

RAPPORT D'ÉTUDE
N°04DR146

03/06/2005

**Seuils de Toxicité aiguë
Dioxyde de soufre**

Seuils de Toxicité aiguë – Dioxyde de soufre

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 – Nathalie Delrue – 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	A. PICHARD
Qualité	Ingénieur	Conseiller scientifique	Responsable d'unité
Visa			

TABLE DES MATIERES

1. RÉSUMÉ.....	4
2. INTRODUCTION	7
3. VALEURS OFFICIELLES EXISTANTES	9
4. DONNÉES DE TOXICITÉ CHEZ L’HOMME	11
4.1 Données épidémiocliniques	9
4.2 Données expérimentales chez les Volontaires Sains.....	12
5. DONNÉES DE TOXICITE CHEZ L’ANIMAL	17
5.1 Etude des effets létaux.....	19
5.2 Etude des effets non létaux.....	21
6. ANALYSE DES DONNÉES DE TOXICITÉ	24
6.1 Analyse des données de mortalité	24
6.2 Analyse des effets non létaux	26
7. REVUE DES RESULTATS.....	30
7.1 Extrapolation des données expérimentales de l'animal à l'homme	30
7.2 Seuils d'effets létaux chez l'homme.....	30
7.3 Seuils des effets irréversibles.....	31
7.4 Seuils des effets réversibles.....	32
7.5 Seuil de perception	33
8. CONCLUSION.....	34
9. RÉFÉRENCES	36
10. LISTE DES ANNEXES	40

1. RESUME

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

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

Dans ce contexte, le ministère de l'Ecologie et du Développement Durable (DPPR) et le Ministère de la Santé, de la Famille et des Personnes Handicapées (DGS) ont demandé à l'INERIS de leur proposer des « **seuils des effets létaux** » (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 dioxyde de soufre.

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. 1%	
	mg/m ³	ppm
1	5385	2071
10	2985	1148
20	2499	961
30	2252	866
60	1885	725
120	1578	607
240	1321	508
480	1108	426

TEMPS (min)	S.E.L. 5%	
	mg/m ³	ppm
1	6373	2451
10	3531	1358
20	2956	1137
30	2665	1025
60	2231	858

120	1867	718
240	1563	601
480	1310	504

$$Y = 4,07 \ln(\text{concentration}) + 1,04 \ln(\text{temps}) - 33,40$$

$$n = 4,07/1,04 = 3,91 \quad \text{IC95 [4,40 - 3,39]}$$

◆ **Seuils d'effets irréversibles**

TEMPS (min)	S.E.I.	
	mg/m ³	ppm
1	598	230
10	333	128
20	281	108
30	250	96
60	211	81
120	174	67
240	146	56
480	122	47

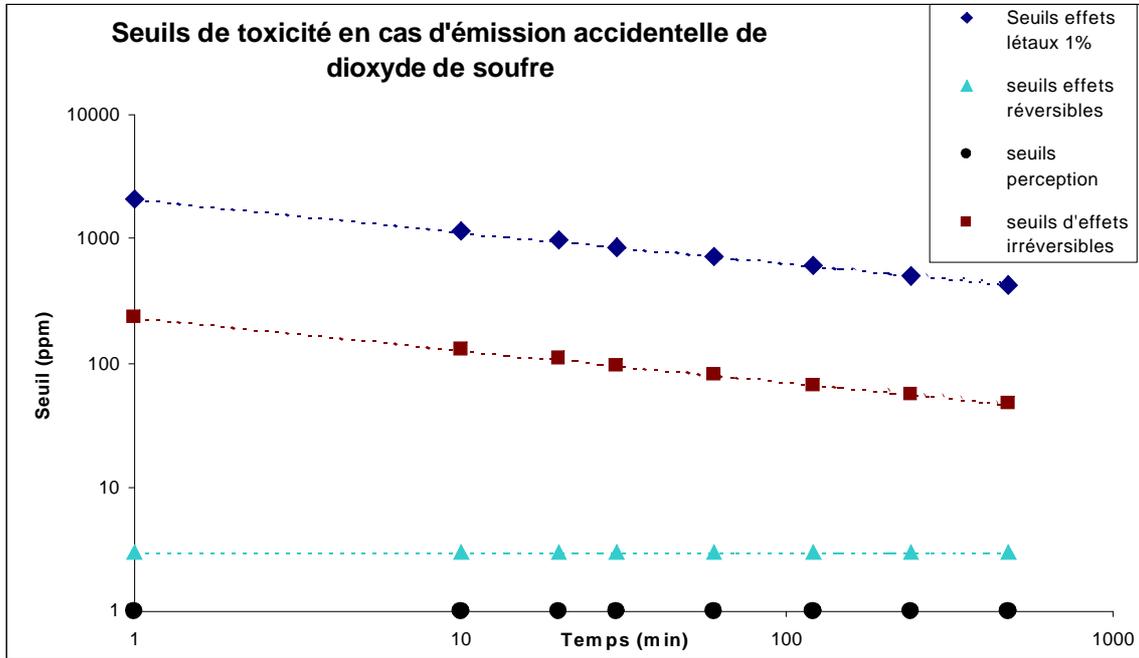
◆ **Seuils d'effets réversibles**

TEMPS (min)	S.E.R.	
	mg/m ³	ppm
1	7,8	3
10	7,8	3
20	7,8	3
30	7,8	3
60	7,8	3
120	7,8	3
240	7,8	3
480	7,8	3

◆ **Seuil de perception**

Seuil olfactif : 1 ppm

Graphe récapitulatif des seuils de toxicité aiguë



2. INTRODUCTION

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

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

Trois types d'effets toxiques ont été définis :

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

Les couples concentration - durée d'exposition associés à ces effets permettent de déterminer les seuils de toxicité aiguë que sont les "**seuils des effets létaux**" (S.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**" (S.E.L.) correspond à la concentration, pour une durée d'exposition donnée, au-dessus de laquelle on peut observer une 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'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 le dioxyde de soufre.

Les seuils sont élaborés par un groupe d'experts toxicologues en suivant la "Méthodologie de détermination des seuils des effets létaux, des effets irréversibles, des effets réversibles et de perception" lors d'émission accidentelle

d'une substance chimique dans l'atmosphère qui a été adoptée le 20 novembre 2003 et consultable sur le site Internet de l'INERIS (www.ineris.fr).

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) – Pichard (INERIS) – Tissot (INERIS) – Verrhiest et Hubert (MEDD/DPPR).

MM. Baert (CAP Rennes) – Baulig (INERIS) – Breton (CEB) – De Rooij (SOLVAY) – Lafon (INRS) – Lévi (UIC/Rhodia) – Lombard et Régnier (ARKEMA).

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

Paramètre	Valeur/description	Référence
Nom chimique	Dioxyde de soufre	INRS, 1996
Numéro CAS	7446-09-5	INRS, 1996
Formule chimique	SO ₂	INRS, 1996
Etat physique	Gazeux à 20°C	INRS, 1996
Poids moléculaire	64,06 g.mol ⁻¹	INRS, 1996
Tension de vapeur	225 kPa à 10°C	INRS, 1996
Densité vapeur (air = 1)	2,26	INRS, 1996
Solubilité	11,3 g pour 100 g d'eau à 20°C	INRS, 1996
Température d'ébullition/fusion	-10°C / -72°C	INRS, 1996
Limite d'explosivité	-	-
Conversion	1 mg/m ³ = 0,38 ppm 1 ppm = 2,60 mg/m ³ (20°C, 1013 hPa)	-

3. VALEURS OFFICIELLES EXISTANTES

En **France**, l'émission accidentelle de dioxyde de soufre 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 S.E.L. (ppm)	Courbes Rhône Poulenc / SEI (1990)				
	1300	750	650	500	380
Effets irréversibles S.E.S. (ppm)	Courbes Rhône Poulenc / SEI (1990)				
	150	120	100	75	55
Odeur	Fiche INRS				
	1,1 ppm				

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 odour.
- 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 dioxyde de soufre, les valeurs d'E.R.P.G. (1990) sont :

- **E.R.P.G.-1** : 0,3 ppm (0,8 mg/m³)
- **E.R.P.G.-2** : 3 ppm (7,8 mg/m³)
- **E.R.P.G.-3** : 15 ppm (39 mg/m³)

De plus, le comité **A.E.G.L.s** (Acute Exposure Guideline Levels) a publié au Federal Register de septembre 1998 les valeurs AEGs du dioxyde de soufre. 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 odour, 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 dioxyde de soufre sont les suivantes :

Durée (min)	10	30	60
A.E.G.L.-1 (ppm)	0,25	0,25	0,25
A.E.G.L.-2 (ppm)	1	1	1
A.E.G.L.-3 (ppm)	42	32	27

Rappel : Il existe également une valeur seuil IDLH (1996) 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 dioxyde de soufre, cette valeur est de 100 ppm.

Les lignes directrices de l'OMS concernant la qualité de l'air en Europe (WHO, 2000) recommandent de ne pas dépasser des expositions de $500 \mu\text{g}/\text{m}^3$ (0,175 ppm) sur une période de 10 minutes. Cette valeur a été déterminée à partir d'études d'exposition de volontaires atteints d'asthme. Sur 24 heures, la valeur déterminée à partir d'études épidémiologiques est de $125 \mu\text{g}/\text{m}^3$ (0,044 ppm). Cependant, ces études ne font pas toujours bien la différence entre les effets spécifiquement dus au dioxyde de soufre, aux particules ou aux autres polluants atmosphériques.

