

Rapport de seuil de toxicité aiguë

**Groupe d'experts toxicologues du Ministère en
charge de l'Environnement**

Seuil de Toxicité aiguë

Disulfure de carbone

N° CAS 75-15-0



PRÉAMBULE

Le présent rapport a été établi à partir du rapport INERIS référencé DRC-16-159372-02787A « Seuils de Toxicité aiguë pour le disulfure de carbone » et amendé suite à son examen par le groupe d'experts toxicologues du Ministère en charge de l'Environnement.

Le tableau suivant présente les différentes étapes de validation de ce rapport au sein du groupe d'experts toxicologues :

Date de la revue bibliographique	Mars 2016
Soumission de la version projet aux experts par voie électronique	Mai 2016
Examen(s) par les experts	Juin 2016, décembre 2017, janvier 2020 et juin 2020
Soumission de la version finale aux experts par voie électronique (si pertinent)	Juillet 2020
Rapport amendé et finalisé	Septembre 2020

TABLE DES MATIÈRES

1. RESUME.....	6
2. INTRODUCTION.....	9
3. VALEURS OFFICIELLES EXISTANTES	11
4. DONNEES DE TOXICITE CHEZ L'HOMME	13
4.1 Données épidémiocliniques.....	13
4.2 Données expérimentales chez les Volontaires Sains.....	15
5. DONNEES DE TOXICITE CHEZ L'ANIMAL	21
5.1 Etude des effets létaux.....	21
5.1.1 Chez les Rongeurs : Rat, Souris et Cobayes.....	21
5.1.2 Chez le Lapin.....	24
5.1.3 Chez le Chien ou le Chat.....	25
5.1.4 Chez les Primates non humains.....	25
5.2 Etude des effets non létaux.....	25
5.2.1 Chez les Rongeurs : Rat, Souris et Cobayes.....	25
5.2.2 Chez le Lapin.....	33
5.2.3 Chez le Chien ou le Chat.....	34
5.2.4 Chez les Primates non humains.....	35
6. ETUDE DES EFFETS REPROTOXIQUES.....	36
6.1 Données de reprotoxicité chez l'homme.....	36
6.2 Données de reprotoxicité chez l'animal.....	36
6.2.1 Chez les Rongeurs : Rat, Souris et Cobayes.....	36
6.2.2 Chez les lapins.....	37
7. ANALYSE DES DONNEES DE TOXICITE.....	38
7.1 Analyse des données de mortalité	38
7.1.1 Analyse qualitative.....	38
7.1.2 Analyse quantitative.....	38
7.2 Analyse des effets non létaux.....	40
7.2.1 Synthèse des effets non létaux chez l'homme.....	40
7.2.2 Synthèse des effets non létaux chez l'animal.....	41
8. REVUE DES RESULTATS.....	41
8.1 Extrapolation des données expérimentales de l'animal à l'homme.....	41

8.2	Seuils d'effets létaux chez l'homme.....	43
8.3	Seuils des effets irréversibles.....	44
8.4	Seuils des effets réversibles.....	44
8.5	Seuil de perception.....	45
9.	CONCLUSION.....	46
10.	REFERENCES	48
	LISTE DES ANNEXES	51

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 de décembre 2007.

Dans ce contexte, la société ADISSEO a fait réaliser des essais pour le disulfure de carbone afin de permettre l'élaboration de nouveaux seuils de toxicité aigus. Après accord du Ministère en charge de l'Environnement pour que ces seuils bénéficient d'une validation par son groupe d'experts toxicologues, ADISSEO a demandé à l'INERIS de proposer des **seuils des effets létaux significatifs** (S.E.L.S), des **seuils des premiers effets létaux** (S.P.E.L), des **seuils des effets irréversibles** (S.E.I.), des **seuils des effets réversibles** (S.E.R.) et un **seuil de perception** (S.P.) pour le disulfure de carbone.

L'objet du présent rapport est la présentation de seuils de toxicité aiguë validés par le groupe d'experts toxicologues du Ministère en charge de l'Environnement, sur la base d'une proposition de l'INERIS.

◆ **Seuils des premiers effets létaux**

TEMPS (min)	SELS	
	mg/m ³	ppm
1*	17 111	5 495
10	7 943	2 551
20	6 304	2 024
30	5 507	1 768
60	4 371	1 404
120	3 469	1 114
240	2 754	884
480	1 376	442

**D'un point de vue toxicologique, il n'est pas pertinent de déterminer de valeur seuil pour un effet donné (léta, irréversible ou réversible) pour des durées d'exposition inférieures à 10 minutes. Ceci s'explique en raison de la physiologie respiratoire et les apnées réflexes mis en jeu en cas d'exposition à des substances irritantes par inhalation.*

Ainsi, la valeur du seuil de toxicité aiguë pour une exposition d'une minute est purement une donnée mathématique calculée sans réelle valeur toxicologique.

TEMPS (min)	SPEL	
	mg/m ³	ppm
1*	14 544	4 671
10	6 751	2 168
20	5 358	1 721
30	4 680	1 503
60	3 715	1 193
120	2 949	947
240	2 341	752
480	1 170	376

◆ **Seuils d'effets irréversibles**

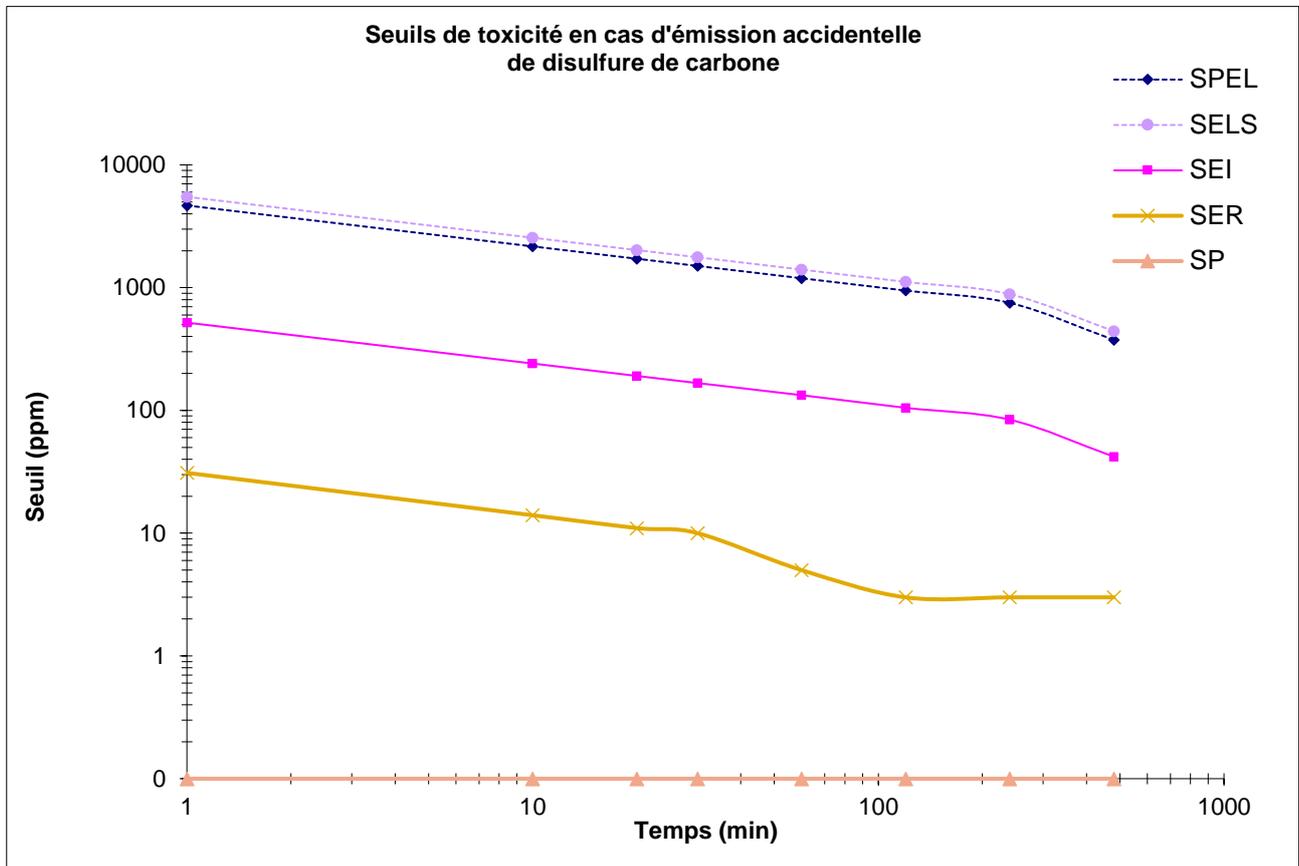
TEMPS (min)	SEI	
	mg/m ³	ppm
1*	1616	519
10	750	241
20	595	191
30	520	167
60	413	133
120	328	105
240	260	84
480	130	42

◆ **Seuils d'effets réversibles**

TEMPS (min)	SER	
	mg/m ³	ppm
1*	97	31
10	45	14
20	36	11
30	31	10
60	16	5
120	9	3
240	9	3
480	9	3

◆ **Seuil de perception**

Seuil olfactif : 0,1 ppm (0,32 mg/m³).



