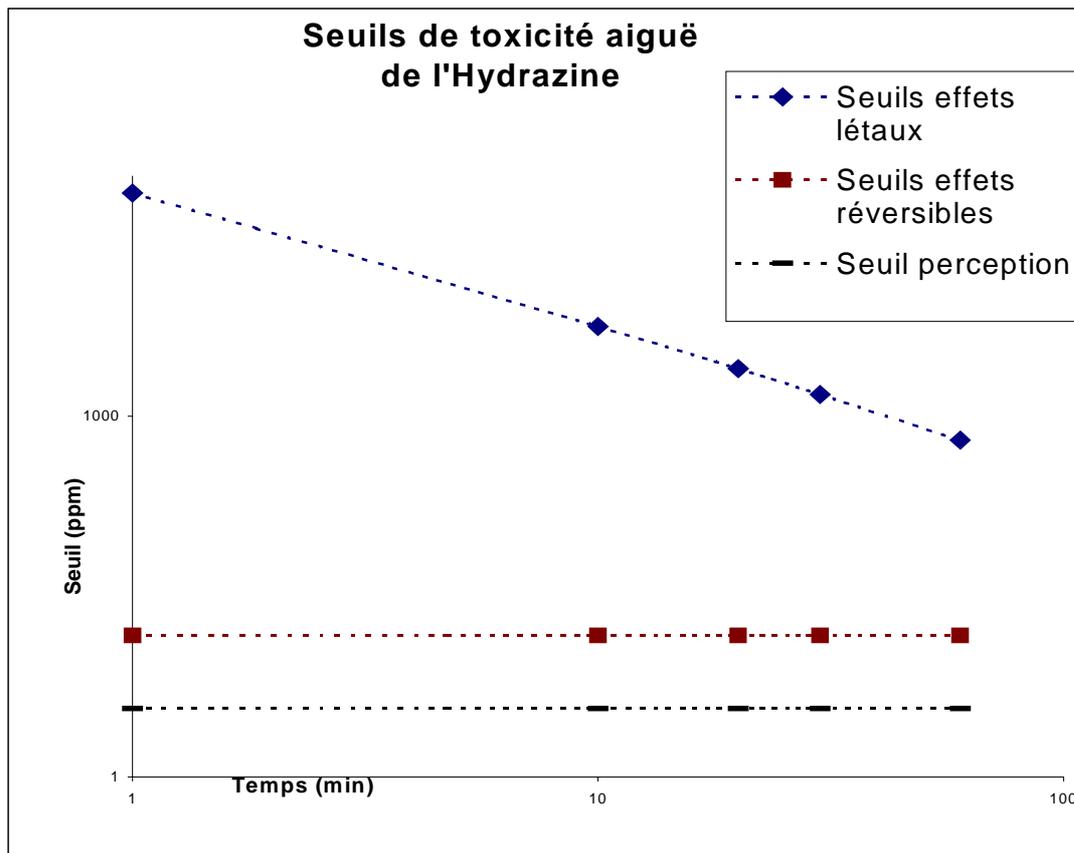


TABLE DES MATIERES

1. INTRODUCTION	5
2. VALEURS OFFICIELLES EXISTANTES	6
3. DONNÉES DE TOXICITÉ CHEZ L'HOMME	8
3.1 Données épidémiocliniques	8
3.2 Données expérimentales chez des volontaires sains	9
4. DONNÉES DE TOXICITE CHEZ L'ANIMAL	10
4.1 Etude des effets létaux	10
4.1.1 Chez les Rongeurs : Rat, Souris et Cobayes	10
4.1.2 Chez le Lapin	12
4.1.3 Chez le Chien	12
4.1.4 Chez les Primates non humains	12
4.2 Etude des effets non létaux	12
4.2.1 Chez les Rongeurs : Rat et Souris	12
4.2.2 Chez le Lapin	13
4.2.3 Chez le chien	13
4.2.4 Chez les Primates non humains	13
5. ANALYSE DES DONNÉES DE TOXICITÉ	14
5.1 Analyse des données de mortalité	14
5.1.1 Etudes qualitatives	14
5.1.2 Analyse quantitative	14
5.2 Analyse des effets non létaux	15
6. REVUE DES RESULTATS	16
6.1 Extrapolation des données expérimentales de l'animal à l'homme	16
6.2 Seuils d'effets létaux chez l'homme	16
6.3 Seuils des effets irréversibles non cancérogènes	17
6.4 Seuils des effets réversibles	18
6.5 Seuil de perception	18
7. CONCLUSION	19
8. REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES	20
9. ANNEXES	22

1. INTRODUCTION

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

Les définitions des seuils de toxicité ont été actées lors d'une réunion de concertation, le 4 juin 1998, entre les représentants de l'Administration, de l'INERIS et de l'Industrie Chimique.

Les “ *effets létaux* ” correspondent à la survenue de décès chez la plupart des individus.

Les “ *effets irréversibles* ” correspondent à la persistance dans le temps d'une atteinte lésionnelle ou fonctionnelle, directement consécutive à une exposition en situation accidentelle (exposition unique et de courte durée ayant pour conséquence des séquelles invalidantes).

Les “ *effets réversibles* ” correspondent à un retour à l'état de santé antérieur à l'accident.

Le “ **seuil des effets létaux** ” correspond à la concentration maximale de polluant dans l'air pour un temps d'exposition donné en dessous de laquelle chez la plupart des individus¹, on n'observe pas de décès.

Le “ **seuil des effets irréversibles** ” correspond à la concentration maximale de polluant dans l'air pour un temps d'exposition donné en dessous de laquelle chez la plupart des individus on n'observe pas d'effets irréversibles.

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 des “ **seuils des effets létaux** ” (S.E.L.), des “ **seuils des effets irréversibles** ” (S.E.I.), des “ **seuils des effets réversibles** ” et un “ **seuil de perception** ” pour l'hydrazine.

Les seuils sont élaborés par un groupe de consensus en suivant la “ *Méthodologie de fixation des seuils des effets létaux et des effets irréversibles* ” lors d'émission accidentelle d'une substance chimique dans l'atmosphère qui a été adoptée le 03 Mai 2001 et consultable sur le site Internet de l'INERIS (www.ineris.fr). Les seuils des effets réversibles et le seuil de perception sont définis dans la méthodologie en cours de révision qui sera mise à disposition sur le site Internet de l'INERIS dès que possible.

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

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

MM. Baert (CAP Rennes) - Breton (Centre d'Etudes du Boucher) - Conte (IRSN) - De Rooij (SOLVAY) - Floch (RHODIA) - Lafon (INRS) - Lombard (ATOFINA) - Pierrat (UIC) - Gonnet (UFIP).