4. DONNEES DE TOXICITE CHEZ L'HOMME

Le dioxyde de soufre est un gaz incolore, plus lourd que l'air, d'odeur piquante très irritante et très soluble dans l'eau. A température ordinaire et en l'absence d'humidité, le dioxyde de soufre est un gaz relativement peu réactif et très stable. En présence d'humidité, le produit devient très corrosif pour les métaux.

Le dioxyde de soufre a de nombreuses applications industrielles (fabrication d'acide sulfurique, des sulfites et dérivés, agent de blanchiment du sucre, de certaines fibres et dans la fabrication de pâte à papier, agent de réduction, agent antiparasitaire et antiseptique dans l'industrie agro-alimentaire, raffinage des pétroles, agent réfrigérant etc.). De nombreuses opérations industrielles sont susceptibles de dégager du dioxyde de soufre (oxydation du soufre, combustion des fuels et charbons etc.) (INRS, 1996).

4.1 DONNEES EPIDEMIOCLINIQUES

L'inhalation est la principale voie d'exposition. Dans les voies respiratoires, le SO₂ est principalement absorbé par la muqueuse nasale et rapidement distribué dans l'organisme. La voie majeure de détoxification est une oxydation en sulfate par la sulfite oxydase, réaction qui a lieu dans le foie. Les sulfates formés sont éliminés dans l'urine.

Du fait de sa solubilité dans l'eau, les voies respiratoires supérieures sont une cible importante du dioxyde de soufre. Quant à sa pénétration dans les voies aériennes inférieures, elle est favorisée lors d'une respiration profonde par la bouche et lors d'une augmentation de la fréquence respiratoire, en particulier au cours d'un exercice physique. Le SO₂ peut alors entraîner un œdème des poumons ou de la glotte ainsi qu'une paralysie respiratoire.

Au contact de l'humidité des membranes, le dioxyde de soufre donne de l'acide sulfureux. Cet irritant direct peut inhiber le transport mucociliaire. C'est la concentration plus que la durée d'exposition qui est le facteur déterminant de l'atteinte histopathologique (INRS, 1996 ; Patty's, 4^e ed. ; Lauwerys, 4^e ed.).

Lors d'un dégagement accidentel, l'exposition massive peut provoquer :

- Soit une bronchiolite oblitérante ou un œdème pulmonaire hémorragique rapidement mortel
- Soit une atteinte respiratoire obstructive sévère partiellement réversible, rebelle aux thérapeutiques
- Soit rester asymptomatique avec ou sans anomalie aux épreuves fonctionnelles respiratoires.

Les autres effets sont liés à la transformation du SO₂ en acide au contact de l'eau. On peut ainsi observer une forte irritation cutanée et, en cas de contact oculaire, les vapeurs peuvent causer une conjonctivite et le liquide des brûlures cornéennes conduisant à une perte de la vision par opacification cornéenne. Le contact avec les muqueuses digestives peut provoquer des brûlures de la cavité buccale, de l'œsophage et de l'estomac (INRS, 1996).

◆ Galea (1964)

Un ouvrier travaillant dans une usine de fabrication de papier a été exposé accidentellement à une concentration inconnue de dioxyde de soufre pendant 15 à 20 minutes.

Cette homme de 35 ans, en bonne santé, a été admis à l'hôpital à l'issue de l'accident pour des irritations oculaires et des douleurs à la respiration forcée. Cependant, son état a été jugé satisfaisant et il est rentré chez lui quelques jours plus tard. Dix jours après, il a été réadmis dans un service hospitalier à la suite d'une toux sèche et irritante, de dyspnée et d'un excès de sécrétion de mucus. Des râles bronchiques étaient également perceptibles à la base des deux poumons. Malgré l'administration d'un traitement médical, son état s'est progressivement aggravé et l'homme est finalement décédé 17 jours après l'accident.

L'analyse histologique a mis en évidence (1) une trachéo-bronchite avec des zones d'ulcération et une destruction de la surface ciliée de l'épithélium ; (2) une inflammation avec infiltration de cellules polynucléaires ; (3) une hyperactivité des cellules sécrétrices ; (4) une fibrose bronchique et une bronchectasie.

◆ Charan *et al.* (1979)

Cinq expositions accidentelles ont été rapportées dans une papeterie, au niveau d'une lessiveuse. Les robinets d'arrivée de SO₂ et de vapeur d'eau ont été ouverts accidentellement par un ouvrier alors que deux ouvriers de maintenance se trouvaient dans la lessiveuse. Celle-ci s'est immédiatement remplie de SO₂ concentré et sous pression. Les deux ouvriers (sujets 1 et 2) ont été secourus par un autre ouvrier (sujet 3). Cependant, les sujets 1 et 2 sont morts tous les deux dans les 5 minutes d'un arrêt respiratoire. Le sujet 3 qui se trouvait à côté de l'ouverture de la lessiveuse et qui a aidé ses collègues à sortir est resté exposé aux vapeurs de SO₂ pendant longtemps (temps exact inconnu). Un autre ouvrier, (sujet 4) qui montait au sommet de la lessiveuse par un élévateur extérieur ouvert, portait une protection chimique (masque à double cartouche) et a donc été moins exposé que le sujet 3. La dernière personne exposée a été un pompier qui est monté au sommet de la lessiveuse pour porter secours aux 4 ouvriers.

Les sujets 1 et 2, décédés peu après l'exposition étaient des hommes de 56 et 59 ans, non-fumeurs et sans antécédents médicaux. L'autopsie a indiqué des anomalies principalement au niveau des voies respiratoires. Les muqueuses du larynx et du pharynx avaient une apparence coagulée et l'examen microscopique a mis en évidence que l'épithélium prismatique superficiel présentait des zones érodées, avec rétention de cellules basales. De plus, une augmentation du poids des poumons et un œdème des voies aériennes a été observé.

Les symptômes aigus observés chez les survivants étaient identiques chez les 3 sujets : irritations, douleurs des yeux, du nez, de la gorge, une oppression thoracique et une dyspnée intense. La muqueuse pharyngée était hyperémique, mais ne présentait pas d'ulcérations. Des tests pulmonaires fonctionnels ont été réalisés à J1, 50, 69 et 116 après l'exposition.

À J1, le sujet 3 (homme de 51 ans, non-fumeur) présentait une obstruction des voies aériennes sans augmentation du volume pulmonaire. Il a ensuite développé

une obstruction des voies aériennes sévère et irréversible. Le sujet 4 (homme de 46 ans, fumeur) parfaitement sain a développé dès le 1^{er} jour, une obstruction des voies aériennes bénigne mais ne répondant pas aux bronchodilatateurs inhalés à J116. Enfin, le sujet 5 (homme de 25 ans, non-fumeur) avait une fonction pulmonaire normale.

◆ **Woodford *et al.* (1979)**

Un jeune ouvrier travaillant sur un échafaudage dans une papeterie a été surpris par la rupture d'une cartouche de SO₂. N'arrivant pas à fuir, cet homme a été exposé à une concentration élevée mais inconnue de dioxyde de soufre pendant 15 à 20 minutes.

Cet homme de 25 ans, précédemment en bonne santé, a été victime de brûlures oculaires, d'un larmoiement, de rhinorrhées et de toux puis presque tous les symptômes ont disparu. Après avoir été oxygéné par les secours, il a été admis à l'hôpital. L'examen médical a mis en évidence une conjonctivite et des râles crépitants à la base des poumons. Deux jours plus tard, la radiographie du thorax a révélé des infiltrations. Placé sous oxygénothérapie associée à un traitement médicamenteux, son état s'améliora et il pu rentrer chez lui 5 jours plus tard. Au bout de quelques jours, il ressentit une dyspnée d'effort associé à une toux importante et des sifflements à la respiration. Ré hospitalisé, la radiographie du thorax révéla une augmentation du volume des poumons. Quelques jours plus tard, il développa un œdème pulmonaire. Placé en réanimation sous assistance respiratoire, son état s'améliora progressivement. Quinze jours plus tard, il sortit de l'hôpital mais pendant les 20 mois qui suivirent, il vécut avec une broncho-pneumopathie obstructive caractérisée par une dyspnée d'effort, un sifflement à l'expiration forcée et une toux productive.

◆ **Härkönen *et al.* (1983)**

Neuf mineurs ont été exposés à des gaz (principalement du SO₂) au cours de leur remontée hors de la mine. Ce gaz avait été libéré par une explosion de pyrite (FeS₂) dans la mine. Le temps d'exposition a été estimé entre 20 et 45 minutes. Toutes les victimes étaient cyanosées et dyspnéiques. Elles toussaient et souffraient de douleurs thoraciques. Elles présentaient une irritation conjonctivale et deux d'entre elles avaient aussi une érosion de la cornée. Enfin, l'auscultation avait mis en évidence des râles au niveau pulmonaire.

Une des victimes est décédée quelques heures après l'accident. L'autopsie a révélé des hémorragies des muqueuses de la trachée et des bronches et un œdème pulmonaire aigu. Sept autres victimes sur les huit survivantes ont été suivies médicalement pendant 4 ans.

La plus grande diminution aux épreuves fonctionnelles respiratoires (capacité vitale forcée, volume expiratoire maximal par seconde, débit maximum expiratoire 50%) a été observée une semaine après l'accident.

Après 3 mois, les paramètres ont cessé de diminuer. Le tracé spirométrique indiquait des troubles ventilatoires obstructifs (6 patients) et restrictifs (1 patient). Quatre ans après l'accident, 3 patients présentaient toujours des symptômes d'obstruction bronchique. Quatre patients répondaient positivement à un test de

provocation à l'histamine. Deux patients ne répondaient pas ni aux bronchodilatateurs, ni à l'histamine.