Graphe 1 : Graphe récapitulatif des seuils de toxicité aiguë

2. INTRODUCTION

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

Les définitions des seuils de toxicité ont été actées le 20 août 2003, entre les représentants de l'Administration, de l'INERIS et de l'Industrie Chimique et sont reprises dans la méthodologie révisée de décembre 2007 (consultable sur le site Internet de l'INERIS (www.ineris.fr))¹.

Trois types d'effets toxiques ont été définis :

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

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

- ✓ le « **seuil des effets létaux significatifs** » (SELS) correspond à la concentration dans l'air, pour une durée d'exposition donnée, au-dessus de laquelle on pourrait observer 5% de mortalité au sein de la population exposée.
- ✓ le « **seuil des premiers effets létaux** » (SPEL) correspond à la concentration dans l'air, pour une durée d'exposition donnée, au-dessus de laquelle on pourrait observer 1% de mortalité au sein de la population exposée.
- ✓ le « **seuil des effets irréversibles** » (SEI) correspond à la concentration dans l'air, pour une durée d'exposition donnée, au-dessus de laquelle des effets irréversibles pourraient apparaître au sein de la population exposée.
- ✓ le « **seuil des effets réversibles** » (SER) correspond à la concentration dans l'air, pour une durée d'exposition donnée, au-dessus de laquelle la population exposée pourrait présenter des effets réversibles.
- ✓ le « **seuil de perception** » (SP) correspond à la concentration dans l'air 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).*

¹ INERIS 2007 - Méthodologie de détermination des valeurs seuils de toxicité aiguë françaises en cas d'émission accidentelle de substances chimiques dans l'atmosphère - N°DRC-07-82347-07520A

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

Paramètre	Valeur/description	Référence
Nom chimique	Disulfure de carbone	-
Numéro CAS	75-15-0	-
Numéro EINECS	200-843-6	-
Formule chimique	CS ₂	-
Etat physique (température ambiante)	Liquide incolore Liquide jaunâtre (si impuretés)	-
Poids moléculaire	76,13 g.mol ⁻¹	Lewis, 2004
Tension de vapeur	39,66 kPa à 20°C	INRS, 1997
	48 kPa à 25°C	INRS, 1997
	53,33 kPa à 28°C	Lewis, 2004
Concentration de vapeur saturante à 20°C	1 239 g/m ³ 396 423 ppm	Voir formule ¹
Densité vapeur (air=1)	2,64	Lewis, 2004
Solubilité (eau)	0,294% (à 20°C)	Merck Index, 2006
Température d'ébullition	46,5 °C	Lewis, 2004
Température de fusion	-111,6 °C	Lewis, 2004
Température d'auto-inflammation	125°C	Lewis, 2004
	100°C	Merck Index, 2006
Point éclair	-30°C (coupelle fermée)	Lewis, 2004
Limite d'explosivité	LIE : 1,3%	Lewis, 2004
	LSE : 50%	
Conversion	1 ppm = 3,114 mg/m ³ 1 mg/m ³ = 0,321 ppm (20°C, 101 kPa)	-

¹Calcul de la concentration de vapeur saturante à 20°C :

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

Avec P (pression de vapeur) = 39 660 Pa

MM (masse molaire) = 76,13 g.mol⁻¹

R (constante des gaz parfaits) = 8,314 J. mol⁻¹.K⁻¹

T (température) = 293,15 K

La principale utilisation industrielle du disulfure de carbone est dans la fabrication de cellulose régénérée (fibres Cellophane...). Il est également utilisé comme solvant et intermédiaire de synthèse pour la fabrication de nombreux composés organiques du soufre, utilisés notamment comme accélérateurs de vulcanisation, agents de flottation, colorants, pesticides et produits pharmaceutiques (INRS, 1997).

3. VALEURS OFFICIELLES EXISTANTES

En **France**, les dangers associés à l'émission accidentelle de disulfure de carbone ont plusieurs fois fait l'objet d'un examen, notamment dans le cadre de programmes d'appui pour le ministère en charge de l'environnement (2007-2008) et pour la société ADISSEO (2011). Seuls des seuils d'effets réversibles ont pu être déterminés par la méthodologie française (en effet, aucun seuil léthal ni irréversible n'avaient pu être calculés à partir des données disponibles).

Aux **Etats-Unis**, l'**A.I.H.A.** (American Industrial Hygienist Association) publie des valeurs **ERPG**. (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 : ERPG-1, ERPG-2, ERPG-3. Les définitions officielles (en anglais) sont les suivantes :

- ✓ The **ERPG-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 **ERPG-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 **ERPG-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 disulfure de carbone, les valeurs des ERPG (2009) sont :

- ✓ **ERPG-1** : 1 ppm
- ✓ **ERPG-2** : 50 ppm
- ✓ **ERPG-3** : 500 ppm

De plus, le comité **A.E.G.L.** (Acute Exposure Guideline Levels) a publié au Federal Register de février 2007 les valeurs **AEGL** du disulfure de carbone. Ces valeurs ont le statut de "Final" AEGL. Les définitions de ces valeurs **AEGL** (en français - traduction par le comité AEGL) sont :

- ✓ **AEGL-1** : concentration d'une substance chimique dans l'air (exprimée en ppm ou mg/m³) au-dessus de laquelle la population générale, individus sensibles inclus, pourrait présenter des signes d'inconfort notable, d'irritation ou tout autre signe non-sensoriel et asymptomatique. Ces effets sont transitoires, non-invalidants et réversibles après cessation de l'exposition.
- ✓ **AEGL-2** : concentration d'une substance chimique dans l'air (exprimée en ppm ou mg/m³) au-dessus de laquelle des effets irréversibles, des effets nocifs sévères ou des effets adverses à long terme pourraient être observés au sein de la population générale, individus sensibles inclus.
- ✓ **AEGL-3** : concentration d'une substance chimique dans l'air (exprimée en ppm ou mg/m³) au-dessus de laquelle des effets potentiellement mortels ou des décès pourraient survenir au sein de la population générale, individus sensibles inclus.

Les valeurs AEGL pour le disulfure de carbone sont les suivantes :

Durée (min)	10	30	60	240	480
AEGL-1 (ppm)	17	17	13	8,4	6,7
AEGL-2 (ppm)	200	200	160	100	50
AEGL-3 (ppm)	600	600	480	300	150

Rappel : Il existe également une valeur seuil **IDLH** (1987) correspondant à un niveau d'exposition maximale en milieu professionnel pour une durée de 30 minutes n'entravant pas l'évacuation des individus, ni n'induisant d'effets nocifs irréversibles. Pour le disulfure de carbone, cette valeur est de 500 ppm (valeur initiale et révisée).