¹ Dans le cadre de la toxicité des substances impliquées dans des accidents chimiques, seuls sont pris en considération les effets se produisant chez la plupart des individus. La notion de “ la plupart des individus ” exclut les sujets “ hypersensibles ”, (par exemple : les insuffisants respiratoires etc.).

Selon les sources, les concentrations en hydrazine sont exprimées dans ce rapport en ppm ou en mg/m^3 , et les facteurs de conversion sont les suivants :

- $1 \text{ mg}/\text{m}^3 = 0,76 \text{ ppm}$
- $1 \text{ ppm} = 1,31 \text{ mg}/\text{m}^3$

2. VALEURS OFFICIELLES EXISTANTES

En **France**, l'émission accidentelle d'hydrazine n'a pas 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).

Par ailleurs, aux **Etats-Unis**, l'**AIHA** (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'hydrazine, les valeurs d'**E.R.P.G** (2002) sont :

- **E.R.P.G-1** : 0,5 ppm
- **E.R.P.G-2** : 5 ppm
- **E.R.P.G-3** : 30 ppm

De plus, le comité **A.E.G.Ls** (Acute Exposure Guideline Levels) a publié au Federal Register du 18 juillet 2001 les valeurs **AEGLs** de l'hydrazine. Ces valeurs suivantes ont le statut de "interim" **AEGLs**. Les définitions de ces valeurs **A.E.G.Ls** (en anglais) sont:

- **A.E.G.L-1** : airborne concentration of a substance at or above which it is predicted that the general population, including "susceptible" but excluding "hypersusceptible" individuals, could experience notable discomfort. Airborne concentrations below **A.E.G.L-1** represent exposure levels that could produce mild odor, taste, or other sensory irritation.

- **A.E.G.L-2** : airborne concentration of a substance at or above which it is predicted that the general population, including "susceptible" but excluding "hypersusceptible" individuals, could experience irreversible or other serious, long-lasting effects or impaired ability to escape. Airbone 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. Airbone concentrations below A.E.G.L-3 but at or above A.E.G.L-2 represent exposure levels that may cause irreversible or other serious, long-lasting effects or impaired ability to escape.

Les valeurs A.E.G.Ls de l'hydrazine sont donc les suivantes :

Durée (min)	10	30	60
A.E.G.L-1 (ppm)	0,1	0,1	0,1
A.E.G.L-2 (ppm)	23	15	13
A.E.G.L-3 (ppm)	64	45	35

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 l'hydrazine, cette valeur est de 80 ppm. (valeur révisée : 50 ppm - 1995).

3. DONNEES DE TOXICITE CHEZ L'HOMME

L'hydrazine anhydride est un liquide incolore, hygroscopique, fumant à l'air, à odeur forte, caractéristique et ammoniaquée. Elle est utilisée comme agent réducteur, agent d'oxygénation et intermédiaire de synthèses organiques (mousses de polymères, produits phytosanitaires et pharmaceutiques).

Cette substance se décompose sous l'action de la chaleur et/ou des UV, en azote et hydrogène. Les réactions de dégradation dans l'air sont très rapides : en une heure, 50 % de la quantité initiale d'hydrazine est transformée et 94 % en 4 heures. Cette réaction d'auto-oxydation peut être violente et les limites d'explosivité de l'hydrazine dans l'air sont 4,7 % (limite inférieure) et 100 % (limite supérieure). En atmosphère polluée, la demi-vie de l'hydrazine est estimée à quelques minutes (INRS, 1997 ; OMS, 1987).

3.1 DONNEES EPIDEMIOCLINIQUES

Chez l'homme, l'hydrazine est reconnu pour être un fort irritant de la peau, des yeux et de l'appareil respiratoire, caractérisé par une odeur ammoniaquée forte. Le seuil olfactif pour l'hydrazine est de 3,7 ppm (Amoore, 1983 ; OMS, 1987).

En cas d'intoxication aiguë par inhalation, les individus exposés présentent essentiellement une atteinte neurologique (sommolence, coma associé à de violentes convulsions) ainsi que des modifications de la biochimie sanguine (hypoglycémie, acidose). Au niveau respiratoire, l'intoxication se manifeste par une dyspnée associée ou non à un œdème pulmonaire, liés à un effet direct de l'hydrazine. L'exposition à des concentrations élevées en vapeurs se traduit également par des lésions oculaires inflammatoires, plus ou moins sur-infectées, avec une possible cécité temporaire. Enfin, des séquelles de type neurologiques, sensibles ou motrices peuvent être observées. Elles sont lentement régressives. (INRS, 1997).

Enfin, l'hydrazine a été classée par l'IARC (1999) dans la catégorie 2B ("pourrait être cancérigène pour l'homme"). Au niveau de l'Union Européenne, l'hydrazine est également classée cancérogène de catégorie 2 mais n'a pas été classée comme mutagène.

◆ Sotaniemi *et al.*, (1971)

Un cas fatal d'intoxication a été observé chez un travailleur ayant été exposé à de l'hydrazine une fois par semaine pendant 6 mois. La concentration atmosphérique a été estimée faible et la possibilité d'une intoxication conjointe par voie cutanée a été retenue. A chaque exposition, le travailleur a présenté des nausées, des tremblements et une conjonctivite. Un syndrome digestif sévère associé à de la fièvre et une atteinte neurologique (stupeur) ont précédé le décès de l'individu.

A l'autopsie, le tableau lésionnel se caractérise par une trachéo-bronchite sévère, un syndrome pleural, une pneumonie et une nécrose rénale tubulaire. Néanmoins, il n'y a pas de certitude concernant l'étiologie précise du tableau nécropsique.

◆ **Brooks (1985)**

Il est reporté un syndrome d'hyperréactivité bronchique, de type asthmatiforme (RADS) ayant persisté pendant 6 mois chez un homme de 39 ans exposé par voie orale et par voie dermique à une solution d'hydrazine à 35% pendant 5 minutes. L'apparition des symptômes intervenait en moyenne 5 heures après l'exposition.

◆ **Richter et al., (1992)**

Une atteinte neurologique avec des troubles cognitifs a été décrite chez un travailleur de 38 ans exposé à de l'hydrazine mais sans précision quant à la durée et à la concentration d'exposition. Le niveau d'exposition est estimé supérieur au seuil olfactif de l'hydrazine de 3 à 9 mg/m³ (2,3-6,8 ppm). Une récupération progressive est observée à l'arrêt de l'exposition.

De plus, il existe quelques données relatives à des expositions professionnelles répertoriées lors d'études sur le potentiel cancérigène de l'hydrazine chez l'homme (Roe, 1978 ; Wald et al., 1984 ; Contassot, 1987). Les données disponibles ne permettent pas d'établir de lien clair entre une exposition à l'hydrazine et le développement de tumeurs naso-pharyngées.