◆ **Rabinovitch et al. (1989)**

Trois mineurs (non-fumeurs et en bonne santé préalablement à l'accident) ont été exposés accidentellement à de fortes concentrations de SO₂, libérées par l'explosion de poussières de sulfure (CuFeS₂). Un mineur est mort dans les minutes qui ont suivi l'accident, tandis que les 2 autres ont survécu en se couvrant la tête avec des pantalons de caoutchouc et en utilisant de l'air comprimé pour leur permettre une ventilation adéquate. Ils ont été secourus 3¹/₂h après l'explosion. L'analyse des échantillons de gaz recueillis à ce moment là, à l'endroit où se trouvaient les mineurs, a indiqué que la concentration en SO₂ était supérieure à 40 ppm. Aucun autre gaz toxique n'a été identifié.

Les symptômes développés par les 2 mineurs (âgés de 25 et 36 ans) étaient les suivants : brûlures intenses au niveau des yeux, du nez et de la gorge, dyspnée, douleurs diffuses au niveau de la poitrine, nausées, vomissements et incontinence urinaire. L'un d'eux avait aussi une irritation généralisée de la peau résultant d'une brûlure au 1^{er} degré.

Trois semaines après l'accident tous ces symptômes, à l'exception des phénomènes de dyspnée, s'étaient dissipés. Des examens des poumons (radiographies, scanners) et de la fonction pulmonaire ont été réalisés trois semaines après l'accident puis deux fois par an pendant deux ans. Outre une inflammation et un érythème des voies respiratoires, la scintigraphie pulmonaire de ventilation-perfusion a révélé des anomalies sévères. Ces deux patients présentaient aussi une obstruction sévère des voies aériennes, une hypoxémie et une nette diminution de la tolérance à l'effort. Ces symptômes se sont améliorés, surtout au cours de la première année, néanmoins, des anomalies définitives persistaient à la fin de la 2^e année de suivi.

◆ **Hamilton et Hardy (1974)**

Dans l'ouvrage Industrial toxicology, les auteurs résument, à partir d'un rapport incomplet, un accident au cours duquel 13 hommes déchargeaient du soufre de la cale d'un navire lorsqu'une étincelle a enflammé la poussière de soufre. Une fine couche s'est déposée sur le plafond et les parois, remplissant l'air de vapeurs de dioxyde de soufre. Tous les hommes ont été intoxiqués mais ceux qui se trouvaient le plus près des écoutilles ont pu grimper et donner l'alerte. Le sauvetage n'a pu débuter qu'après la fourniture de masques à gaz et quinze minutes se sont écoulées avant que le dernier homme ne soit secouru.

Les victimes souffraient d'inflammation des yeux, nausées, vomissements, douleurs abdominales, angines et plus tard de bronchites. Un travailleur qui semblait guérir a développé une pneumonie et est mort 30 jours après l'accident. Tous les autres, à l'exception de 2 d'entre eux, étaient de retour au travail dans un délai de 3 semaines. Les 2 autres ont contracté une fièvre, associée à une sensation de faiblesse qui a perduré pendant plusieurs semaines.

4.2 DONNEES EXPERIMENTALES CHEZ DES VOLONTAIRES SAINS

◆ **Amdur et al. (1953)**

Quatorze volontaires ont été exposés au SO₂ à travers un masque, à des concentrations allant de 1 à 8 ppm pendant 10 minutes. Il a été observé une augmentation de la fréquence cardiaque, une diminution du volume courant et une augmentation de la fréquence respiratoire, réversible après l'arrêt de l'exposition. Les effets étaient détectables dès 1 ppm et étaient dose-dépendants.

◆ **Frank et al. (1962)**

Onze volontaires de sexe masculin ont été exposés à 1,5 et 13 ppm de SO₂ pendant 10 à 30 minutes. L'objectif de cette étude était d'apprécier les modifications du calibre des voies respiratoires par la mesure de la résistance pulmonaire. A une exception près il n'a pas été observé d'augmentation significative de la résistance pulmonaire à la plus faible concentration mais la résistance pulmonaire était augmentée à 5 ppm et plus encore à 13 ppm.

Aucune modification significative de l'élasticité pulmonaire, du volume pulmonaire courant, de la fréquence respiratoire ou du pouls n'a été observée. Mais à partir de 5 ppm, les volontaires présentaient une toux, une irritation de la gorge et une hypersalivation. Un sujet s'est plaint de difficultés respiratoires et de sifflements au niveau de la poitrine.

◆ **Andersen et al. (1974)**

Quinze volontaires sains de sexe masculin âgés de 20 à 28 ans (4 d'entre eux étant fumeurs) ont été exposés pendant 6 heures à des concentrations de SO₂ de 1, 5 et 25 ppm, la concentration augmentant progressivement pendant la première heure. Le flux de mucus nasal ainsi que d'autres paramètres pulmonaires ont été mesurés. Le flux de mucus nasal s'est révélé significativement diminué aux concentrations de 5 et 25 ppm et une diminution de la fonction pulmonaire a pu être enregistrée à tous les niveaux d'exposition. La sensation d'inconfort était proportionnelle à la concentration de SO₂ mais jamais excessive (sécheresse du nez et du pharynx à 5 ppm, accompagnée d'une rhinorrhée et d'une légère douleur conjonctivale à 25 ppm chez quelques sujets).

◆ **Lawther et al (1975)**

Les auteurs ont mené une série de 6 expériences au cours desquelles ils ont mesuré les paramètres de la fonction pulmonaire de 25 volontaires en bonne santé, âgé de 18 à 47 ans :

Expérience 1 : Exposition de 13 sujets (9 hommes et 4 femmes) à une concentration de SO₂ de 1 ppm (respiration normale, par le nez, au repos) pendant 1 heure. Aucune des variables mesurées n'a été modifiée.

Expérience 2 : Exposition de 12 sujets (8 hommes et 4 femmes) à une concentration de SO₂ de 1 ppm pendant la durée de 25 respirations forcées consécutives (hyperventilation). Cette expérience a montré qu'il y avait une

augmentation de la résistance des voies aériennes (Rva) lors d'inhalations profondes.

Expérience 3 : Exposition de 14 sujets (9 hommes et 5 femmes) à une concentration de SO₂ de 1 ppm pendant 8 inspirations maximales par la bouche. Les petites variations de la Rva observées ne permettent pas de conclure à un effet du SO₂ sur la fonction pulmonaire.

Expérience 4 : Exposition de 17 sujets (12 hommes et 5 femmes) à une concentration de SO₂ de 3 ppm pendant 2, 4, 8, 16 et 32 respirations profondes. Il a été observé une relation dose-réponse entre la Rva et le nombre de respirations profondes effectuées, la Rva étant nettement augmentée par rapport aux témoins.

Expérience 5 : Exposition de 14 sujets (9 hommes et 5 femmes) à des concentrations de SO₂ de 5, 10, 15, 20 et 30 ppm pendant 10 minutes (respiration normale). Dans la majorité des cas, l'augmentation de la Rva suivant l'exposition ne durait pas plus de 5 minutes et n'était pas supérieure à celle des témoins. Cependant 3 sujets ont eu des augmentations de la Rva de plus longue durée : 10 et 40 minutes pour 2 d'entre eux à 30 ppm tandis que le sujet le plus sensible a montré une très nette relation dose-réponse entre la Rva et la concentration de SO₂. Aux concentrations les plus élevées (20 et 30 ppm) ce sujet présentait une respiration sifflante associée à une gêne respiratoire.

Expérience 6 : Exposition de 10 sujets (6 hommes et 4 femmes) à une concentration de SO₂ de 30 ppm : respiration normale par la bouche avec mesure de la Rva toutes les 5 respirations, jusqu'à 200 mouvements respiratoires. Quatre sujets ont montré une augmentation prononcée de la Rva au début de l'expérience, suivi d'un retour à la normale malgré la poursuite de l'exposition.

◆ **Stacy et al (1981)**

Seize volontaires sains de sexe masculin, non-fumeurs, âgés de 18 à 40 ans ont été exposés pendant 2 heures à une concentration de SO₂ de 0,75 ppm, avec une période d'exercice de 15 minutes, 45 minutes après le début de l'exposition. Les paramètres relatifs à la fonction pulmonaire n'ont pas été modifiés par l'exposition, à l'exception de la résistance des voies aériennes (Rva). La réactivité cutanée des sujets avait été testée préalablement à l'exposition. Ceux qui présentaient des réactions positives à au moins un des 16 allergènes testés se sont révélés plus réactifs que les autres.

Cependant, aucun symptôme désagréable n'a été mis en évidence au cours de cette étude.

◆ **Kulle et al. (1984)**

Vingt volontaires (10 hommes et 10 femmes) non-fumeurs, âgés de 21 à 34 ans ont été exposés à 1 ppm de SO₂ pendant 15 minutes d'exercice léger à modéré. Les tests de fonction pulmonaire et de réactivité bronchique à la métacholine n'ont révélé aucun changement significatif.

◆ **Schachter *et al.* (1984), Witek *et al.* (1985)**

La mesure des paramètres respiratoires chez 10 volontaires sains exposés à des concentrations de SO₂ inférieures ou égales à 1 ppm (0,25 ; 0,5 ; 0,75 et 1 ppm), pendant 40 minutes avec et sans exercice physique pendant les 10 premières minutes, n'a montré aucune modification.

La même équipe a mené la même étude en s'intéressant aux effets subjectifs. Ils ont observé une augmentation des symptômes rapportés, avec l'augmentation de la dose d'exposition (goût, odeur). Cependant, l'exercice physique n'a pas accentué ces symptômes.