D'autres valeurs sont également publiées par divers organismes :

- Valeurs **EEL** (Emergency Exposure Limit) établies par le National Research Council :
 - EEGL 10 minutes : 200 ppm
 - EEGL 30 minutes : 100 ppm
 - EEGL 60 minutes : 50 ppm
- Valeurs **Air-MEG** (Military Exposure Guidelines) établies par l'USACHPPM (US Army Center for Health Promotion and Preventive Medicine)
 - Minimal : 1 ppm
 - Significant : 50 ppm
 - Severe : 500 ppm

Classement du disulfure de carbone (tableaux 3.1 et 3.2 de l'annexe III du règlement CLP) (consulté en juin 2020)

Classe et catégorie de danger	Mention de danger
Eye Irrit. 2	H319 (Provoque une sévère irritation des yeux).
Skin Irrit. 2	H315 (Provoque une irritation cutanée).
STOT RE 1	H372 (Risque avéré d'effets graves pour les organes à la suite d'expositions répétées ou d'une exposition prolongée).
Repr. 2	H361fd (Susceptible de nuire à la fertilité. Susceptible de nuire au fœtus).
Flam. Liq. 2	H225 (Liquide et vapeurs très inflammables).

Classification notifiée par les déclarants du furfural du dossier d'enregistrement REACH² (consulté en juin 2020)

Classe et catégorie de danger	Mention de danger
Acute Tox. 4	H332 (Nocif par inhalation)
Eye Irrit. 2	H319 (Provoque une sévère irritation des yeux).
Skin Irrit. 2	H315 (Provoque une irritation cutanée).
STOT RE 1	H372 (Risque avéré d'effets graves pour le système nerveux à la suite d'expositions répétées ou d'une exposition prolongée).
Repr. 2	H361fd (Susceptible de nuire à la fertilité. Susceptible de nuire au fœtus).
Flam. Liq. 2	H225 (Liquide et vapeurs très inflammables).

4. DONNEES DE TOXICITE CHEZ L'HOMME

La plupart des études montre que le disulfure de carbone, lors d'exposition aiguë par inhalation, provoque des effets narcotiques, des troubles locomoteurs, une perte de conscience et la mort par insuffisance respiratoire.

4.1 DONNEES EPIDEMIOCLINIQUES

✓ Kruse *et al.* (1982)

Cette étude rapporte le cas d'un travailleur, en bonne santé et sans antécédents, exposé à des fumées contenant du disulfure de carbone et du dioxyde de soufre suite à un feu de flacon contenant 100 à 150 ml de disulfure de carbone. Ce travailleur a été exposé pendant 20 minutes à des concentrations estimées de 400 (minimum) à 470 000 (maximum) ppm.

Dix minutes après la fin de l'exposition, il a perdu conscience pendant 10 minutes et a été placé en observation pendant 24 heures. Aucun signe toxicologique n'a été observé.

Plusieurs jours après l'accident, il s'est plaint de divers troubles neurologiques (cauchemars, troubles de la vision, anxiété, maux de tête et réduction des capacités de concentration et de mémoire). Il a été admis à l'hôpital pour divers examens qui ont notamment montré :

- une réduction des capacités de concentration;
- une réduction régionale du flux sanguin cérébral cortical au niveau de l'aire sensori-moteur de l'hémisphère droit ;

² Inventaire de classification de l'Agence Européenne des produits chimiques (juin 2020), <https://echa.europa.eu/fr/information-on-chemicals/cl-inventory-database/-/discli/details/29325>

- une légère atrophie corticale ;
- des légères réductions, diminutions de sensibilité ou de force au niveau de la main et jambe gauches, et du visage.

Neuf mois après l'exposition, le travailleur était incapable de reprendre son activité professionnelle.

Des nouveaux examens, un an plus tard, n'ont pas montré de progression des symptômes et lésions.

L'origine de l'encéphalopathie n'est pas déterminée et peut être due à l'action directe du CS₂ ou de ses métabolites sur le cerveau ou aux conséquences de l'anoxie durant la perte de conscience.

✓ **Spyker et al. (1982)**

Suite à l'incendie d'un wagon de matières dangereuses, à Charlottesville (Etats-Unis), ayant entraîné un dégagement de disulfure de carbone et l'évacuation de 600 riverains, un suivi médical de 27 secouristes (policiers et pompiers) a été mis en place. Spyker *et al.* indiquent que la seule concentration disponible est une concentration de 20 ppm de disulfure de carbone dans l'air lors de l'opération de dépotage.

Les 27 secouristes ont rempli un questionnaire et pour 11 d'entre eux (4 présentant des douleurs thoraciques, un secouriste une légère détresse respiratoire et 7 semblant plus atteints), des mesures par spirométrie et des mesures de la pression sanguine artérielle ont été effectuées à J0 et à J+9.

Le questionnaire permet de répertorier les principaux effets systémiques (maux de tête (59%), vertiges (59%) et nausées (52%)) et sur les tissus (brûlures au niveau de la gorge, des lèvres et de la peau (40%)). Les mesures montrent une pression sanguine artérielle et un volume maximal d'air expiré plus faibles à J0 qu'à J9. Cette différence s'explique par l'inflammation transitoire des voies respiratoires de faible diamètre (< 2 mm).

✓ **Gordy et Tumper (1938)**

Cette étude rapporte six cas d'exposition au disulfure de carbone dans une fabrique de fibres de viscose dont trois cas d'exposition aiguë. Trois femmes, de 23 à 33 ans, en bonne santé et travaillant depuis 11 mois à 6 ans dans cette entreprise ont été exposées accidentellement à du CS₂ (durées et concentrations d'exposition non connues).

Ces travailleuses présentaient des symptômes neurologiques tels qu'une anesthésie et des paresthésies, des épisodes hallucinatoires, des maux de tête, une irritabilité, une névrite rétrobulbaire, une vision floue et/ou des gênes respiratoires.

Dans un cas, après rétablissement, les symptômes résiduels étaient des paresthésies au niveau des membres et des yeux, des manifestations émotives, une dépression, une réduction des capacités de mémoire et des épisodes d'insomnie.

Dans le cas le plus sévère, des hallucinations auditives, des troubles de la vision et des troubles du tonus vasomoteur sont rapportés à long terme.

✓ **Bittershol (1972)**

Cet article n'est disponible qu'en allemand, seul son résumé est disponible en anglais.

Il rapporte les mêmes observations que Flury et Zernick (1931).

Il est indiqué qu'une exposition aiguë à des concentrations dépassant 3 200 ppm provoque immédiatement une perte de réflexes, un coma et la mort.

✓ **Flury et Zernick (1931)**

Cet article n'est disponible qu'en allemand, seul son résumé est disponible en anglais.

Il rapporte que des expositions à de fortes concentrations en disulfure de carbone provoquent la perte de conscience et des réflexes (incluant une perte de la réaction pupillaire), une paralysie totale et un arrêt respiratoire.

Les auteurs indiquent qu'une exposition à 4 800 ppm pendant 30 minutes à une heure provoque, immédiatement après exposition, ou de manière retardée, le décès. Une exposition à 3 200 – 3 850 ppm pour la même période induit des effets néfastes (sans précision).

4.2 DONNEES EXPERIMENTALES CHEZ LES VOLONTAIRES SAINS

• **Rosier et al. (1987)**

✓ **Nombre de volontaires** : 6 hommes en bonne santé de 27 à 36 ans (5 étudiants et un laborantin)

✓ **Conditions expérimentales** :

Cette étude a pour but de déterminer l'influence de la concentration, de l'effort physique et d'autres facteurs tels que les paramètres respiratoires, les tissus graisseux... sur la valeur de rétention (déterminée par analyse de la concentration exhalée) par inhalation du disulfure de carbone.

Les volontaires sont exposés à deux concentrations en étant au repos et à deux concentrations lors d'un exercice physique (équivalent à 50 W). Pour chaque concentration, les volontaires sont exposés à quatre périodes de 50 minutes espacées chacune de 10 minutes au repos.

Le système de génération d'atmosphère est contrôlé pendant plusieurs jours avant les expérimentations pour s'assurer de sa reproductibilité. Durant les expérimentations, un échantillon d'air exhalé est prélevé toutes les 5 minutes et sa concentration en disulfure de carbone est déterminée.

✓ **Concentrations d'exposition** : 10 et 20 ppm au repos - 3 et 10 ppm en activité physique.