3.2 DONNEES EXPERIMENTALES CHEZ DES VOLONTAIRES SAINS

◆ **Jacobson et al., (1955)**

Des groupes de 15 volontaires sains ont été exposés à des vapeurs d'hydrazine et de certains dérivés méthylés afin de déterminer les seuils de détection olfactive de ces substances.

Pour l'hydrazine, les sujets ont perçu une odeur qualifiée soit d'ammoniaquée, soit de "poisson pourri", soit d'amines. Le seuil de détection est en moyenne de 3 à 4 ppm.

4. DONNEES DE TOXICITE CHEZ L'ANIMAL

4.1 ETUDE DES EFFETS LETAUX

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

4.1.1 Chez les Rongeurs : Rat, Souris et Cobayes

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

Les principaux résultats recueillis sont reportés ci-après :

◆ Comstock *et al.*, (1954) - cotation 2 à 3

Des études de toxicité aiguë (60, 120 et 240 minutes), sub-aiguë (6 heures/jour, 5 jours/semaine, 6 semaines) et chronique (6 heures/jour, 5 jours/semaine, 6 mois) ont été réalisées chez des rats males, des souris femelles et des cobayes. Les résultats individuels de mortalité sont reportés dans le tableau 1 en Annexe pour les études de toxicité aiguë chez le rat.

Les concentrations d'exposition sont données en concentrations nominales et concentrations analysées dans la chambre. Pour l'analyse probit, seules les concentrations mesurées dans l'atmosphère de l'enceinte d'exposition ont été retenues (forte adsorption de l'hydrazine sur les parois de la chambre, influence de la présence d'animaux vivants ou morts).

Pendant l'exposition, les animaux ont été fortement gênés par le caractère irritant des vapeurs (occlusion oculaire) et ont présenté en alternance des phases d'agitation et d'inactivité et une sialorrhée importante. Pour les expositions létales et/ou les plus longues, les animaux ont présenté des convulsions. Les animaux survivants ont manifesté une période de léthargie d'au moins un jour après l'exposition. Il apparaît, de plus que l'exposition à l'hydrazine entraîne des morts retardées au cours des 14 jours d'observation post-exposition.

A l'autopsie, le tableau lésionnel a montré quelques cas d'œdème pulmonaire associé à des lésions focales de la muqueuse bronchique.

◆ Jacobson *et al.*, (1955) - cotation 2

Des rats males et des souris femelles (10/lot) ont été exposés à diverses concentrations d'hydrazine et de certains de ses dérivés méthylés pendant 4 heures. Les résultats individuels de mortalité sont reportés en Annexe (Tableau 1).

Au cours de l'exposition, les animaux ont présenté des signes d'agitation, une exophtalmie et de la dyspnée. Des convulsions de type cloniques chez les rats et tonico-cloniques chez les souris ont également été observées.

Des concentrations létales 50 % ont été déterminées pour 4 heures et sont les suivantes :

- Rats $CL_{50} = 570 \text{ ppm (750 mg/m}^3\text{)}$
- Souris $CL_{50} = 252 \text{ ppm (330 mg/m}^3\text{)}$

◆ **Jacobson et al., (1958) - cotation 2**

Des rats mâles et des souris femelles (10/lot) ont été exposés à un mélange de toxiques dont l'hydrazine. Pour chaque constituant du mélange, une étude de toxicité individuelle a été effectuée chez le rat pendant 4 heures.

A la concentration de 605 ppm pendant 4 heures, la mortalité observée est de 6/10 rats ce qui correspond aux résultats précédemment obtenus par cette équipe; soit une concentration létale 50 % de 570 ppm pour 4 heures chez le rat.

◆ **Kulagina (1962) - cotation 2**

Des rats (5/lot) et des souris (10/lot) ont été soumis à des expositions successives de 1 à 8 fois, en atmosphère statique à de l'hydrazine à raison de deux heures chacune.

Les analyses chimiques de l'atmosphère de la chambre ont montré que les plus fortes concentrations restaient élevées pendant les 20 à 30 premières minutes puis diminuaient à des concentrations nettement plus faibles.

Une exposition unique de 2 heures à des concentrations de 1000 à 2000 mg/m³ (760-1520 ppm) a entraîné une faible mortalité. A ces concentrations, une mortalité de 50 % et de 100 % est observée suite à la 2^e et 3^e exposition. Pour des concentrations de 500 à 800 mg/m³, le taux de survie est de 100 % même après 8 expositions.

Lors de l'exposition, les animaux ont présenté une irritation des muqueuses oculaires et des voies aériennes supérieures ainsi qu'une atteinte du système nerveux central caractérisée par une agitation, voire des convulsions. Chez quelques animaux, une opacité maculaire cornéenne est également notée. Chez les animaux survivants, une apathie, une diminution de la température corporelle et de la pression sanguine sont enregistrées pendant quelques jours après l'intoxication.

A l'autopsie, une congestion généralisée des organes ainsi qu'une nécrose du foie et des reins sont observées. Les poumons révèlent des zones œdémateuses et d'atélectasie, des foyers hémorragiques et de l'œdème périvasculaire.

◆ **Mac Ewen et Vernot (1981) - cotation 2**

Des hamsters mâles (10/lots) ont été exposés à diverses concentrations d'hydrazine, pendant une heure. Cette étude de létalité dont les résultats individuels sont présentés en Annexe (tableau 1) a été complétée par une analyse de la mortalité retardée due à l'hydrazine.

Chez le hamster, la concentration létale 50 % déterminée est de 2 585 ppm pour une exposition de 60 minutes. Il n'est pas précisé si les concentrations données sont les concentrations nominales ou mesurées dans la chambre d'exposition.

De plus, pour les concentrations les plus élevées (2 140, 2 450 et 2 770), la mortalité post-exposition est observée au cours des 3-4 premiers jours. Pour les concentrations plus faibles (1 280, 1 600, 1 920), la mortalité observée est survenue entre le 8^e et le 12^e jour d'observation.

◆ HRC (Huntington Research Center) (1993) - cotation 1

Des rats Sprague-Dawley males et femelles (5/lot/sexe) ont été exposés à un aérosol d'hydrazine par inhalation (exposition oro-nasale) pendant 60 minutes. Les concentrations d'exposition ont été de 650, 2 040, 3 240 et 4 980 mg/m³ (494, 1 550, 2 462 et 3 785 ppm) pour une atmosphère à 64 % d'hydrazine. Les données individuelles de mortalité sont reportées en Annexe (tableau 1).

Au cours de l'exposition, les animaux ont présenté un tirage costal important. Lors de la période d'observation post-exposition, il a été observé de la mortalité pour les concentrations les plus élevées (2) ainsi que du tirage costal, une respiration bruyante, des larmoiements, une léthargie associée à une diminution du toilettage.