◆ **Douglas et Coe (1987)**

Huit sujets sains et non-fumeurs, âgés de 21 à 29 ans ont été exposés à 3 niveaux de concentration de SO₂ : 1, 5 et 10 mg/m³ (0,4 ; 2 et 4 ppm) pendant 20 minutes (dont les 15 dernières minutes d'exercice). Des symptômes oculaires (irritation et production de larmes), une légère sensation d'oppression ainsi qu'une toux et une irritation de la gorge ont été rapportés par quelques sujets sans qu'on puisse déterminer de relation dose-réponse. Cependant, d'après les auteurs, le seuil d'effets oculaires (5 ppm) est supérieur au seuil d'effets respiratoires (1 ppm).

Par contre l'augmentation de l'irritation du nez était dose-dépendante. Une odeur désagréable était rapportée à la dose de 10 mg/m³. Les résultats des épreuves fonctionnelles pulmonaires n'ont pas été significativement perturbés.

◆ **Carson *et al.* (1987)**

L'observation morphologique des cils de l'épithélium nasal chez 7 volontaires exposés à une concentration de SO₂ de 0,75 ppm pendant 2 heures a indiqué une augmentation de la prévalence de l'altération ciliaire, statistiquement significative chez 4 sujets sur les 7 exposés.

◆ **Rondinelli *et al.* (1987)**

Dix volontaires sains, non-fumeurs, âgés de 55 à 73 ans (âge moyen 64 ans) ont été exposés pendant 20 minutes au repos et 10 minutes d'exercice modéré, à : 1) un aérosol de NaCl ou 2) à 1,0 ppm de SO₂ et un aérosol de NaCl. Sept volontaires ont aussi été exposés à 0,5 ppm de SO₂ et l'aérosol de NaCl.

Une diminution significative du volume expiratoire maximal par seconde (VEMS) a été observée 2 à 3 minutes après l'effort pour les 3 types d'exposition.

Cependant, la diminution du VEMS était significativement plus importante après l'exposition à 1,0 ppm de SO₂ qu'après l'exposition au seul aérosol de NaCl.

◆ **Sandström *et al.* (1989)**

Douze sujets non-fumeurs âgés de 22 à 30 ans ont été exposés pendant 20 minutes d'exercice (cyclergomètre) à des concentrations de SO₂ de 10 et 20 mg/m³ (respectivement 4 et 8 ppm). Pendant l'exposition, les sujets ont ressenti

de légers symptômes au niveau des yeux et du nez, qui n'ont pas persisté après l'exposition. Au niveau des poumons, il a été observé un érythème de la muqueuse de la trachée et des grosses bronches, 24h après l'exposition à 20 mg/m³ (mais pas à 10 mg/m³). Aucune modification de la fonction respiratoire n'a été décelée au cours d'examen pratiqués 15 minutes, 24 et 72 h après l'exposition.

La particularité de cette étude repose sur l'examen du fluide bronchoalvéolaire (suite à un lavage bronchoalvéolaire) : on a observé une augmentation de l'activité des macrophages alvéolaires 24h après l'exposition à 10 mg/m³.

Vingt-quatre heures après l'exposition à 20 mg/m³, une augmentation plus importante de cette activité a été observée et s'est accompagnée d'une augmentation du nombre total des macrophages et des lymphocytes avec un retour au niveau basal en 72 h.

◆ **Sandström et al. (1989)**

Dans une étude similaire à la précédente, 22 volontaires sains, non-fumeurs de sexe masculin, âgés de 22 à 37 ans, ont été exposés à une concentration de SO₂ de 20 mg/m³ (8 ppm) pendant 20 minutes, dont 15 minutes d'exercice.

Des lavages bronchoalvéolaires réalisés 2 semaines avant l'exposition puis 4, 8, 24 et 72 heures après l'exposition ont mis en évidence une augmentation du nombre de macrophages, lymphocytes et mastocytes, cette augmentation se poursuivant jusqu'à atteindre un pic à 24h puis 72h après l'exposition, le nombre et la distribution des cellules sont redevenus normaux.

L'érythème observé au niveau des muqueuses de la trachée et des grosses bronches a persisté jusqu'à 24h mais n'était plus observable à 72h. L'étude de la fonction respiratoire n'a pas montré de diminution significative. Pendant l'exposition, de très légers symptômes au niveau de la gorge, du nez et des yeux ont été perçus, mais n'ont pas persisté une fois l'exposition terminée.

◆ **Sandström et al (1989)**

Au cours d'une autre étude de réponse cellulaire par lavage bronchoalvéolaire (selon le même protocole que précédemment), 22 volontaires sains, non-fumeurs de sexe masculin, âgés de 22 à 37 ans, ont été exposés à des concentrations de SO₂ de 10, 13, 20 ou 30 mg/m³ (4, 5, 8 ou 11 ppm) pendant 20 minutes (10 sujets ont été exposés à 10 mg/m³ et 8 à chacune des autres concentrations).

Les prélèvements réalisés après l'exposition ont mis en évidence une augmentation du nombre de mastocytes, lymphocytes et macrophages proportionnels à l'augmentation de la dose de 10 à 20 mg/m³, mais il n'y avait plus d'augmentation à la dose de 30 mg/m³. L'étude de la fonction respiratoire n'a pas montré de diminution significative. Vingt quatre heures après l'exposition à 20 mg/m³, on observait un érythème des muqueuses de la trachée et des grosses bronches chez tous les sujets. Cet érythème était encore plus marqué à la dose de 30 mg/m³. Pendant l'exposition de très légers symptômes au niveau de la gorge, du nez et des yeux ont été perçus, mais il n'a pas été montré de différences significatives entre les niveaux d'exposition.

5. DONNEES DE TOXICITE CHEZ L'ANIMAL

5.1 ETUDE DES EFFETS LETAUX

Le détail des conditions expérimentales est donné en Annexe (cf. §10., 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").

5.1.1 CHEZ LES RONGEURS : RAT, SOURIS ET COBAYES

Très peu d'études portant sur la toxicité du dioxyde de soufre chez l'animal sont disponibles. Ainsi, les paramètres classiques de toxicité aigue par inhalation (CL₅₀) ne sont pas disponibles.

Les principaux résultats recueillis sont reportés ci-après :

♦ Hilado et Machado (1977) – cotation 2

Des lots de 4 souris Swiss albinos sont exposés à des concentrations nominales de dioxyde de soufre comprises entre 4762 et 14286 ppm.

Pour chacune des 4 souris, les auteurs ont déterminé le temps léthal. Ces données ont permis de calculer un temps léthal moyen (compris entre 2 et 10 minutes) pour chaque concentration de dioxyde de soufre. Les résultats sont présentés dans le tableau ci-dessous :

Concentration (ppm)	Poids des animaux (g)	Temps léthal moyen (min)
4762	30 ± 3	10 ± 8
4762	28 ± 3	6 ± 3
5952	33 ± 3	5 ± 2
7143	35 ± 4	5 ± 2
7143	28 ± 2	4 ± 2
8333	35 ± 4	5 ± 3
9524	29 ± 5	4 ± 1
9524	26 ± 1	3 ± 1
10714	30 ± 4	3 ± 1
11905	28 ± 2	3 ± 1
11905	34 ± 3	3 ± 1
14286	31 ± 5	3 ± 1

◆ **Birton et Aharonson (1978) – cotation 2-3**

Cette étude porte sur la détermination chez des souris albinos mâles de durées létales d'exposition ou TL₅₀ (temps théorique pour lequel pour une concentration donnée, le taux de mortalité est de 50%). Les animaux sont exposés au dioxyde de soufre par inhalation à 1900 ppm pour des durées de 10 à 75 minutes, 1400 ppm de 15 à 180 minutes et à 900 ppm de 25 à 640 minutes.

Pour chacune des trois concentrations d'exposition, le pourcentage d'animaux morts et la mortalité cumulée augmente avec le temps d'exposition.

Les résultats, évalué à partir des graphiques, sont présentés en annexe (cf. §10., Tableau 1). De plus, les auteurs ont calculé la valeur des TL₅₀ chez la souris :

Concentration (ppm)	TL₅₀ (min)
900	200
1400	38
1900	10

◆ **Cohen et al. (1973) – cotation 2-3**

Huit rats sont exposés dans une chambre d'inhalation à des concentrations variables de dioxyde de soufre pendant 4h. La concentration en SO₂ est mesurée dans l'air entrant mais également dans la chambre d'exposition à intervalles réguliers. La mortalité des animaux est comptabilisée à 15 jours et les résultats sont présentés en annexe (cf. §10., Tableau 1).

◆ **Leong et al. (1961) – cotation 3**

Des animaux males : rats albinos, souris Sprague-Dawley et cobayes ont été exposés en corps entier à trois concentrations différentes de dioxyde de soufre. Les temps moyen de survie en minutes ont été mesurés pour chaque espèce :

Souris			
Concentration (ppm)	610 ± 9	913 ± 6	1178 ± 9
Temps de survie moyen (min)	285,6	74,5	38,7

Rat			
Concentration (ppm)	1975 ± 49	3498 ± 95	5022 ± 54
Temps de survie moyen (min)	197,6	71,7	41

Cobayes			
Concentration (ppm)	2207 ± 5	2508 ± 20	2750 ± 51
Temps de survie moyen (min)	68,2	38,7	35,5

5.1.2 CHEZ LE LAPIN

Il n'existe pas de données de toxicité aiguë létale chez le lapin publiées 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 données de toxicité aiguë létale chez le chien publiées 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 données de toxicité aiguë létale chez les primates non humains publiées 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

◆ Amdur (1959) – cotation 3

Des lots comprenant 10 à 30 cobayes sont exposés pendant 1h à des concentrations de dioxyde de soufre de 2,5, 20, 100, 200 et 750 ppm. Pour chaque concentration, une augmentation de la résistance des voies aériennes (R.V.A.) a été observée. Les résultats (évalués à partir du graphique) sont présentés dans le tableau ci-dessous :

Concentration de SO₂ (ppm)	Nombre d'animaux	Augmentation de la R.V.A. (%)
2,5	16	20
20	18	25
100	10	70
200	30	140
750	13	300

◆ **Baskurt (1988) – cotation 2**

Des rats Swiss albinos sont exposés corps entier à 0 ppm (51 rats) ou 0,87 ppm (50 rats) de dioxyde de soufre pendant 24h.