✓ **Temps d'exposition** : 4 périodes consécutives de 50 minutes espacées par 10 minutes sans exposition et au repos.

✓ **Temps d'observation** : -

✓ **Groupe témoin :** -

✓ **Résultats :**

Les différentes valeurs de rétention montrent une variabilité interindividuelle importante.

Aucun volontaire ne s'est plaint ou n'a montré des signes d'intoxication au disulfure de carbone après chaque expérimentation.

• **Freundt et al. (1976)**

Des hommes sont exposés, dans des chambres de 8 m³, à des concentrations de 20, 40 et 80 ppm de disulfure de carbone pendant 8 heures. Le taux sanguin d'alcool est maintenu à 0,7 g.L⁻¹ via de l'alcool dans du jus d'orange.

Le taux sanguin d'acétaldéhyde augmente de 70% sans différence significative quelle que soit la concentration. A 20 ppm, 16 à 24 heures après l'exposition, ce taux est deux fois plus élevé que la normale. Aucun des volontaires ne présente des signes du syndrome d'antabuse.

A noter que dans l'étude de Freundt et Lieberwirth (1974) (étude non disponible), les résultats des essais sur des rats suggèrent une inhibition des aldéhyde-déshydrogénases.

• **Mack et al. (1974)**

✓ **Nombre de volontaires :** 19 hommes en bonne santé de 21 à 40 ans n'ayant jamais eu de contact avec du disulfure de carbone.

✓ **Conditions expérimentales :**

Cette étude évalue l'inhibition du métabolisme de l'aminophénazone.

Les volontaires (4 groupes de 4) sont exposés à différentes atmosphères de disulfure de carbone dans une chambre de 8 m³ dont l'air est renouvelé 8 à 15 fois par heure.

La solution air/CS₂ est générée à partir de l'évaporation de disulfure de carbone liquide et un appareil d'infusion automatique. La solution air/CS₂ est diluée pour obtenir la concentration souhaitée et envoyée en permanence dans la chambre via un évent au plafond.

Des mesures de concentration en CS₂ dans l'atmosphère sont réalisées avant et pendant l'expérimentation (par barbotage dans de la pipéridine, méthode dite de Viles & McKee modifiée par Massmann & Strenge).

Avant le début de l'expérimentation, les volontaires prennent de l'aminophénazone par voie orale (7 mg/kg) et des prélèvements d'urine sont réalisés à 3, 6, 9, 12, 16, 24 et 33 heures pour mesurer les métabolites de l'aminophénazone.

✓ **Concentrations d'exposition :** 10, 20, 40 et 80 ppm.

✓ **Temps d'exposition :** 6 heures.

- ✓ **Temps d'observation** : 33 heures.
- ✓ **Groupe témoin** : chaque volontaire est son propre contrôle.
- ✓ **Résultats** :

L'importance et la durée des effets inhibiteurs augmentent avec la concentration de disulfure de carbone suivant une relation dose-réponse. Ces effets sont observés pour la dose la plus faible (10 ppm) et sont réversibles (absence de détection au terme de 18 heures pour 20 ppm).

- **Demus (1964)**

Cette étude est en allemand, seul son résumé est disponible en anglais.

Il s'agit d'une étude de toxicocinétique chez 10 personnes (probablement des travailleurs exposés à du disulfure de carbone). Ces volontaires sont exposés à 96 ppm pendant 8 heures et à 143 ppm pendant 5 heures. Les concentrations sont contrôlées régulièrement (variation nominale de 5%). Il n'est pas indiqué si des effets cliniques sont observés ou non, seules des données toxicocinétiques sont exploitées.

- **Harashima et Masuda (1962)**

- ✓ **Nombre de volontaires** : 6 hommes en bonne santé (de 21 à 46 ans) n'ayant jamais eu de contact avec du disulfure de carbone.
- ✓ **Conditions expérimentales** :

Cette étude détermine l'absorption et l'élimination du disulfure de carbone.

Les volontaires sont exposés à plusieurs concentrations *via* un masque facial et sont recouverts, de la nuque aux hanches, par un habit en résine synthétique relié à un système de collecte d'air pour déterminer la quantité de CS₂ excrétée par la peau.

La concentration de disulfure de carbone est maintenue constante durant les expérimentations.

- ✓ **Concentrations d'exposition** : 30 à 52 ppm.
- ✓ **Temps d'exposition** : 30, 60, 90 et 120 minutes.
- ✓ **Temps d'observation** : 8 heures après la fin de l'exposition.
- ✓ **Groupe témoin** : non.
- ✓ **Résultats** :

Cette étude indique que l'élimination par voie cutanée est trois fois supérieure à celle par voie urinaire et est égale à 1% de l'élimination moyenne par inhalation.

A l'exception de légers maux de tête (3 volontaires sur six), aucun signe d'intoxication au disulfure de carbone n'a été observé.

- **Teisinger et Soucek (1949)**

- ✓ **Nombre de volontaires** : 9 hommes en bonne santé n'ayant jamais eu de contact avec du disulfure de carbone.

- ✓ **Conditions expérimentales** :

Cette étude a pour but de déterminer l'absorption et l'élimination du disulfure de carbone.

Les volontaires sont exposés à plusieurs concentrations au cours de 11 expérimentations.

La concentration de disulfure de carbone est maintenue constante durant les expérimentations (les oscillations ne sont pas supérieures à 1,9 ppm). L'air inspiré et expiré est analysé toutes les 15 minutes par réaction colorimétrique avec du cuivre et de la diéthylamine.

- ✓ **Concentrations d'exposition** : 17 à 30 ppm (dans un cas 51 ppm).

- ✓ **Temps d'exposition** : 1 à 4 heures.

- ✓ **Temps d'observation** : -

- ✓ **Groupe témoin** : -

- ✓ **Résultats** :

Les différentes données toxicocinétiques ont permis de calculer un coefficient de distribution sang/air de 2,2 ; un taux de rétention au début de l'exposition de 80% puis de 45% après deux heures ; une élimination faible par voie urinaire (0,06%) et une rétention de 95% de disulfure de carbone au niveau des tissus.

A l'exception de légers maux de tête, aucun signe d'intoxication au disulfure de carbone n'a été observé.

- **Lehmann (1894)**

Cette étude n'est disponible qu'en allemand, seul son résumé est disponible en anglais.

- ✓ **Nombre de volontaires** : deux jeunes hommes en bonne santé.

- ✓ **Conditions expérimentales** :

Les volontaires sont exposés à des concentrations de disulfure de carbone générés dans des chambres d'exposition de 3 ou 36 m³.

Le système de génération d'atmosphère dans les chambres est constitué d'une source liquide et d'un ventilateur.

Durant les expérimentations, la concentration de CS₂ dans l'air est mesurée toutes les 30 ou 60 minutes. Le CS₂ est absorbé dans une solution d'hydroxyde de potassium éthanolique et les xanthogénates formés sont mesurés par titrage.

- ✓ **Concentrations d'exposition** : de 180 ppm à 3 370 ppm.

- ✓ **Temps d'exposition** : de 60 minutes à 4 heures 45 minutes.

- ✓ **Temps d'observation :** -
- ✓ **Groupe témoin :** -
- ✓ **Résultats :**

Lors de la plupart des expositions, des irritations des voies respiratoires sont observées à des concentrations induisant des effets sur le système nerveux central (SNC).

Les différentes observations sont reprises dans le tableau ci-dessous :

Concentrations (ppm)	Temps d'expositions (minutes)	Effets
180 à 240	285	Odeur désagréable
305 à 385	120 à 240	Légers maux de tête Tremblement au bout de 15 minutes. Signes d'irritation oculaire et des muqueuses.
500 (moyenne)	230	Fort pression dans la tête accompagnée de maux de tête importants. Puis signes d'irritation oculaire et des voies respiratoires supérieures. Après 45 minutes, difficultés pour lire. Après 60 minutes, effet vasomoteurs (mains froides et rouges...) L'ensemble des signes persistent durant la nuit.
710 - 800	90	Accès d'hilarité spasmodique. Maux de tête sévères persistant plusieurs heures après la fin de l'exposition.
1 150 (moyenne)	180 – 240	Augmentation des symptômes d'irritation et sur le SNC (après 30 minutes).
2 050 – 2 100	60	Signes sévères d'intoxication. Déficiência des capacités mentales. Difficultés à parler. Sensation de paralysie. Sialorrhée. Augmentation de la fréquence cardiaque. Maux de tête. L'ensemble des symptômes persistent une nuit et un volontaire était encore malade (vomissements.) deux jours plus tard.
2 180 – 3 370	90	Après 30 minutes, tremblements importants, nausées, état semi-narcotique, dyspnée. Après l'exposition, persistance des maux de tête (12 heures), de douleurs dans les muscles des jambes et nervosité.