4.1.2 Chez le Lapin

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

4.1.3 Chez le Chien

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

L'étude de Comstock *et al.*, (1954) décrit des cas de létalité chez le chien mais pour une exposition chronique de 13 semaines. L'étude de Weatherby et Yard (1955) décrit deux cas fatals chez le chien pour une exposition réitérée correspondant à 36 heures d'intoxication des animaux à des concentrations de 3 à 6 mg/m³ (2,28 à 4,56 ppm). Les signes cliniques observés sont des troubles neurologiques (incoordination musculaire).

4.1.4 Chez les Primates non humains

Il n'existe pas de données de létalité publiées dans les bases de données bibliographiques et/ou toxicologiques pour des expositions aiguës à l'hydrazine (OMS, IARC, US EPA,...).

L'étude de Comstock *et al.*, (1954) décrit deux cas de létalité chez le primate mais pour une exposition subaiguë de 90 jours.

4.2 ÉTUDE DES EFFETS NON LÉTAUX

4.2.1 Chez les Rongeurs : Rat et Souris

◆ Kulagina (1962) - cotation 2

L'étude de mortalité décrite au paragraphe précédent se complète par une évaluation de l'impact de l'hydrazine sur le système nerveux à des concentrations non létales. Sur la base de leurs résultats de létalité, un seuil de 100 mg/m³ (76 ppm) a été retenu.

A la concentration de 75 mg/m³ (57 ppm), l'analyse des activités réflexes des animaux montre dans un premier temps une stimulation liée à l'irritation. L'action centrale se manifeste ensuite par une diminution des réactions motrices et une augmentation des temps de latence. Cinq à 7 jours après l'exposition, un retour à un état normal des fonctions nerveuses est enregistré.

A la concentration de 20 mg/m³ (15 ppm), l'augmentation de l'irritabilité du système nerveux est encore observée et est réversible à l'arrêt de l'exposition. Des concentrations de 5 à 8 mg/m³ (4 à 6 ppm) n'entraînent aucune modification comportementale.

◆ **Mac Ewen et Vernot (1981) - cotation 2**

Vingt rats F344 males et femelles et 20 hamsters ont été exposés à 750 ppm d'hydrazine (concentration nominale) pendant 60 minutes, 2 fois par semaine pendant 5 semaines.

Bien qu'une importante altération de l'état général des animaux ait été enregistrée, tous les animaux ont survécu. Lors de l'autopsie, 33 tissus ont été prélevés par animal et soumis à examen histologique. Toutefois, le rapport de cet examen n'a pas été retranscrit.

De plus, Vernot *et al.* (1985) ont évalué le potentiel cancérogène de l'hydrazine chez des rats, souris, hamsters et chiens exposés à 0,05, 0,25, 1 et 5 ppm pendant 12, 18 ou 38 mois.

◆ **Latendresse (1995) - cotation 2**

Dix rats F344 males et femelles et dix hamsters ont été exposés à 750 ppm d'hydrazine pendant 60 minutes. Le sacrifice des animaux a été réalisé 24 heures après l'exposition.

A l'autopsie, des lésions de l'épithélium nasal transitionnel sont enregistrées : nécrose minime, exfoliation modérée, inflammation aiguë modérée et figures d'apoptose.

La seconde phase de cette étude est une étude chronique (60 minutes/semaine) sur 10 semaines et 28 mois. En fonction de la durée d'exposition, les lésions de l'épithélium transitionnel sont de la métaplasie et de l'hyperplasie avec un cas de carcinome à cellules squameuses (1/100).

4.2.2 Chez le Lapin

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

Les répercussions sanguines d'une intoxication subaiguë à des vapeurs d'hydrazine ont été étudiées chez le lapin. Les animaux ont été exposés à 100 ppm d'hydrazine pendant 60 minutes 24 fois (6/7 jours, 4 semaines).

A cette concentration, il apparaît une fragilisation des érythrocytes caractérisée par une diminution de leur résistance à l'hémolyse osmotique à partir de la 7^e heure d'exposition.

4.2.3 Chez le chien

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

4.2.4 Chez les Primates non humains

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

5. ANALYSE DES DONNEES DE TOXICITE

5.1 ANALYSE DES DONNEES DE MORTALITE

5.1.1 Etudes qualitatives

Plusieurs études répondant à des critères de qualité de données (espèces, conditions expérimentales) et de résultats ont été retenues. Ces études sont celles de :

- ◆ **Jacobson (1955, 1958) - cotation 2**
- ◆ **HRC (1993) - cotation 1**
- ◆ **Comstock (1954) - cotation 2 à 3**

Les résultats de ces études sont présentés dans les tableaux en annexe (§9. Tableau 1).

Les données expérimentales de l'étude de Comstock (1954) étant de qualité discutable (fortes différences entre les concentrations nominales et mesurées), elles n'ont pas été conservées pour l'analyse probit.

5.1.2 Analyse quantitative

Cette analyse quantitative a été effectuée à partir des études retenues en § 5.1.1.

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

L'utilisation du logiciel de statistiques (MCSim[®]) a permis d'obtenir les paramètres des équations probit. Le calcul des CL₅₀ et CL₀₁ en fonction du temps d'exposition, s'est basé sur l'estimation des paramètres de régression ainsi obtenus. Les intervalles de confiance sont déterminés sous l'hypothèse d'une fonction de vraisemblance binomiale [FINNEY (1971)] et les tableaux 2, 3 et 4 en Annexe (§ 9.) donnent les valeurs obtenues.

La valeur n de la relation de Haber ($C^n \cdot t = k$) a également été calculée à partir des données analysées et retenues.

Pour chaque espèce animale, l'équation probit établie et cette valeur n sont les suivantes :

- **Rat** $Y = 2,56 \ln(\text{concentration}) + 3,18 \ln(\text{temps}) - 33,6$ $n = 2,56 / 3,18 = 0,81$
- **Hamster** $Y = 1,95 \ln(\text{concentration}) + 17,4 \ln(\text{temps}) - 86,5$ $n = 1,95/17,4 = 0,11$
- **Souris** $Y = 1,71 \ln(\text{concentration}) + 12,1 \ln(\text{temps}) - 75,7$ $n = 1,71/12,1 = 0,14$

Y est une fonction de l'équation probit.

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

Dans le Green Book (TNO, 1992), l'hydrazine ne fait pas partie de la liste des substances étudiées. Il n'existe donc pas d'autres équations probit.

5.2

ANALYSE DES EFFETS NON LETAUX

Pour l'hydrazine, pour la fixation des seuils des effets irréversibles, il est nécessaire de distinguer les effets non cancérogènes et les effets cancérogènes. En effet, l'hydrazine a été classée par l'IARC (1999) dans la catégorie 2B ("pourrait être cancérogène pour l'homme").