Les valeurs de l'hématocrite et de la sulfhémoglobine sont augmentées chez les rats exposés au dioxyde de soufre par rapport au groupe témoin.

Paramètre	Témoin	Exposé au SO ₂
Hématocrite (%)	42 ± 0,3	44 ± 0,4
Sulfhémoglobine (%)	0,1 ± 0,02	0,6 ± 0,08

◆ **Stratmann *et al.* (1991) – cotation 1-2**

Cinq rats Wistar mâles sont exposés à 800 ppm (concentration mesurée en continu dans la chambre d'exposition) de dioxyde de soufre pendant 8h. Quarante heures après la fin de l'exposition, les rats sont sacrifiés, la trachée et les poumons sont prélevés, fixés et préparés pour une observation en microscopie électronique.

Des lésions importantes de l'épithélium trachéal sont observées : détachement cellulaire, cellules nécrotiques et disparition des cellules ciliées et sécrétrices. De plus, les analyses cytochimiques ont mis en évidence une augmentation des activités mitotiques et métaboliques dans les cellules survivantes, signe d'un phénomène de réparation.

5.2.2 CHEZ LE LAPIN

◆ **Islam et Oberbarnscheidt (1994) – cotation 2**

Vingt et un lapins ont été exposés pendant 10 minutes à des concentrations de dioxyde de soufre de 0 et 0,57 ppm. Les résultats mettent en évidence une diminution du débit pulmonaire ainsi qu'une augmentation de la résistance des voies aériennes chez les animaux exposés au SO₂.

5.2.3 CHEZ LE CHIEN

◆ **Hulbert *et al.* (1989) – cotation 2**

Dix chiens anesthésiés ont été exposés par voie endotrachéale à 0 ppm (3 chiens) et 500 ppm (7 chiens) de dioxyde de soufre. Trois chiens sont euthanasiés immédiatement après exposition au dioxyde de soufre alors que les 4 autres le sont deux par deux respectivement après 1h et 6h d'exposition.

Histologiquement, aucune atteinte de la trachée n'a été observée chez les 3 chiens témoins au contraire de tous les chiens exposés au dioxyde de soufre.

Une heure après l'exposition, l'altération trachéale est difficile à évaluer notamment en raison d'une importante exfoliation cellulaire. Cependant, 6h après l'exposition, les lésions de l'épithélium trachéal sont évidentes et mettent en évidence une quasi-disparition des cellules ciliées.

5.2.4 AUTRES ESPECES

◆ Spiegelman *et al.* (1968) – cotation 3

Trois ânes ont été exposés par voie endonasale à des concentrations de dioxyde de soufre de 26 à 713 ppm pendant 30 minutes. Aucune modification de la clairance bronchique n'a été observée pour des concentrations de SO₂ inférieures à 300 ppm. Des concentrations plus importantes déclenchent une toux violente et une diminution voire un arrêt transitoire de la clairance bronchique.

6. ANALYSE DES DONNEES DE TOXICITE

6.1 ANALYSE DES DONNEES DE MORTALITE

6.1.1 ETUDES QUALITATIVES

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

- ◆ **Birton et Aharonson (1978) - cotation 2-3**
- ◆ **Cohen et al. (1973) – cotation 2-3**

Les résultats de ces études sont présentés dans les tableaux en annexe (§10. Tableau 1).

6.1.2 ANALYSE QUANTITATIVE

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

Le modèle statistique employé est le modèle « 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 :

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

p est donc la probabilité qu'un individu choisi au hasard et exposé à une concentration C de substance pendant un temps t 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 répartition 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 (§ 9.) donne les valeurs obtenues.

Nous pouvons alors écrire :

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

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

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

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 ($C^n \cdot t = k$) a également été calculée à partir des données analysées et retenues.

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

- **Souris** $Y = 4,07 \ln(\text{concentration}) + 1,04 \ln(\text{temps}) - 33,40$
 $n = 4,07/1,04 = 3,91$ IC95 [4,40 – 3,39]

- **Rat** $Y = 4,50 \ln(\text{concentration}) + 4,95 \ln(\text{temps}) - 58,33$
 $n = 4,50/4,95 = 0,91$ IC95 [17,70 – 0,43]

Y est une fonction de l'équation probit.

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

De plus, dans le Green Book (TNO, 1992) d'autres équations probit sont disponibles. Ces équations probit sont les suivantes :

- $Y = 2,10 \ln(\text{concentration}) + 2,10 \ln(\text{temps}) - 17,73$
 $n = 2,10/2,10 = 1$

- $Y = 4,22 \ln(\text{concentration}) + 1,14 \ln(\text{temps}) - 27,90$
 $n = 4,22/1,14 = 3,70$

6.2 ANALYSE DES EFFETS NON LETAUX

6.2.1 SYNTHÈSE DES EFFETS NON LETAUX CHEZ L'HOMME

D'après les différentes études analysées, le groupe d'experts a retenu les études et les effets critiques suivants pour la détermination des seuils d'effets non létaux :

Concentration (ppm)	Temps (min)	Effets	Références
1-8	10	Augmentation réversible du volume pulmonaire courant et de la fréquence cardiaque	Amdur <i>et al.</i> , (1953)
1	10-30	Absence d'effet	Frank <i>et al.</i> , (1962)
5		Augmentation de la résistance pulmonaire en fonction de la dose	
13			
1	360	Absence d'effet	Andersen <i>et al.</i> , (1974)
5		Diminution de la fonction pulmonaire avec sensation d'inconfort Diminution du flux de mucus nasal (5-25)	
25			
0	7200	Pas de modification parmi les symptômes subjectifs, les évaluations cliniques et les mesures pulmonaires	Weir et Bromberg., (1974)
0,3			
1			

3		Légère augmentation, réversibles après 48h, de l'élasticité pulmonaire	
1	60	Absence d'effet	Lawther <i>et al.</i> , (1975)
1	25 inspirations forcées	Augmentation de la résistance des voies respiratoires	Lawther <i>et al.</i> , (1975)
1	8 inspirations maximales par la bouche	Pas de conclusion	Lawther <i>et al.</i> , (1975)
3	2 respirations profondes 4 8 16 32	Relation dose-réponse entre la résistance des voies respiratoires et le nombre de respirations profondes effectuées	Lawther <i>et al.</i> , (1975)
5 10 15 20 25 30	10	Augmentation réversible de la résistance des voies aériennes en fonction de la concentration de dioxyde de soufre. A partir de 20 ppm, apparition d'une respiration sifflante avec gêne respiratoire.	Lawther <i>et al.</i> , (1975)
30	Mesure toutes les 5 inspirations jusqu'à 200	Augmentation de la résistance des voies respiratoires partielle et réversible	Lawther <i>et al.</i> , (1975)
0,75	120 avec 15 minutes d'exercice	Pas de modification des paramètres relatifs à la fonction pulmonaire sauf augmentation de la résistance des voies respiratoires	Stacy <i>et al.</i> , (1981)
1	15	Absence d'effet	Kulle <i>et al.</i> , (1984)

0 – 1	40 avec ou sans exercice	Absence d'effet	Schachter <i>et al.</i> , (1984)
0 – 1	40 avec ou sans exercice	Augmentation de l'odeur et du goût	Witek <i>et al.</i> , (1985)
0,4	20	Apparition de légers symptômes oculaires, toux, sensation d'oppression et irritation des voies aériennes supérieures.	Douglas et Coe, (1987)
2			
4			
0,75	120	Altération ciliaire	Carson <i>et al.</i> , (1987)
0,5 et 1	20 (repos)	Diminution du volume expiratoire maximal par seconde	Rondinelli <i>et al.</i> , (1987)
	10 (exercice modéré)		
4 et 8	20 (exercice)	Effets légers au niveau des yeux et du nez. Aucune modification des fonctions respiratoires. Erythème de la muqueuse de la trachée et des grosses bronches. Augmentation de l'activité des macrophages alvéolaires.	Sandström <i>et al.</i> , (1989)

6.2.2 SYNTHÈSE DES EFFETS NON LÉTAUX CHEZ L'ANIMAL

Concentration (ppm)	Temps (min)	Effets	Références
2,5	60	Augmentation de la résistance des voies aériennes en fonction de la concentration de SO ₂ .	Amdur <i>et al.</i> , (1959)
20			
100			
200			
750			

0,87	1440	Augmentation de l'hématocrite et de la sulfhémoglobine.	Baskurt, (1988)
800	480	Détachement de cellules de l'épithélium respiratoire, nécrose et disparition des cellules ciliées et sécrétrices. Augmentation des activités mitotiques et métaboliques dans les cellules survivantes.	Stratmann <i>et al.</i> , (1991)
0,57	10	Diminution du débit pulmonaire. Augmentation de la résistance des voies aériennes.	Islam et Oberbarnscheidt, (1994)
500	60	Pas de conclusion 1h après l'exposition. Six heures après l'exposition, des lésions de l'épithélium trachéal apparaissent (disparition des cellules ciliées)	Hulbert <i>et al.</i> , (1989)
< 300	30	Absence d'effet.	Spiegelman <i>et al.</i> , (1981)
> 300		Apparition d'une toux violente et diminution voire arrêt transitoire de la clairance bronchique.	