- **Amoore JE. et Hautala E. (1983)**

Cette revue bibliographique indique un seuil olfactif égal à 0,11 ppm avec une erreur type de 1,9 (0,06 à 0,21 ppm). Cette erreur type est calculée à l'aide de l'ensemble des valeurs référencées et acceptables. L'ensemble des valeurs n'est pas indiqué.

- **Arthur D. Little Inc (1965) et Leonardos et al. (1969)**

- ✓ **Nombre de volontaires** : 4 personnes travaillant depuis plus d'un an dans l'analyse olfactive. Ces quatre personnes sont choisies dans un panel d'une cinquantaine de volontaires.

- ✓ **Conditions expérimentales** :

Le lieu de test comporte deux pièces : une antichambre et la chambre de test. Les deux pièces sont recouvertes avec de l'aluminium (métal ne retenant pas les odeurs). Le volume des deux pièces est de 500 m³. L'air des pièces vient de l'air ambiant après filtrage par des filtres à carbone et est diffusé dans les pièces *via* six ventilateurs.

Les pièces sont nettoyées chaque semaine et après chaque essai l'air est purgé pendant 20 minutes (voire davantage si la première purge se révèle peu efficace).

Une seule substance est testée par jour. Les concentrations sont obtenues par différentes méthodes suivant l'état chimique du produit (gaz, liquide et solide).

Les volontaires, après une acclimatation dans l'anti-chambre, pénètrent ensemble dans la chambre de test mais travaillent indépendamment en notant leur impression.

- ✓ **Concentrations d'exposition** : au moins cinq concentrations pour chaque produit sont testées (le détail des concentrations n'est pas indiqué). Les niveaux de concentrations suivent une progression géométrique (avec un rapport égal à la racine cubique de 10). Les concentrations sont "présentées" dans un ordre aléatoire.

- ✓ **Temps d'exposition** : -

- ✓ **Temps d'observation** : -

- ✓ **Groupe témoin** : -

- ✓ **Résultats** :

Le seuil d'odeur est de 0,1 ppm pour une détection à 50 % (2 volontaires) et de 0,21 ppm pour une détection à 100 % (4 volontaires).

Les termes utilisés pour décrire l'odeur du disulfure de carbone est une odeur végétale soufrée associée à une sensation gustative.

5. DONNEES DE TOXICITE CHEZ L'ANIMAL

5.1 ETUDE DES EFFETS LETAUX

La cotation des études selon les critères de classification de Klimisch est reportée à la suite de la présentation de l'étude (cotation "x") associée à une brève justification de la valeur de l'indice retenue.

5.1.1 CHEZ LES RONGEURS : RAT, SOURIS ET COBAYES

- **Richardson (2015) – cotation 1** – (Etude BPL respectant les protocoles standardisés)

✓ **Espèce étudiée** : Rat Crl :CD(SD)

✓ **Conditions expérimentales** :

Les rats sont exposés par inhalation en conditions « nose-only ». La substance d'essai est pure à 99% et stable pour la durée de l'expérimentation. L'aérosol de disulfure de carbone est produit par un vaporisateur en verre et aux concentrations testées la substance est uniquement sous forme de vapeur. L'atmosphère est régulièrement analysée par spectrophotométrie UV.

Un examen clinique est réalisé pendant l'exposition et au moins deux fois par jour pendant la période d'observation. Les autopsies sont réalisées suite à la mortalité et en fin de période d'observation pour les animaux survivants. L'examen macroscopique a consisté en l'observation des cavités crânienne, thoracique et abdominale des rats. Un examen microscopique (histologique) est réalisé sur les tissus cérébraux, la moelle épinière et certains nerfs périphériques.

✓ **Concentrations d'exposition** :

Pour 1 heure d'exposition : 0 – 4,33 – 8,88 – 14,3 – 24,2 mg/L

Pour 4 heures d'exposition : 0 – 2,30 – 4,10 – 9,19 – 13,7 mg/L

✓ **Temps d'exposition** : 1 et 4 heures

✓ **Temps d'observation** : 14 jours

✓ **Sexe et nombre d'animaux par lot** : 5 femelles par lot

✓ **Groupe témoin** : oui

✓ **Résultats :**

Les concentrations en vapeur et la mortalité observée sont présentées dans le tableau suivant :

Traitement	Durée d'exposition	Concentration			Mortalité
		mg.L ⁻¹	mg.m ⁻³	ppm	
Contrôle	1 heure	0	0	0	0/5
	4 heures	0	0	0	0/5
CS ₂	1 heure	4,33	4 330	1 390	0/5
		8,88	8 880	2 852	0/5
		14,3	14 300	4 592	0/5
		24,2	24 200	7 771	0/5
	4 heures	2,3	2 300	739	0/5
		4,10	4 100	1 317	0/5
		9,19	9 190	2 951	0/5
		13,7	13 700	4 399	4/5

Les signes cliniques observés sont une diminution de l'activité, démarche instable et inhabituelle, pilo-érection, fourrure mouillée, rougeur au niveau de la tête et du dos, salivation, paupières en partie ou totalement closes, posture voûtée, respiration altérée, peu profonde, lente, laborieuse et irrégulière, baisse de température corporelle se traduisant par une froideur au toucher. Ces symptômes ont augmenté en fréquence et en durée en lien avec les concentrations d'exposition croissantes.

Les examens macroscopique et microscopique n'ont pas révélé d'anomalie. Ainsi, les auteurs considèrent que les effets neurotoxiques du disulfure de carbone sont transitoires.

Les auteurs ont estimé une CL₅₀ 1 heure supérieure à 24,2 mg/L (7 768 ppm) et une CL₅₀ 4 heures de 12,1 mg/L (3 884 ppm).

- **Pothmann (2010)** - Cotation 1 (Etude BPL respectant les protocoles standardisés (OCDE, TG 436)).
- ✓ **Espèce étudiée :** Rat RccHanTM : WIST(SPF)
- ✓ **Conditions expérimentales :**

Les animaux sont exposés en nose-only à des vapeurs. L'atmosphère d'exposition est générée par un nébuliseur connecté à une pompe délivrant une quantité déterminée de substance. Les concentrations sont analysées par chromatographie gazeuse. Les signes cliniques et la mortalité sont enregistrés.

- ✓ **Concentrations d'exposition :** 10,35 mg/L.
- ✓ **Temps d'exposition :** 240 minutes
- ✓ **Temps d'observation :** 14 jours
- ✓ **Sexe et nombre d'animaux par lot :** 5 mâles et 5 femelles

✓ **Groupe témoin** : non

✓ **Résultats** :

5 animaux sont morts pendant les 24 premières heures suivant l'exposition (3 mâles et 2 femelles). Les 5 autres animaux ont survécu jusqu'à la fin de la période d'observation. De la tachypnée a été observée chez tous les animaux durant l'exposition et persiste jusqu'à deux jours après exposition. Au-delà de 2 jours post-exposition, les animaux sont prostrés ou montrent une baisse d'activité. Un effet transitoire est observé sur le poids corporel. Aucune modification macroscopique n'a été détectée lors des autopsies. Les auteurs concluent d'après les résultats que la CL₅₀ chez le rat pour 4 heures d'exposition est de 10,35 mg/L (soit 3322 ppm).