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

Espèce	Concentration (ppm)	Temps (min)	Effets	Référence
Rat	750	60	Atteinte épithélium respiratoire	Latendresse (1995)
Rat Souris	57	120	Diminution de l'activité motrice	Kulagina (1962)
	15		Modifications comportementales	

6. REVUE DES RESULTATS

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

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

De plus, il est intéressant de souligner que l'hydrazine est essentiellement un irritant des voies aériennes ayant pour effet systémique une atteinte du système nerveux central.

6.2 SEUILS D'EFFETS LETAUX CHEZ L'HOMME

Les tableaux N°2, 3, 4 et 5 donnent pour chaque espèce (rat, hamster, souris) la CL₅₀ et la CL₀₁ et leurs intervalles de confiance pour des durées d'exposition pour 1, 10, 20, 30 et 60 minutes. L'analyse des résultats indique que le rat est l'espèce animale la plus sensible. Les valeurs de CL₀₁ obtenues en fonction du temps pour ces deux espèces animales sont les suivantes :

CL ₀₁ (ppm)			
Temps (minutes)	Rat	Souris	Hamster
1	49 000	<i>2,31 10⁺¹²*</i>	<i>2,82 10⁺¹²*</i>
10	193	<i>8,71 10⁺⁷*</i>	<i>1,18 10⁺⁷*</i>
20	38,7	<i>4,01 10⁺⁶*</i>	284 000
30	14,7	665 000	31 800
60	2,86	30 900	714

Résultats en italique et avec (*) : résultats non significatifs car supérieurs à 100%

L'examen des résultats de l'analyse probit permet de rejeter les valeurs relatives au hamster et à la souris. En effet, l'analyse a été réalisée à partir d'une seule étude et surtout d'un seul temps d'exposition (60 ou 240 minutes) ce qui augmente fortement les incertitudes lors de l'extrapolation aux courtes durées d'exposition.

Ainsi, l'examen de ces résultats pour ces espèces, associé aux données disponibles dans la littérature nous permet de retenir les données relatives au rat pour la détermination des seuils d'effets létaux (meilleure qualité des données). Ces seuils reposent sur les valeurs de CL₀₁ pour des temps d'exposition de 1, 10, 20, 30 et 60 minutes.

Néanmoins, chez le rat, la qualité des études de létalité est relativement hétérogène en raison de la forte réactivité de l'hydrazine dans l'air. De plus, l'analyse des conditions expérimentales de l'étude de Comstock (1954) entraîne une remise en question de la validité et de la pertinence des données obtenues. Ainsi, une nouvelle analyse probit a été effectuée en ne retenant que les

études de Jacobson (1955, 1958) et du HRC (1993). Sachant que chacune de ces études n'a été effectuée que pour un seul temps d'exposition, une analyse probit individuelle n'est pas réalisable. Les résultats obtenus sont répertoriés dans le tableau suivant :

Temps (min)	CL ₀₁ (ppm)
1	206 000
10	11 800
20	5 000
30	3 020
60	1 280

La forte variabilité inter-espèces constatée au regard de la littérature doit être prise en compte ainsi que par la forte réactivité de l'hydrazine dans l'air et sa dégradation rapide en eau et azote. De plus, au regard de l'ensemble des données expérimentales disponibles, aucune étude n'apparaît d'une qualité réellement satisfaisante. Même pour l'étude du HRC (1993), il est observé une forte variabilité et des intervalles de confiance des valeurs de CL₀₁ calculées d'importance non négligeable.

Ainsi, après discussion et en raison de toutes les incertitudes scientifiques, le groupe d'experts toxicologues a convenu de retenir comme seuils des effets létaux la valeur basse des intervalles de confiance des CL₀₁, soit les valeurs suivantes :

CL ₀₁		
Temps (minutes)	mg/m ³	ppm
1	94 451	72 100
10	7 297	5 570
20	3 262	2 490
30	1 991	1 520
60	829	633

D'après l'équation Probit $Y = 2,56 \ln(\text{concentration}) + 3,18 \ln(\text{temps}) - 33,6$

6.3 SEUILS DES EFFETS IRREVERSIBLES NON CANCEROGENES

L'examen des données expérimentales relatant des effets non létaux ne permet pas de mettre en évidence des effets irréversibles suite à une exposition à de l'hydrazine. Les experts toxicologues ont donc convenu que **les données disponibles dans la littérature ne permettent pas dans l'état actuel des connaissances d'établir des seuils pour les effets irréversibles** en cas d'émission accidentelle d'hydrazine. De nouvelles données expérimentales chez l'animal permettant de cibler un effet critique sont nécessaires.

6.4 SEUILS DES EFFETS REVERSIBLES

L'analyse des effets non létaux disponibles dans la littérature permet de mettre en évidence une atteinte réversible du système nerveux central. Les travaux de Kulagina (1962) indiquent une modification de la réactivité motrice pour une exposition de 120 minutes à 57 ppm d'hydrazine et une augmentation du seuil d'irritabilité à 15 ppm chez des rongeurs exposés. Ces manifestations se révèlent être réversibles soit en fin d'exposition, soit quelques jours après l'exposition.

Sur la base de ces observations, les experts toxicologues ont convenu de retenir le couple concentration - temps de 15 ppm et 120 minutes pour la fixation des seuils des effets réversibles.

Sachant que l'hydrazine est avant tout un irritant des voies aériennes, la valeur seuil de 15 ppm est retenue quelle que soit la durée d'exposition, soit le tableau suivant :

TEMPS (min)	CONCENTRATION	
	mg/m ³	ppm
1	20	15
10	20	15
20	20	15
30	20	15
60	20	15

6.5 SEUIL DE PERCEPTION

Le groupe d'experts toxicologues a retenu le seuil olfactif comme seuil de perception soit 3,7 ppm.

7. CONCLUSION

Les seuils d'effets de toxicité en cas d'émission accidentelle d'Hydrazine ont été déterminés par le groupe de consensus.

Les valeurs obtenues pour des durées d'exposition de 1, 10, 20, 30 et 60 minutes sont répertoriées dans les tableaux ci-après.

◆ Seuils d'effets létaux

TEMPS (min)	CONCENTRATION	
	mg/m ³	ppm
1	94 451	72 100
10	7 297	5 570
20	3 262	2 490
30	1 991	1 520
60	829	633

◆ Seuils d'effets irréversibles

Les données disponibles dans la littérature ne permettent pas dans l'état actuel des connaissances d'établir des seuils pour les effets irréversibles en cas d'émission accidentelle d'hydrazine. De nouvelles données expérimentales chez l'animal permettant de cibler un effet critique sont nécessaires.