7. REVUE DES RESULTATS

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

Les études de létalité chez l'animal sont disponibles uniquement chez les rongeurs (souris et rat).

De plus, les données disponibles chez l'homme et l'animal permettent de constater que les mécanismes d'action toxique de cette substance sont semblables. Ceci permet donc d'extrapoler les données animales à l'homme.

7.2 SEUILS D'EFFETS LETAUX CHEZ L'HOMME

Les tableaux n°2 et 3 (cf annexe) donnent pour chaque espèce (rat et souris) le mode de la CL₀₁, la CL₀₅, la CL₅₀ et leurs intervalles de confiance pour des durées d'exposition de 1, 10, 20, 30, 60, 120, 240 et 480 minutes. Le mode correspond à la valeur statistiquement la plus probable.

Les valeurs des CL₀₁ et CL₀₅ obtenues en fonction du temps pour les 2 espèces animales sont les suivantes :

Temps (min)	CL₀₁ (ppm)		CL₀₅ (ppm)	
	Rat	Souris	Rat	Souris
1	251197	2071	292458	2451
10	20013	1148	23300	1358
20	9345	961	10879	1137
30	5985	866	6968	1025
60	2795	725	3254	858
120	1305	607	1519	718
240	609	508	709	601
480	285	426	331	504

Les analyses probit pour les deux espèces ont été réalisées à partir de l'étude de Cohen *et al.* (1973) pour le rat et Birton et Aharonson (1978) pour la souris. L'analyse des intervalles de confiance des valeurs CL_{01} obtenues montre une puissance statistique bien meilleure pour les résultats déterminés chez la souris. Les résultats obtenus chez le rat dans l'étude de Cohen *et al.* (1973) ne peuvent être retenus par manque de convergence statistique des données individuelles de mortalité (intervalles de confiance élevés) chez cette espèce.

Ainsi, les experts toxicologues ont convenu de retenir les valeurs déterminées chez la souris (données quantitativement les meilleures) pour la fixation des seuils des effets létaux en cas d'émission accidentelle de dioxyde de soufre :

TEMPS (min)	S.E.L. 1%	
	mg/m ³	ppm
1	5385	2071
10	2985	1148
20	2499	961
30	2252	866
60	1885	725
120	1578	607
240	1321	508
480	1108	426

TEMPS (min)	S.E.L. 5%	
	mg/m ³	ppm
1	6373	2451
10	3531	1358
20	2956	1137
30	2665	1025
60	2231	858
120	1867	718
240	1563	601
480	1310	504

7.3 SEUILS DES EFFETS IRREVERSIBLES

Les données disponibles dans la littérature sont trop peu nombreuses pour permettre d'établir avec certitude un seuil des effets irréversibles.

L'étude de Amdur *et al.* (1959) met en évidence l'apparition d'effets réversibles pour des niveaux d'exposition jusqu'à 750 ppm pendant 60 minutes chez le cobayes. Par opposition, Stratmann *et al.* (1991) montre qu'une exposition de rats à 800 ppm de dioxyde de soufre pendant 480 minutes conduit à l'apparition d'effets irréversibles : nécrose cellulaire.

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 du dioxyde de soufre étant considéré comme purement locaux, un facteur par défaut supplémentaire de 1/3 a été retenu par le groupe d'expert :

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

TEMPS (min)	S.E.I.	
	mg/m ³	ppm
1	598	230
10	333	128
20	281	108
30	250	96
60	211	81
120	174	67
240	146	56
480	122	47

7.4 SEUILS DES EFFETS REVERSIBLES

Concernant les effets réversibles, l'analyse des données disponibles dans la littérature par les experts toxicologues permet de mettre en évidence des données limitées pour la fixation des seuils.

L'étude de Franck *et al.* (1962) montre une absence d'effet du dioxyde de soufre à 1 ppm pour une exposition comprise entre 10 à 30 minutes. Par contre dès 5 ppm, une augmentation de la résistance des voies aériennes est observée. Dans le même ordre d'idée, Andersen *et al.* (1974) met en évidence une absence d'effet de 1 ppm de dioxyde de soufre jusqu'à 360 minutes d'exposition et une diminution de la fonction pulmonaire avec sensation d'inconfort à 5 ppm.

Weir et Bromberg (1974) n'observent aucun effet du dioxyde de soufre pour des concentrations jusqu'à 1 ppm et un temps d'exposition de 7200 minutes.

Cependant, dès 3 ppm, les auteurs observent une légère augmentation de l'élasticité pulmonaire.

Ainsi, les experts toxicologues ont convenu de retenir un seuil unique de 3 ppm pour les effets réversibles :

TEMPS (min)	S.E.R.	
	mg/m ³	ppm
1	7,8	3
10	7,8	3
20	7,8	3
30	7,8	3
60	7,8	3
120	7,8	3
240	7,8	3
480	7,8	3

Il existe des Valeurs Limites d'Exposition Professionnelle (VLEP) pour le dioxyde de soufre. Ces valeurs sont :

- Valeur limite de moyenne d'exposition (VME) : 2 ppm
- Valeur limite d'exposition à court terme (VLE) : 5 ppm

Il est intéressant de remarquer que la valeur unique de 3 ppm retenue pour le seuil des effets réversibles est comprise entre la VLE et la VME.

7.5 SEUIL DE PERCEPTION

Peu d'études sont disponibles à ce sujet. Cependant, l'étude de Witek *et al.* (1985) montre que pour le dioxyde de soufre, le seuil de perception est probablement situé entre 0 et 1 ppm.

L'INRS a publié la valeur de 1,1 ppm (INRS, 2005) alors que le comité A.E.G.L a situé le seuil olfactif entre 0,67 et 4,75 ppm.

Dans ces conditions, le groupe d'experts toxicologues préconise un seuil de perception à 1 ppm.

8. CONCLUSION

◆ Seuils d'effets létaux

TEMPS (min)	S.E.L. 1%	
	mg/m³	ppm
1	5385	2071
10	2985	1148
20	2499	961
30	2252	866
60	1885	725
120	1578	607
240	1321	508
480	1108	426

TEMPS (min)	S.E.L. 5%	
	mg/m³	ppm
1	6373	2451
10	3531	1358
20	2956	1137
30	2665	1025
60	2231	858
120	1867	718
240	1563	601
480	1310	504

◆ Seuils d'effets irréversibles

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 du dioxyde de soufre étant considérés comme purement locaux, un facteur par défaut supplémentaire de 1/3 a été retenu par le groupe d'expert :

$$\text{S.E.I} = 1/3\text{CL1\%} \times 1/3 = 1/9\text{CL1\%}$$

TEMPS (min)	S.E.I.	
	mg/m ³	ppm
1	598	230
10	333	128
20	281	108
30	250	96
60	211	81
120	174	67
240	146	56
480	122	47

◆ **Seuils d'effets réversibles**

TEMPS (min)	S.E.R.	
	mg/m ³	ppm
1	7,8	3
10	7,8	3
20	7,8	3
30	7,8	3
60	7,8	3
120	7,8	3
240	7,8	3
480	7,8	3

◆ **Seuil de perception**

Seuil proposé : 1 ppm

9. RÉFÉRENCES

American Conference of Governmental Industrial Hygienists. Documentation of the Threshold Limit Values and Biological Exposures Indices. (1991). Cincinnati, OH, ACGIH, p 1456.

Amdur M.O. (1959) - The physiological response of guinea pigs to atmospheric pollutants. *Int J Air Poll*, **1**, 170-183.

Amdur M.O., Melvin W.W. and Drinker P. (1953) - Effects of inhalation of sulphur dioxide by man. *Lancet*, **10**.

Andersen I.B., Lundqvist G.R., Jensen P.L. and Proctor D.F. (1974) - Human response to controlled levels of sulfur dioxide. *Arch Environ Health*, **28**, 1, 31-39.

Archer V.E., Fullmer C.D. and Castle C.H. (1979) - Sulfur dioxide exposure in a smelter. III. Acute effects and sputum cytology. *J Occup Med*, **21**, 5, 359-364.

Baskurt O.K. (1988) - Acute hematologic and hemorheologic effects of sulfur dioxide inhalation. *Arch Environ Health*, **43**, 5, 344-348.

Bitron M.D. and Aharonson E.F. (1978) - Delayed mortality of mice following inhalation of acute doses of CH₂O, SO₂Cl₂, and Br₂. *Am Ind Hyg Assoc J*, **39**, 2, 129-138.

Carson J.L., Collier A.M., Hu S., Smith C.A. and Stewart P. (1987) - The appearance of compound cilia in the nasal mucosa of normal human subjects following acute, in vivo exposure to sulfur dioxide. *Environ Res*, **42**, 1, 155-165.

Chakrin L.W. and Saunders L.Z. (1974) - Experimental chronic bronchitis. Pathology in the dog. *Lab Invest*, **30**, 2, 145-154.

Charan N.B., Myers C.G., Lakshminarayan S. and Spencer T.M. (1979) - Pulmonary injuries associated with acute sulfur dioxide inhalation. *Am Rev Respir Dis*, **119**, 4, 555-560.

Clarke M.L., Haevey D.G. and Humphreys D.J. (1981) - Sulphur Dioxide. Veterinary Toxicology. London, Bailliere Tindall. 2nd Ed, p 81.