• **Hiddemen (1966) - Cotation 2** (Etude standardisée sans documentation détaillée)

✓ **Espèce étudiée** : Rat CD

✓ **Conditions expérimentales** :

Les concentrations de disulfure sont générées dans une chambre de 16 litres (à partir d'une solution chauffée à 60°C. Les vapeurs sont mélangées à de l'air avant d'être injectées dans la chambre d'exposition. Les concentrations sont analysées par chromatographie gazeuse toutes les heures. Cependant, du fait de difficultés techniques, les mesures analytiques ne sont pas réalisées pour la concentration nominale de 3 000 ppm.

✓ **Concentrations d'exposition** : 3 000 et 3 500 ppm (variation nominale 8,8%).

✓ **Temps d'exposition** : 240 minutes

✓ **Temps d'observation** : 14 jours

✓ **Sexe et nombre d'animaux par lot** : mâle, 6 par lot.

✓ **Groupe témoin** : non

✓ **Résultats** :

Pour 3 000 ppm, aucune mortalité n'est observée. Les rats, durant l'exposition et deux heures après, montrent une tachypnée, une ptôse palpébrale, des incoordinations, un écoulement rouge des glandes lacrymales (chromodacryorrhée) et des halètements. Vingt-quatre heures post-exposition, les rats ont présenté une dyspnée, ils sont facilement excitables, et les auteurs ont observé une perte de poids. Les rats ont tous été sacrifiés 14 jours après l'exposition.

Pour 3 500 ppm, les rats meurent tous durant l'exposition ou deux heures après. Avant la mort, ils présentent les mêmes signes cliniques que les rats exposés à 3 000 ppm ainsi que des troubles comportementaux (errance et prostration).

Une autopsie de deux rats exposés à 3 500 ppm a été réalisée. Il est observé un épanchement pleural, un œdème pulmonaire, des poumons rouges sombres et une hyperémie pulmonaire. D'autres changements au niveau d'autres organes ont été observés mais non rapportés.

- **Kuljak et al. (1974) – cotation 3** (absence des données de mortalité détaillées et des niveaux de concentration)

Cette étude montre les effets du disulfure de carbone chez des souris (30 par lot, souche et sexe non précisés) recevant une injection intrapéritonéale soit de pénicilline, soit de glutathion, soit de nicotinate, soit de xanthinole, soit de dichloro-isocyanurate de sodium (NaDCC). Seule l'expérimentation avec du glutathion a été réalisée en exposition aiguë (30 minutes).

Les concentrations de CS₂ sont mesurées lors des expérimentations par le dosage des xanthogéniques.

Une CL₅₀ pour la souris de 4 500 ppm pour 30 minutes d'exposition est reportée. Il s'agit d'une valeur moyenne déterminée graphiquement. A cette concentration, 17 souris sur 30 sont mortes.

- **Gibson et Roberts (1972) - Cotation 3** (document insuffisamment détaillé pour l'évaluation)

Gibson et Roberts (1972) rapportent une CL₅₀ pour la souris Swiss-Webster de 220 ppm pour une heure d'exposition. Les souris ont été exposées à 54, 110, 230 et 550 ppm. Il n'y a aucun détail sur les données de mortalité et les concentrations de CS₂ ne sont pas mesurées.

Des rats Sprague-Dawley sont également exposés mais aucune information sur la létalité n'est rapportée.

- **Izmerov et al. (1976) - Cotation 4** (résumé)

Izmerov et al. rapportent une CL₅₀ pour le rat et la souris, respectivement, de 8 025 ppm et de 3 200 ppm pour deux heures d'exposition.

- **Lehmann (1894) – cotation 4** (Cette étude n'est disponible qu'en allemand, seul son résumé est disponible en anglais, étude très ancienne)

Les informations sur la génération d'atmosphère sont indiquées au chapitre 4.2 - Données expérimentales chez les Volontaires Sains.

Deux cobayes sont exposés à des concentrations de disulfure de carbone. L'un à 7 400 ppm (≥ 23 mg.L⁻¹) pendant 30 minutes, l'autre à 17 300 ppm (≥ 54 mg.L⁻¹) pendant 15 minutes. Les deux meurent et le cobaye exposé à 17 300 ppm a présenté une paralysie avant de mourir.

5.1.2 CHEZ LE LAPIN

- **Flury et Zernick (1931) – Cotation 4** (cet article n'est disponible qu'en allemand, seul son résumé est disponible en anglais)

Un lapin est exposé à 3 220 ppm pendant 6 heures 15 minutes (375 minutes). Au bout de 2 heures 30 minutes d'exposition, il se couche sur le côté et à la fin de l'exposition, il présente un état de coma. Il meurt 7 jours plus tard.

5.1.3 CHEZ LE CHIEN OU LE CHAT

- **Flury et Zernick (1931) – Cotation 4** (cet article n'est disponible qu'en allemand, seul son résumé est disponible en anglais)

Deux chats sont exposés à 6 450 ppm ou 3 220 ppm pendant, respectivement, 135 et 255 minutes.

Le premier chat présente des troubles locomoteurs (se couche sur le côté et a des convulsions) au bout de 40 minutes et, plus tard, un état de narcose. Il meurt au bout d'une journée.

Le deuxième présente des troubles locomoteurs (se couche sur le côté et a des convulsions) au bout de 105 minutes et, au bout de 240 minutes, un état de narcose. Il meurt au bout d'une journée.

- **Lehmann (1894) – cotation 4** (Cette étude n'est disponible qu'en allemand, seul son résumé est disponible en anglais, étude très ancienne)

Les informations sur la génération d'atmosphère sont indiquées au chapitre 4.2 - Données expérimentales chez les Volontaires Sains.

Un chat est exposé à 7 400 ppm ($\geq 23 \text{ mg.L}^{-1}$) jusqu'à sa mort qui intervient au bout de 3 heures 8 minutes.

5.1.4 CHEZ LES PRIMATES NON HUMAINS

Il n'existe pas de donnée de toxicité aiguë létale publiée dans les bases de données bibliographiques et/ou toxicologiques (OMS, IARC, US EPA, etc.).

5.2 ETUDE DES EFFETS NON LETAUX

5.2.1 CHEZ LES RONGEURS : RAT, SOURIS ET COBAYES

- **Du Pont (1981) - Cotation 2** (Etude standardisée sans documentation détaillée)
 - ✓ **Espèce étudiée** : Rat Crl-CD
 - ✓ **Conditions expérimentales** :

Les expositions sont effectuées par un système oronasal. Le disulfure de carbone est fourni sous forme de gaz pressurisé (1% dans de l'azote). Pour les concentrations inférieures à 10 000 ppm, les atmosphères sont réalisées par dilution avec de l'air et de l'oxygène. Le flux approximatif est de 10 L/min. Pour les concentrations supérieures à 10000 ppm, les vapeurs sont générées par bullage d'azote dans une solution de disulfure de carbone. Ces dernières sont ensuite mélangées à de l'air et à de l'oxygène.

Des prélèvements d'atmosphère sont réalisés toutes les 2-3 minutes et analysés par chromatographie gazeuse.

- ✓ **Concentrations d'exposition** : 1 660, 8 760, 35 100, 81 100 ppm
- ✓ **Temps d'exposition** : 10 minutes.

- ✓ **Temps d'observation** : 14 jours.
 - ✓ **Sexe et nombre d'animaux par lot** : 4 mâles
 - ✓ **Groupe témoin** : non
 - ✓ **Résultats** : Les seuls effets toxiques observés sont :
 - des yeux rouges sombres chez les rats exposés à 1 660 ppm pendant 24 heures à 6 jours après l'exposition (symptômes non observés aux doses supérieures).
 - une légère perte de poids 24 heures après l'exposition pour tous les lots.
 - Une dépression respiratoire à 8 760 et 35 100 ppm (mais pas à 81 100 ppm).
- **Kivisto et al. (1995) – Cotation 2** (Etude bien documentée et en accord avec les principes scientifiques, acceptable pour l'évaluation)
 - ✓ **Espèce étudiée** : Rat Wistar.
 - ✓ **Conditions expérimentales** :
 Les rats sont exposés aux concentrations de CS₂ dans une chambre à flux dynamique.
 Les concentrations sont analysées en continu par spectrophotométrie infra-rouge.
 Sept lots sont prétraités ou non par des enzymes inductrices.
 - ✓ **Concentrations d'exposition** : 50 et 500 ppm (7 jours entre les deux expositions)
 - ✓ **Temps d'exposition** : 6 heures.
 - ✓ **Temps d'observation** : -
 - ✓ **Sexe et nombre d'animaux par lot** : male – 2 par lot.
 - ✓ **Groupe témoin** :
 - ✓ **Résultats** :
 Ces expositions n'induisent pas de variations des métabolites.
 A 500 ppm une baisse de l'activité physique est observée.
 - **Hiddemen (1966) - Cotation 2** (Etude standardisée sans documentation détaillée)
Voir section 5.1.1 pour les détails de l'expérimentation.
 A 3 000 ppm, aucune mortalité n'est observée chez les 6 rats exposés pendant 240 minutes. Les rats, durant l'exposition et deux heures après, montrent une tachypnée, une ptose palpébrale, de l'incoordination, un écoulement rouge des glandes lacrymales (chromodacryorrhée) et des halètements.