◆ Seuils d'effets réversibles

TEMPS (min)	CONCENTRATION	
	mg/m ³	ppm
1	20	15
10	20	15
20	20	15
30	20	15
60	20	15

◆ Seuil de perception

Seuil olfactif : 3,7 ppm

8. REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

ACGIH (1996) - Documentation of the threshold limit values and biological exposure indices. American Conference of Governmental Industrial Hygienists, 4pp.

ACGIH (1996) - Documentation of the threshold limit values and biological exposure indices. American Conference of Governmental Industrial Hygienists, 6pp. Supplement.

Amoore J.E. and Hautala E. (1983) - Odor as an aid to chemical safety: odor thresholds compared with threshold limit values and volatilities for 214 industrial chemicals in air and water dilution. *J Appl Toxicol*, **3**, 6, 272-290.

ATSDR (1997) - Toxicological profile for hydrazine. Agency for Toxic substances and Disease Registry. Atlanta, Georgia, USA. <http://www.atsdr.cdc.gov/toxpro2.html>.

Brooks S.M., Weiss M.A. and Bernstein I.L. (1985) - Reactive airways dysfunction syndrome (RADS). Persistent asthma syndrome after high level irritant exposures. *Chest*, **88**, 3, 376-384.

Cier A., Rouganne J.P. and Schmitt M. (1967) - Effets hematologiques d'une intoxication subaiguë à l'hydrazine et à la dimethyl hydrazine asymetrique chez la souris et le lapin. *CR Soc Biol*, **161**, 854-858.

Comstock C.C., Lawson L.H., Greene E.A. and Oberst F.W. (1954) - Inhalation toxicity of hydrazine vapour. *Arch Ind Hyg Occup Med*, **10**, 476-490.

Contassot J.C., Saint Loubert B., Millischer R.J., Cordier S. and Hemon D. (1987) Epidemiological study of cancer: morbidity among workers exposed to hydrazine. *In: XXII International Congress on Occupational Health, Sydney, Australia*, Eds.

Green Book TNO (1992) - Methods for the determination of possible damage, CPR 16E, TNO, vol Chap V.

HRC (1993) - Hydrazine 64 % aqueous solution: acute inhalation toxicity in rats 1-hour exposure. huntington Research Centre. Cambridge, England. CMA 8/930523.

INRS (1997) - Fiche toxicologique n° 21 - Hydrazine. Institut National de Recherche et de Sécurité. <http://www.inrs.fr>.

Jacobson K.H., Rinehart W.E., Wheelwright H.J., Ross M.A., Papin J.L., Daly R.C., Greene E.A. and Groff W.A. (1958) - The toxicology of an aniline-furfurylalcohol-hydrazine vapour mixture. *J Am Ind Hyg Assoc*, **19**, 91-100.

Latendresse J.R., Marit G.B., Vernot E.H., Haun C.C. and Flemming C.D. (1995) - Oncogenic potential of inhaled hydrazine in the nose of rats and hamsters after 1 or 10 1-hr exposures. *Fundam Appl Toxicol*, **27**, 1, 33-48.

MacEwen J.D. and Vernot E.H. (1981) - Toxic hazards research unit annual technical report. Aerospace Medical Research Laboratory, Wright Patterson Air Force Base. AFAMRL-TR-81-126.

OMS IPCS (1987) - Environmental Health Criteria 68 : hydrazine. World Health Organisation, International Programme on Chemical Safety. <http://www.inchem.org/fullist.htm>.

Richter E.D., Gal A., Bitchatchi E. and Reches A. (1992) - Residual neurobehavioral impairment in a water technician exposed to hydrazine-containing mixtures. *Isr J Med Sci*, **28**, 8-9, 598-602.

Roe F.J.C. (1978) - Hydrazine. *Ann Occup Hyg*, **21**, 323-326.

Sotaniemi E., Hirvonen J., Isomaki H., Takkunen J. and Kaila J. (1971) - Hydrazine toxicity in the human. Report of a fatal case. *Ann Clin Res*, **3**, 1, 30-33.

US EPA (1992) - Initial submission: preliminary data on the acute toxicity of hydrazine and hydrazine hydrate with cover letter dated 15/10/92. U.S. Environmental Protection Agency. NTIS/OTS0555811. <http://www.epa.gov/epahome/search.html>.

US EPA (1992) - Initial submission: toxicity evaluation of hydrazine, sulfate (2:1) with cover letter dated 09/01/92. U.S. Environmental Protection Agency. NTIS/OTS0555392. <http://www.epa.gov/epahome/search.html>.

Vernot E.H., MacEwen J.D., Bruner R.H., Haun C.C., Kinkead E.R., Prentice D.E., Hall A., Schmidt R.E., Eason R.L. and Hubbard G.B. (1985) - Long-term inhalation toxicity of hydrazine. *Fundam Appl Toxicol*, **5**, 6 Pt 1, 1050-1064.

Wald N., Boreham J., Doll R. and Bonsall J. (1984) - Occupational exposure to hydrazine and subsequent risk of cancer. *Br J Ind Med*, **41**, 31-34.

Weatherby J.H. and Yard A.S. (1955) - Observations on the subacute toxicity of hydrazine. *AMA - Arch Ind Health*, 413-419.

Witkin L.B. and Richmond P.D. (1956) - Acute toxicity of hydrazine and some of its methylated derivatives. *AMA - Arch Ind Health*, 34-36.

9. ANNEXES

Tableau 1 : principales données expérimentales sur la mortalité induite par l'hydrazine.

Etudes	Espèces	Durée d'exposition (min)	Concentration (ppm)	Nombre de décès	Nombre d'animaux par lot	Valeur
COMSTOCK (1954)	Rat	240	578	9	12	2 à 3
		120	578	3	6	
		120	312	4	6	
		60	312	2	18	
		30	312	3	18	
COMSTOCK (1954)	Rat	240	300	5	6	2 à 3
			270	2	6	
			260	3	6	
			190	1	6	
			80	3	6	
		120	580	1	6	
			310	1	6	
			220	2	6	
			100	3	12	
		60	630	3	6	
			140	0	6	
			120	1	6	
			80	1	6	
HRC (1993)	Rat	60	494	0	10	1
			1550	0	10	
			2462	4	10	
			3785	6	10	
LC₅₀ 60 min = 3192 ppm						

Tableau 1 : principales données expérimentales sur la mortalité induite par l'hydrazine.