Cohen H.J., Drew R.T., Johnson J.L. and Rajagopalan K.V. (1973) - Molecular basis of the biological function of molybdenum: the relationship between sulfite oxidase and the acute toxicity of bisulfite and SO₂. *Proc Natl Acad Sci U S A*, **70**, 12, 3655-3659.

Douglas R.B. and Coe J.E. (1987) - The relative sensitivity of the human eye and lung to irritant gases. *Ann Occup Hyg*, **31**, 2, 265-267.

Englander V., Sjoberg A., Hagmar L., Attewell R., Schutz A., Moller T. and Skerfving S. (1988) - Mortality and cancer morbidity in workers exposed to sulphur dioxide in a sulphuric acid plant. *Int Arch Occup Environ Health*, **61**, 3, 157-162.

Frank N.R. (1964) - Studies on the effects of acute exposure to sulphur dioxide in human subjects. *Proceedings of the Royal Society of Medicine*, **57**, 1029-1033.

Frank N.R., Amdur M.O. and Whittenberger J.L. (1964) - A comparison of the acute effects of SO₂ administered alone or in combination with NaCl particles on the respiratory mechanics of healthy adults. *Int J Air Wat Poll*, **8**, 125-133.

Frank N.R., Amdur M.O., Worcester J. and Whittenberger J.L. (1962) - Effects of acute controlled exposure to SO₂ on respiratory mechanics in healthy male adults. *J Applied Physiol*, **17**, 2, 252-258.

Galea M. (1964) - Fatal sulfur dioxide inhalation. *Canad Med Assoc J*, **91**, 345-347.

Goldstein I.F. and Weinstein A.L. (1986) - Air pollution and asthma: effects of exposures to short-term sulfur dioxide peaks. *Environ Res*, **40**, 2, 332-345.

Gosselin R.E., Smith R.P., Hodge H.C. and Braddock J.E. (1984) - Clinical Toxicology of Commercial Products Baltimore/London, Williams & Wilkins. 5th, pp. II-96.

Grant W.M. (1986) - Sulphur Dioxide. Toxicology of the eye. Springfield, IL, Charles C Thomas, Publisher. 3rd Ed, p 863.

Hamilton A. and Hardy H.L. (1974) - Destruction of protective ciliated epithelium et invasion of lung by bacteria are consequences of acute sulfur dioxide poisoning. Industrial Toxicology. Publishing Sciences Group. 3rd Ed, p 210.

Hardman J.G., Limbird L.E., Molinoff P.B., Ruddon R.W. and Goodman A.G. (1996) - Toxicology of Air Pollutants - Sulfur Dioxide. The Pharmacological Basis of Therapeutics. New York, NY, McGraw-Hill. 9th Ed, pp. 1674-1675.

Harkonen H., Nordman H., Korhonen O. and Winblad I. (1983) - Long-term effects of exposure to sulfur dioxide. Lung function four years after a pyrite dust explosion. *Am Rev Respir Dis*, **128**, 5, 890-893.

Hilado C.J. and Machado A.M. (1977) - Effect of sulfur dioxide on Swiss albino mice. *J Combust Toxicol*, **4**, 236-245.

Hulbert W.C., Man S.F., Rosychuk M.K., Braybrook G. and Mehta J.G. (1989) - The response phase--the first six hours after acute airway injury by SO₂ inhalation: an in vivo and in vitro study. *Scanning Microsc*, **3**, 1, 369-378.

INRS (1996) – Dioxyde de soufre. *Fiche toxicologique n°41 – Cahiers de notes documentaires n°163, 2^e trimestre 1996*; 247-251.

Islam M.S. and Oberbarnscheidt J. (1994) - [The effect of a short-term SO₂ exposure on the respiratory function of sensitized non-anesthetized rabbits]. *Zentralblatt Fur Hygiene Und Umweltmedizin = International Journal of Hygiene and Environmental Medicine*, **196**, 2, 104-113.

Jackson D.M. and Eady R.P. (1988) - Acute transient SO₂-induced airway hyperreactivity: effects of nedocromil sodium. *J Appl Physiol*, **65**, 3, 1119-1124.

Jappinen P. and Tola S. (1990) - Cardiovascular mortality among pulp mill workers. *Br J Ind Med*, **47**, 4, 259-262.

Kulle T.J., Sauder L.R., Shanty F., Kerr H.D., Farrell B.P., Miller W.R. and Milman J.H. (1984) - Sulfur dioxide and ammonium sulfate effects on pulmonary function and bronchial reactivity in human subjects. *Am Ind Hyg Assoc J*, **45**, 3, 156-161.

Langley Evans S.C., Phillips G.J. and Jackson A.A. (1997) - Fetal exposure to low protein maternal diet alters the susceptibility of young adult rats to sulfur dioxide-induced lung injury. *J Nutr*, **127**, 2, 202-209.

- Lawther P.J., Macfarlane A.J., Waller R.E. and Brooks A.G.** (1975) - Pulmonary function and sulphur dioxide, some preliminary findings. *Environmental Research*, **10**, 3, 355-367.
- Lewis R.J.** (1993) - Sulfur Dioxide. Hawley's Condensed Chemical Dictionary. 12th Ed, p 1104.
- Meng Z.Q. and Zhang L.Z.** (1990) - Chromosomal aberrations and sister-chromatid exchanges in lymphocytes of workers exposed to sulphur dioxide. *Mutat Res*, **241**, 1, 15-20.
- Osterman J.W., Greaves I.A., Smith T.J., Hammond S.K., Robins J.M. and Theriault G.** (1989) - Respiratory symptoms associated with low level sulphur dioxide exposure in silicon carbide production workers. *Br J Ind Med*, **46**, 9, 629-635.
- Peacock P.R. and Spence J.B.** (1967) - Incidence of lung tumours in LX mice exposed to (1) free radicals; (2) SO₂. *Br J Cancer*, **21**, 3, 606-618.
- Rabinovitch S., Greyson N.D., Weiser W. and Hoffstein V.** (1989) - Clinical and laboratory features of acute sulfur dioxide inhalation poisoning: two-year follow-up. *Am Rev Respir Dis*, **139**, 2, 556-558.
- Rondinelli R.C., Koenig J.Q. and Marshall S.G.** (1987) - The effects of sulfur dioxide on pulmonary function in healthy nonsmoking male subjects aged 55 years and older. *Am Ind Hyg Assoc J*, **48**, 4, 299-303.
- Sandstrom T., Kolmodin_Hedman B., Stjernberg N., Andersson M.C. and Lofvenius G.** (1988) - Challenge test for sulfur dioxide--symptom and lung function measurements. *Scand J Work Environ Health*, **14 Suppl 1**, 77-79.
- Sandstrom T., Stjernberg N., Andersson M.C., Kolmodin_Hedman B., Lindstrom K. and Rosenhall L.** (1989) - Cell response in bronchoalveolar lavage fluid after sulfur dioxide exposure. *Scand J Work Environ Health*, **15**, 2, 142-146.
- Sandstrom T., Stjernberg N., Andersson M.C., Kolmodin_Hedman B., Lundgren R. and Angstrom T.** (1989) - Is the short term limit value for sulphur dioxide exposure safe? Effects of controlled chamber exposure investigated with bronchoalveolar lavage. *Br J Ind Med*, **46**, 3, 200-203.
- Sandstrom T., Stjernberg N., Andersson M.C., Kolmodin_Hedman B., Lundgren R., Rosenhall L. and Angstrom T.** (1989) - Cell response in bronchoalveolar lavage fluid after exposure to sulfur dioxide: a time-response study. *Am Rev Respir Dis*, **140**, 6, 1828-1831.
- Savic M., Siriski_Sasic J. and Djulizibaric D.** (1987) - Discomforts and laboratory findings in workers exposed to sulfur dioxide. *Int Arch Occup Environ Health*, **59**, 5, 513-518.
- Schachter E.N., Witek T.J., Beck G.J., Hosein H.B., Colice G., Leaderer B.P. and Cain W.** (1986) - Airway effects of low concentrations of sulfur dioxide: dose-response characteristics. *Arch Environ Health*, **39**, 1, 34-42.
- Seiler H.G. and Sigel H.** (1988) - Sulphur Dioxide. Handbook on Toxicity of Inorganic Compounds. New York and Basel, Marcel Dekker, p 650.
- Shapiro R.** (1977) - Genetic effects of bisulfite (Sulfur dioxide). *Mutat Res*, **39**, 149-176.

Shy C.M., Hasselblad V., Burton R.M., Nelson C.J. and Cohen A.A. (1973) - Air pollution effects on ventilatory function of US schoolchildren. Results of studies in Cincinnati, Chattanooga, and New York. *Arch Environ Health*, **27**, 3, 124-128.

Spiegelman J.R., Hanson G.D., Lazarus A., Bennett R.J., Lippmann M. and Albert R.E. (1968) – Effect of acute sulfur dioxide exposure on bronchial clearance in the donkey. *Arch Environ Health*, **17**, 3, 321-326.

Stacy R.W., Friedman M., Hazucha M., Green J., Raggio L. and Roger L.J. (1981) - Effects of 0.75ppm sulfur dioxide on pulmonary function parameters of normal human subjects. *Arch Environ Health*, **36**, 4, 172-178.

Thienes C.H. and Haley T.J. (1972) - Sulphur Dioxide. Clinical Toxicology. Philadelphia, LEA & FEBIGER. 5th, p 198.

Weir F.W. and Bromberg P.A. (1974) - Effects of sulfur dioxide on healthy and peripheral airway impaired subjects. *Recent Advances Assessment Health Effects Environmental Pollutants*, **4**, 1989-2004.