- **Frantik et al. (1994) - Cotation 3** (absence des concentrations d'exposition)

- ✓ **Espèce étudiée** : Rat Wistar et Souris H.

- ✓ **Conditions expérimentales** :

Cette étude rapporte les effets sur le SNC de 48 solvants. Les effets sont estimés à partir de l'inhibition ou du maintien de la propagation de l'activité électrique cérébrale induisant ou non une décharge épileptique.

Les animaux sont exposés au CS₂ dans une chambre de 80 litres à flux dynamique. Pour chaque expérimentation, il y a soit un rat, soit deux souris dans la chambre.

Les concentrations sont mesurées par chromatographie et une courbe dose-réponse est réalisée afin de déterminer des concentrations iso-effectives de divers solvants dont le disulfure de carbone.

Les impulsions électriques sont appliquées par des électrodes au niveau des oreilles et une minute après la fin de l'exposition. La durée de l'extension tonique des membres postérieurs chez le rat et la vitesse de réaction de l'extension chez la souris sont mesurées six fois (il s'agit de mesures sensibles et reproductibles). La valeur moyenne est utilisée pour déterminer une régression linéaire.

- ✓ **Concentrations d'exposition** : trois concentrations ont été choisies suite à une étude préliminaire. Ces concentrations correspondent à une réponse se trouvant dans l'intervalle 25 - 75 % de l'effet maximum.

- ✓ **Temps d'exposition** : 4 heures (rat) et 2 heures (souris)

- ✓ **Temps d'observation** : -

- ✓ **Sexe et nombre d'animaux par lot** : mâle (rat) – 4 par lot et femelle (souris) – 2 par lot.

- ✓ **Groupe témoin** : oui.

- ✓ **Résultats** :

Pour le rat, la concentration induisant un effet équivalent à 37% de l'effet maximum est estimée à 1 370 ppm (IC 90% = 170 ppm). La pente de la droite de régression est de 0,029 %.ppm⁻¹. La concentration la plus basse induisant un effet sur le SNC (effet équivalent à 10%) est estimée à 440 ppm.

Pour la souris, la concentration induisant un effet équivalent à 30% de l'effet maximum est estimée à 2 600 ppm (IC 90% = 860 ppm). La pente de la droite de régression est de 0,008 %.ppm⁻¹. La concentration la plus basse induisant un effet sur le SNC (effet équivalent à 10%) est estimée à 100 ppm.

- **Glowa et Dews (1987) - Cotation 3** (expositions cumulatives)

- ✓ **Espèce étudiée** : Souris blanche CD-1

- ✓ **Conditions expérimentales** :

La chambre d'exposition est une chambre de 25 litres.

L'atmosphère est générée à partir de la solution qui est évaporée via une surface chauffante et diffusée via un ventilateur. Les concentrations d'exposition sont mesurées et leur obtention est réalisée en escalier par période de 30 minutes.

Après un stimulus discriminatif (réalisé à l'aide de trois diodes électroluminescentes), la souris intercepte un rayon lumineux pour accéder à du lait. Le temps de rupture de faisceaux est chronométré avec un temps maximum fixé à 60 secondes.

- ✓ **Concentrations d'exposition** : 100, 600, 2 000 et 3 700 ppm
- ✓ **Temps d'exposition** : périodes de 30 minutes cumulatives.
- ✓ **Temps d'observation** : 4 heures
- ✓ **Sexe et nombre d'animaux par lot** : mâle, 12.
- ✓ **Groupe témoin** : oui
- ✓ **Résultats** :

Aux concentrations de 100 et 600 ppm une légère baisse du temps de réponse est observée, la concentration de 2 000 ppm entraîne une baisse pour certaines souris et celle de 3 700 ppm engendre une absence de réponse.

Le temps de récupération est négligeable après 30 minutes et est augmenté de 50% au terme de 4 heures.

- **Liang et al. (1983) - Cotation 3** (expositions cumulatives)

- ✓ **Espèce étudiée** : Souris blanche CD-1
- ✓ **Conditions expérimentales** :

La chambre d'exposition est une chambre de 25 litres.

L'atmosphère est générée à partir d'une solution qui est évaporée via une surface chauffante et diffusée via un ventilateur. Les concentrations d'exposition sont estimées par calcul et leur obtention est réalisée en escalier par période de 30 minutes.

Deux expérimentations prenant en compte le comportement sont réalisées. Dans la première, après un stimulus discriminatif (réalisé à l'aide de trois diodes électroluminescentes), la souris coupe un rayon lumineux pour accéder à du lait. Dans la deuxième, après un stimulus discriminatif (réalisé à l'aide de lumière blanche), la souris doit réaliser un parcours circulaire dans lequel trois cellules photoélectriques et une coupe de lait sont installées à équidistance. Le temps de rupture de faisceaux est chronométré avec un temps maximum à 60 secondes.

Les souris sont entraînées plusieurs semaines afin que les temps de rupture de faisceaux soient constants.

- ✓ **Concentrations d'exposition** : 120, 580, 2 200 et 3 700 ppm.
- ✓ **Temps d'exposition** : périodes de 30 minutes cumulatives.
- ✓ **Temps d'observation** : retour à la normale après la concentration la plus élevée (6 heures).

- ✓ **Sexe et nombre d'animaux par lot** : mâle, 3 à 5 par lot.
- ✓ **Groupe témoin** : oui
- ✓ **Résultats** :

A noter que le disulfure de carbone a eu les mêmes effets pour les deux expérimentations alors qu'elles ne reposaient pas sur la même activité physique.

La concentration de 120 ppm ne montre pas d'effet, celle de 580 ppm montre une baisse du temps de réponse d'un facteur 0,55 vis à vis du contrôle pour certaines souris, 2 200 ppm montre une baisse du temps de réponse pour toutes les souris et 3 700 ppm une absence de la réponse.

Le temps de récupération, à la fin des expositions cumulatives, est lent : au bout de 4 heures le temps de réponse est réduit d'un facteur 0,5 vis à vis des contrôles et la récupération est complète au bout de 6 heures.

- **Tarkowski et al. (1980) - Cotation 3** (insuffisant pour l'évaluation).

- ✓ **Espèce étudiée** : Rat Wistar
- ✓ **Conditions expérimentales** :

Cette étude rapporte les effets du disulfure de carbone sur les phosphates à hautes énergies et sur la structure des mitochondries au niveau cérébral.

Les animaux sont exposés au CS₂ dans une chambre de 1 m³ à flux dynamique. Les concentrations sont mesurées par colorimétrie.

Les concentrations cérébrales d'ATP (adénosine triphosphate), d'ADP (adénosine diphosphate) et d'AMP (adénosine-5-monophosphate) sont mesurées par spectrophotométrie et les concentrations cérébrales de phospho-créatinine (PC) par colorimétrie.

Un examen histologique des mitochondries cérébrales est réalisé.