Etudes	Espèces	Durée d'exposition (min)	Concentration (ppm)	Nombre de décès	Nombre d'animaux par lot	Valeur
JACOBSON (1958)	Rat	240	605	6	10	2
JACOBSON (1955)	Rat	240	780	9	10	2
			690	7	10	
			640	4	10	
			520	6	10	
			450	2	10	
LC₅₀ 240 min = 570 ppm						
Mac EWEN (1981)	Hamster	60	2770	9	10	2
			2450	3	10	
			2140	3	10	
			1920	3	10	
			1600	2	10	
			1280	2	10	
LC₅₀ 60 min = 2585 ppm						
JACOBSON (1955)	Souris	240	440	8	10	2
			400	9	10	
			370	7	10	
			290	5	10	
			260	5	10	
			225	5	10	
LC₅₀ 240 min = 252 ppm						

Tableaux 2, 3, 4 et 5 : Seuils des effets létaux déterminés pour l'hydrazine.

Tableau 2 : Résultats pour les Rats

Temps	CL1% [IC95]	CL50% [IC95]
1	4.90.10 ⁺⁰⁴ [7.02.10 ⁺⁰² ;4.27.10 ⁺⁰⁸]	1.31.10 ⁺⁰⁸ [5.04.10 ⁺⁰⁵ ;5.84.10 ⁺¹⁷]
10	1.93.10 ⁺⁰² [4.01.10 ⁺⁰⁰ ;2.10.10 ⁺⁰³]	5.35.10 ⁺⁰⁵ [2.37.10 ⁺⁰⁴ ;1.60.10 ⁺¹¹]
20	3.87.10 ⁺⁰¹ [1.23.10 ⁻⁰¹ ;2.42.10 ⁺⁰²]	1.01.10 ⁺⁰⁵ [9.23.10 ⁺⁰³ ;1.73.10 ⁺⁰⁹]
30	1.47.10 ⁺⁰¹ [1.42.10 ⁻⁰² ;9.43.10 ⁺⁰¹]	3.86.10 ⁺⁰⁴ [5.47.10 ⁺⁰³ ;1.06.10 ⁺⁰⁸]
60	2.86.10 ⁺⁰⁰ [2.16.10 ⁻⁰⁴ ;2.37.10 ⁺⁰¹]	7.35.10 ⁺⁰³ [2.15.10 ⁺⁰³ ;1.00.10 ⁺⁰⁶]

Unités: temps en minutes, CL en ppm

Equation probit : $P = \Phi (0.291 \times \ln(\text{concentration}) + 0.685 \times \ln(\text{temps}) - 5.4)$

Tableau 3 : Résultats pour les Rats (Jacobson (1955, 1958) et HRC)

Temps	CL1% [IC95]	CL50% [IC95]
1	2.06.10 ⁺⁰⁵ [7.21.10 ⁺⁰⁴ ;5.59.10 ⁺⁰⁵]	5.00.10 ⁺⁰⁵ [2.00.10 ⁺⁰⁵ ;1.88.10 ⁺⁶]
10	1.18.10 ⁺⁰⁴ [5.57.10 ⁺⁰³ ;2.00.10 ⁺⁰⁴]	2.88.10 ⁺⁰⁴ [1.74.10 ⁺⁰⁴ ;6.01.10 ⁺⁴]
20	5.00.10 ⁺⁰³ [2.49.10 ⁺⁰³ ;7.60.10 ⁺⁰³]	1.22.10 ⁺⁰⁴ [8.33.10 ⁺⁰³ ;2.12.10 ⁺⁰⁴]
30	3.02.10 ⁺⁰³ [1.52.10 ⁺⁰³ ;4.41.10 ⁺⁰³]	7.40.10 ⁺⁰³ [5.35.10 ⁺⁰³ ;1.16.10 ⁺⁰⁴]
60	1.28.10 ⁺⁰³ [6.33.10 ⁺⁰² ;1.78.10 ⁺⁰³]	3.13.10 ⁺⁰³ [2.54.10 ⁺⁰³ ;4.15.10 ⁺⁰³]

Unités: temps en minutes, CL en ppm

Equation probit : $P = \Phi (2.56 \times \ln(\text{concentration}) + 3.18 \times \ln(\text{temps}) - 33.6)$

Tableau 4 : Résultats pour les Hamsters

Temps	CL1% [IC95]	CL50% [IC95]
1	2.82.10⁺¹² [2.40.10 ⁺⁰³ ;1.64.10 ⁺¹²]	9.24.10⁺¹² [8.38.10 ⁺⁰³ ;2.30.10 ⁺⁴⁷]
10	1.18.10⁺⁰⁷ [1.24.10 ⁺⁰³ ;8.86.10 ⁺²⁰]	3.80.10⁺⁰⁷ [4.15.10 ⁺⁰³ ;4.18.10 ⁺²²]
20	2.84.10 ⁺⁰⁵ [9.84.10 ⁺⁰² ;3.73.10 ⁺¹³]	9.00.10 ⁺⁰⁵ [3.39.10 ⁺⁰³ ;2.07.10 ⁺¹⁵]
30	3.18.10 ⁺⁰⁴ [8.25.10 ⁺⁰² ;1.70.10 ⁺⁰⁹]	1.01.10 ⁺⁰⁵ [2.94.10 ⁺⁰³ ;8.83.10 ⁺¹⁰]
60	7.14.10 ⁺⁰² [5.86.10 ⁺⁰¹ ;1.14.10 ⁺⁰³]	2.39.10 ⁺⁰³ [2.01.10 ⁺⁰³ ;3.84.10 ⁺⁰³]

Unités: temps en minutes, CL en ppm

Equation probit : $P = \Phi (1.95 \times \ln(\text{concentration}) + 17.4 \times \ln(\text{temps}) - 86.5)$

Résultats chez le hamster non significatifs car supérieurs à 100%

Tableau 5 : Résultats pour les Souris

Temps	CL1% [IC95]	CL50% [IC95]
1	2.31.10⁺¹² [2.14.10 ⁺⁰² ;6.79.10 ⁺⁶⁰]	8.40.10⁺¹² [7.70.10 ⁺⁰² ;5.23.10 ⁺⁶³]
10	8.71.10⁺⁰⁷ [1.28.10 ⁺⁰² ;1.93.10 ⁺³⁵]	3.18.10⁺⁰⁸ [4.94.10 ⁺⁰² ;8.65.10 ⁺³⁷]
20	4.01.10⁺⁰⁶ [1.12.10 ⁺⁰² ;3.47.10 ⁺²⁷]	1.50.10⁺⁰⁷ [4.34.10 ⁺⁰² ;1.50.10 ⁺³⁰]
30	6.65.10 ⁺⁰⁵ [9.74.10 ⁺⁰¹ ;1.39.10 ⁺²³]	2.50.10⁺⁰⁶ [4.00.10 ⁺⁰² ;4.36.10 ⁺²⁵]
60	3.09.10 ⁺⁰⁴ [7.63.10 ⁺⁰¹ ;1.62.10 ⁺¹⁵]	1.19.10 ⁺⁰⁵ [3.45.10 ⁺⁰² ;7.61.10 ⁺¹⁷]