Woodford D.M., Coutu R.E. and Gaensler E.A. (1979) – Obstructive lung disease from acute sulfur dioxide exposure. *Respiration*, **38**, 238-245.

Wunderlich v.P., Leupold K.W., Mittenzwey K.W. and Rupprecht E. (1982) - Schwere lungenschadigung durch inhalative SO₂-intoxikation. *Dt Gesundh Wessen*, **37**, 519-524.

Yadav J.S. and Kaushik V.K. (1996) - Effect of sulphur dioxide exposure on human chromosomes. *Mutat Res*, **359**, 1, 25-29.

10. LISTE DES ANNEXES

Repère	Désignation précise	Nb pages
Annexe 1	Principales données expérimentales sur la mortalité induite par le dioxyde de soufre.	1
Annexe 2	Seuils des effets létaux déterminés pour la phosphine chez la souris.	2
Annexe 3	Seuils des effets létaux déterminés pour la phosphine chez le rat.	2

ANNEXE 1

Principales données expérimentales sur la mortalité induite par le dioxyde de soufre, 14 jours après l'exposition.

Pour l'étude de Birton et Aharonson, les données individuelles de mortalité ne sont pas disponibles. Le nombre de décès a donc été évalué à partir des courbes de mortalité en se plaçant à 15 jours après l'exposition.

Etudes	Espèces	Concentration (ppm)	Durée d'exposition (min)	Nombre de décès	Nombre d'animaux par lot	Valeur
Birton et Aharonson (1978)	Souris	900	42	0 (0%)	28	2-3
			105	1 (7%)	28	
			270	35 (62%)	56	
			640	14 (100%)	14	
		1400	23	10 (25%)	42	
			60	49 (70%)	70	
			135	57 (81%)	70	
		1900	15	35 (62%)	56	
			37	13 (92%)	14	
			75	52 (92%)	56	
Cohen <i>et al.</i> , (1973)	Rats	224	240	0	8	2-3
		593		0		
		965		3		
		1168		5		
		1319		8		

Annexe 2

Seuils des effets létaux déterminés pour le dioxyde de soufre chez la souris (Birton et Aharonson, 1978).

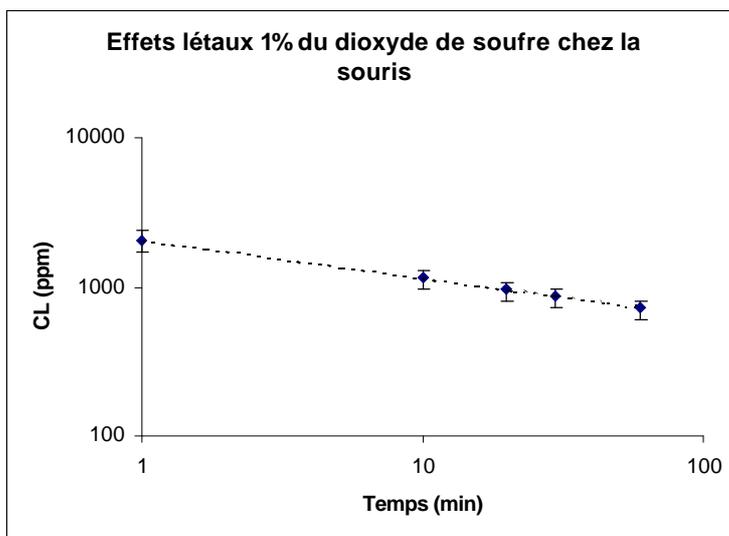
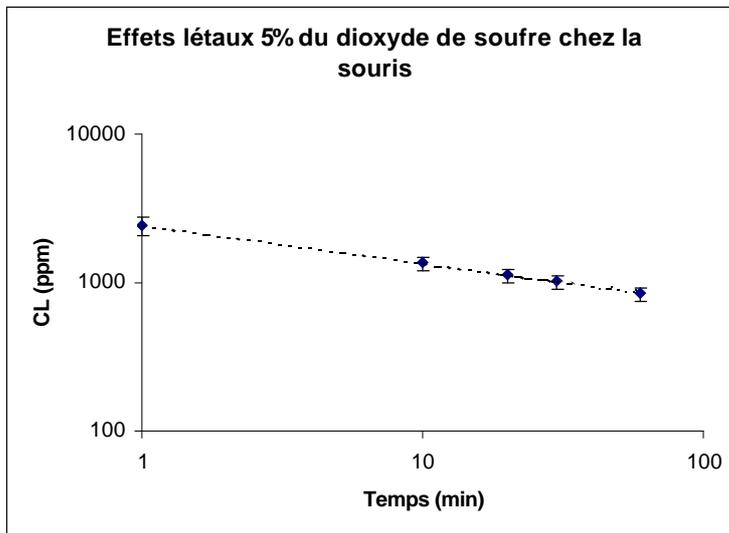
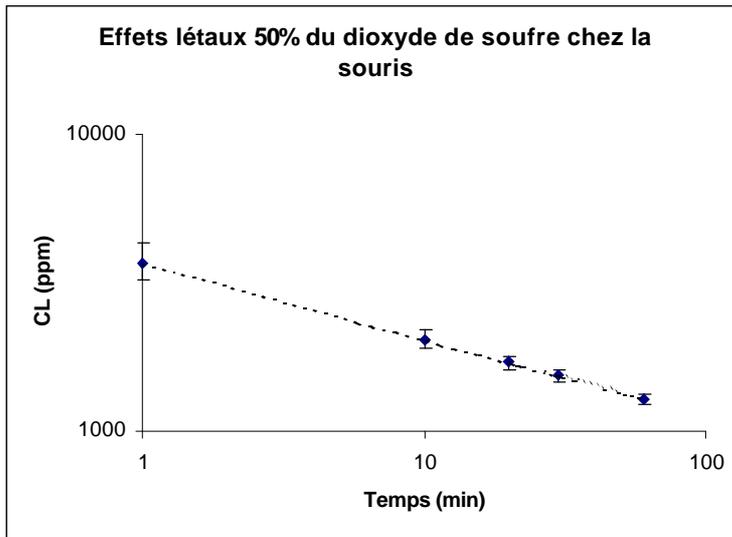
Le tableau suivant présente pour chaque durée d'exposition, la valeur du mode, de la moyenne ainsi que des bornes de l'intervalle de confiance

Temps	CL1%		CL5%		CL50%	
	mode	moyenne	mode	moyenne	mode	moyenne
	IC95		IC95		IC95	
1	2071	2030	2451	2420	3673	3690
	[1700 ;2380]		[2070 ;2800]		[3230 ;4290]	
10	1148	1120	1358	1340	2035	2030
	[959 ;1270]		[1190 ;1470]		[1900 ;2190]	
20	961	938	1137	1120	1704	1700
	[802 ;1060]		[993 ;1230]		[1610 ;1790]	
30	866	845	1025	1010	1536	1530
	[722 ;953]		[894 ;1100]		[1470 ;1600]	
60	725	707	858	841	1286	1280
	[600 ;798]		[743 ;924]		[1230 ;1330]	
120	607	591	718	704	1076	1070
	[497 ; 670]		[616 ; 776]		[1020 ; 1120]	
240	508	495	601	589	901	896
	[409 ; 567]		[508 ; 657]		[839 ; 948]	
480	426	414	504	493	754	750
	[338 ; 480]		[419 ; 556]		[686 ; 808]	

$$Y = 4,07 \ln(\text{concentration}) + 1,04 \ln(\text{temps}) - 33,40$$

$$n = 4,07/1,04 = 3,91 \quad \text{IC95 [4,40 - 3,39]}$$

Graphique 1 : Seuils des effets létaux déterminés pour le dioxyde de soufre chez la souris.



Annexe 3

Seuils des effets létaux déterminés pour le dioxyde de soufre chez le rat (Cohen et al., 1973).

Le tableau suivant présente pour chaque durée d'exposition, la valeur du mode, de la moyenne ainsi que des bornes de l'intervalle de confiance

Temps	CL1%		CL5%		CL50%	
	mode	moyenne	mode	moyenne	mode	moyenne
	IC95		IC95		IC95	
1	251197	1,12.10 ⁷	292458	1,43.10 ⁷	421384	2,86.10 ⁷
	[265 ; 1,2.10 ⁸]		[493 ; 1,6.10 ⁸]		[1370 ; 3,2.10 ⁸]	
10	20013	81900	23300	105000	33571	210000
	[173 ; 6,8.10 ⁵]		[356 ; 8,2.10 ⁵]		[1180 ; 1,6.10 ⁶]	
20	9345	20500	10879	26200	15676	52500
	[133 ; 1,5.10 ⁵]		[308 ; 173000]		[1140 ; 314000]	
30	5985	9490	6968	12100	10040	24300
	[115 ; 5,7.10 ⁴]		[276 ; 70200]		[1120 ; 123000]	
60	2795	2780	3254	3550	4688	7120
	[78,6 ; 12300]		[215 ; 14800]		[1070 ; 24900]	
120	1305	654	1519	1220	2189	2450
	[46,7 ; 2670]		[140 ; 3160]		[997 ; 5200]	
240	609	398	709	509	1022	1030
	[23,4 ; 726]		[71,4 ; 812]		[775 ; 1400]	
480	285	204	331	261	477	533
	[10,4 ; 535]		[31,8 ; 619]		[194 ; 1050]	

$$Y = 4,50 \ln(\text{concentration}) + 4,95 \ln(\text{temps}) - 58,33$$

$$n = 4,50/4,95 = 0,91 \quad \text{IC95 [17,70 - 0,43]}$$

Graphique 2 : Seuils des effets létaux déterminés pour le dioxyde de soufre chez le rat.