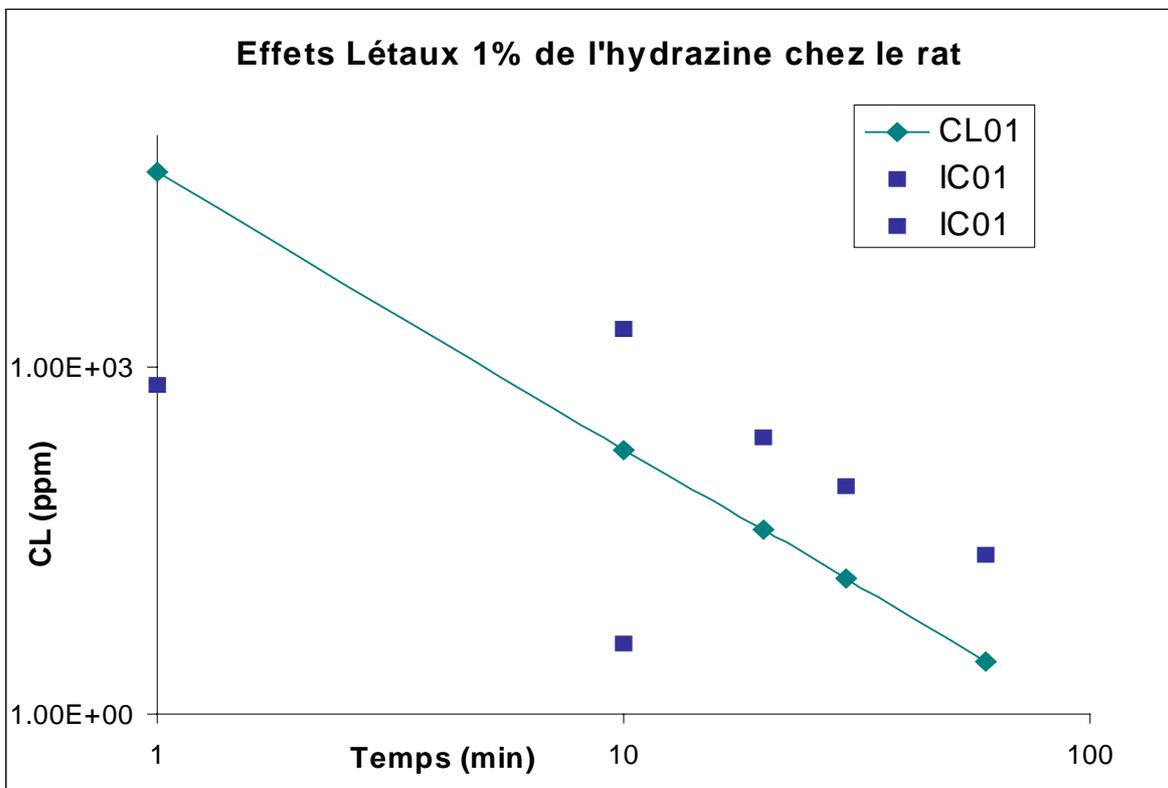
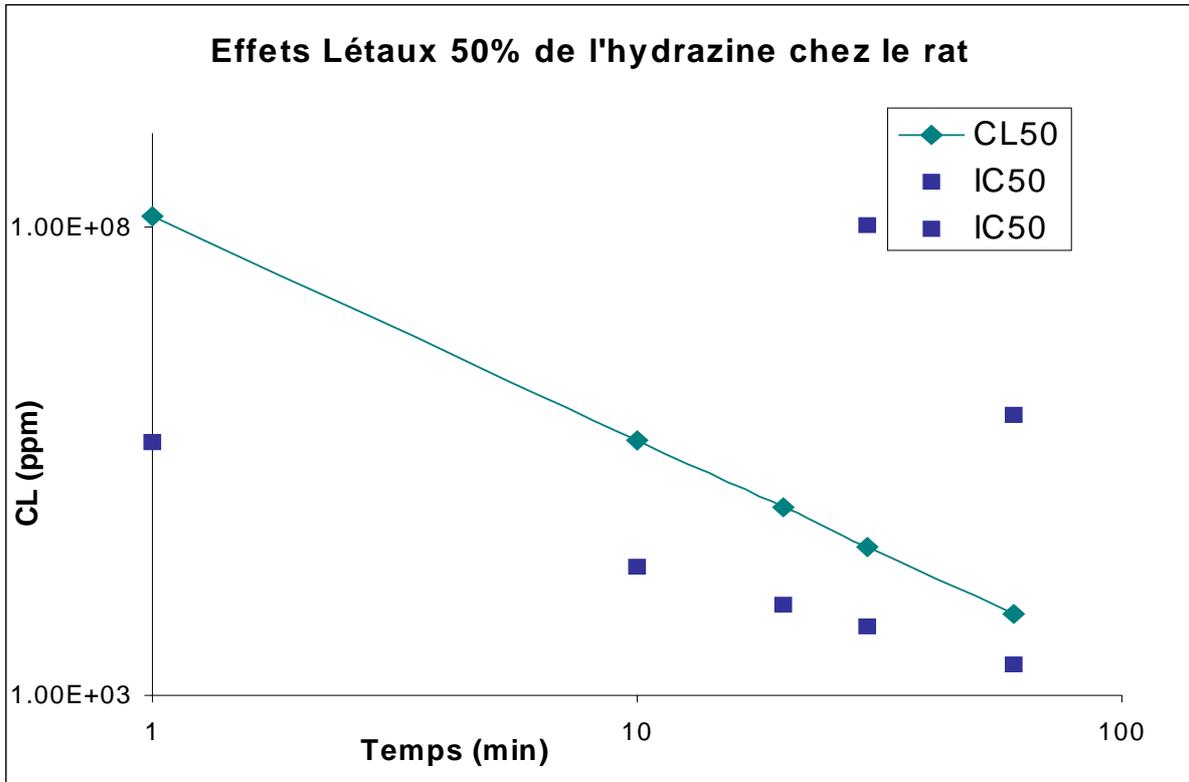
Unités: temps en minutes, CL en ppm

Equation probit : $P = \Phi (1.71 \times \ln(\text{concentration}) + 12.1 \times \ln(\text{temps}) - 75.7)$

Résultats chez la souris non significatifs car supérieurs à 100%

Graphes : Seuils des effets létaux déterminés pour l'hydrazine

Effets Létaux chez le RAT



Graphes : Seuils des effets létaux déterminés pour l'hydrazine

Effets Létaux chez le RAT (Jacobson et HRC)