- ✓ **Concentrations d'exposition** : 2,42 mg.L⁻¹ (770 ppm).
- ✓ **Temps d'exposition** : 12 heures.
- ✓ **Temps d'observation** : les rats sont sacrifiés après l'exposition.
- ✓ **Sexe et nombre d'animaux par lot** : 7 femelles.
- ✓ **Groupe témoin** : oui.
- ✓ **Résultats** :

On observe des variations significatives au niveau des concentrations d'ATP (augmentation de 21%), d'ADP et d'AMP (diminution, respectivement, de 10 et 45%). Ces variations sont associées à des modifications morphologiques de mitochondries (probablement dues à des changements de perméabilité membranaire). Le cervelet semble être l'organe cible.

- **Freundt et al. (1976) - Cotation 3** (insuffisant pour l'évaluation, lectures graphiques)

- ✓ **Espèce étudiée** : Rat Wistar.

- ✓ **Conditions expérimentales** :

Les rats sont exposés aux concentrations de CS₂ dans une chambre à flux dynamique.

Les rats exposés au disulfure de carbone reçoivent une injection intrapéritonéale d'éthanol.

- ✓ **Concentrations d'exposition** : 20 et 400 ppm.

- ✓ **Temps d'exposition** : huit heures

- ✓ **Temps d'observation** : 24 heures.

- ✓ **Sexe et nombre d'animaux par lot** : femelle.

- ✓ **Groupe témoin** : oui

- ✓ **Résultats** :

La concentration sanguine d'acétaldéhyde augmente significativement (30 à 50% selon les concentrations d'exposition) lors d'une exposition conjointe à l'éthanol.

Cette augmentation peut être due à l'inhibition des aldéhydes déshydrogénases par le disulfure de carbone.

- **Savolainen et Jarvisalo (1976) – cotation 3** (document insuffisant pour l'évaluation)

Dans cette étude, 12 femelles rats Sprague-Dawley sont exposées à 1 500 ppm ou 0 ppm pendant 2 heures (12 par lot). En parallèle, deux lots ont été traités avec du gardénal par ingestion (avec de l'eau).

Juste après l'exposition, les animaux sont en état de somnolence (effet réversible). Aucune létalité n'est à signaler.

Les rats sont sacrifiés par lot de 4, une, quatre et quarante-six heures après la fin de l'exposition. On observe, chez les rats non pré-traités, des légères augmentations de l'activité des endopeptidases associées à des modifications de recapture/relargage et de teneur en ARN, une et quatre heures après l'exposition. Les autres mesures cérébrales étudiées ne présentent que des changements mineurs.

L'étude ne rapporte pas les conditions d'exposition des rats, ni le traitement statistique des données.

- **Freundt et Kürzinger (1975) - Cotation 3**

- ✓ **Espèce étudiée** : Rat Wistar.

- ✓ **Conditions expérimentales** :

Les rats sont exposés aux concentrations de CS₂ dans une chambre à flux dynamique.

Les rats exposés reçoivent une injection intrapéritonéale de réserpine comme adrénolytique (s'oppose à la stimulation des nerfs sympathiques).

- ✓ **Concentrations d'exposition** : 20, 100, 200 et 400 ppm.
- ✓ **Temps d'exposition** : 8 heures
- ✓ **Temps d'observation** : 24 heures.
- ✓ **Sexe et nombre d'animaux par lot** : femelle – 15 à 20 par lot.
- ✓ **Groupe témoin** : oui
- ✓ **Résultats** :

A 400 ppm, les mesures des activités enzymatiques et de la clairance hépatique ne montrent pas de dommages hépatocellulaires.

A toutes les concentrations, il est observé une raréfaction du glycogène hépatique (effet réversible) associée à une augmentation des niveaux des lactates, des phosphates inorganiques, de la consommation en oxygène et de la fréquence respiratoire et à une baisse de la température et des concentrations du potassium et du calcium dans le sérum.

Freundt et Kürzinger supposent que ces changements sont liés à une baisse de l'approvisionnement énergétique des cellules hépatiques.

A 100 et 400 ppm, il est observé une réduction du poids corporel, de la prise de nourriture et d'eau, et des excréctions fécales, tandis qu'à 20 ppm, il est observé une légère augmentation de ces paramètres.

- **Freundt et al. (1974) - Cotation 4** (Référence originale non disponible)

- ✓ **Espèce étudiée** : Rat Wistar.
- ✓ **Conditions expérimentales** : Les rats sont exposés aux concentrations de CS₂ dans une chambre à flux dynamique.
- ✓ **Concentrations d'exposition** : 20, 100, 200 et 400 ppm.
- ✓ **Temps d'exposition** : huit heures
- ✓ **Temps d'observation** : -
- ✓ **Sexe et nombre d'animaux par lot** : femelle.
- ✓ **Groupe témoin** : -
- ✓ **Résultats** :

A 20 ppm, il est observé une augmentation significative des lipides totaux de la fraction microsomale de foie (cette augmentation augmente avec les doses) et une augmentation légère des protéines de la fraction microsomale de foie.

Une augmentation des niveaux de cholestérol et des acides gras libres est observée à partir de 100 ppm.

Les cytochromes c-réductases et P-450 ne sont pas affectées.

L'ensemble de ces observations semble indiquer une action par les métabolites au niveau du foie.

- **Magos et al. (1973) – Cotation 3 (document insuffisant pour l'évaluation)**

Magos *et al.* estiment les demi-vies du disulfure de carbone (corps entier, sang et foie) suite à une exposition de $2\ 000\ \text{mg.m}^{-3}$ (640 ppm) pendant une heure et les concentrations cérébrales de la noradrénaline et de la dopamine pour une exposition de $2\ 000\ \text{mg.m}^{-3}$ (640 ppm) pendant 4 heures par jour pendant deux jours lors d'une expérience sur des rats blancs mâles.

Après une heure d'exposition, les différentes cinétiques d'élimination du disulfure de carbone (concentrations au niveau du foie et du sang) décroissent plus rapidement lors des 20 premières minutes que celles dans l'air exhalé ; 90% du CS_2 exhalé lors de la période d'observation l'est lors des deux premières heures.

Après une exposition répétée, il est observé, 20 heures après l'exposition, que la concentration cérébrale de noradrénaline décroît.

Ces observations ont permis de conclure que les effets observés 20 heures après l'exposition sont dus soit au temps de réversibilité des effets, soit à la présence de métabolites (ces derniers étant responsables des effets chroniques)

- **Gibson et Roberts (1972) - Cotation 3 (concentrations non mesurées)**

- ✓ **Espèce étudiée :** Souris Swiss-Webster et rat Sprague-Dawley

- ✓ **Conditions expérimentales :**

Les effets hépato-toxiques du CS₂ sont étudiés chez des souris, des rats et dans des foies isolés de rats perfusés (via l'épreuve à la bromesulfonephtaléine (BSP) et les mesures des transaminases glutamique-pyruvique (SGPT) et des phosphatases alcalines).

Les souris et les rats sont exposés par voie orale, intraveineuse et par inhalation.

Les différentes concentrations de CS₂ sont établies à partir d'une seringue à injection dans une chambre de 4 litres en air comprimé et en faisant varier le taux d'infusion (débit d'air 1 L.min⁻¹).

Les concentrations en CS₂ ne sont pas mesurées dans la chambre.

- ✓ **Concentrations d'exposition :** 54, 110, 230 et 550 ppm (pour l'inhalation).

- ✓ **Temps d'exposition :** une heure

- ✓ **Temps d'observation :** 24 heures (BSP) et 5 jours (SGPT et phosphatase alcaline).

- ✓ **Sexe et nombre d'animaux par lot :** 4 souris mâle et 2 rats male par lot.

- ✓ **Groupe témoin :** oui

- ✓ **Résultats :**

L'exposition au disulfure de carbone modifie l'élimination de la BSP.

Les mesures des SGPT et des phosphatases alcalines du sérum sanguin ne montrent pas de dommages hépatocellulaires.

- **Flury et Zernick (1931) – cotation 4** (cet article est en allemand, seul son résumé est disponible en anglais)

Des souris sont exposées à 11 000 ppm pendant 20 minutes. Elles présentent un état de narcose qui disparaît à la fin de l'exposition.

5.2.2 CHEZ LE LAPIN

- **Lehmann (1894) – cotation 4** (cette étude est allemand, seul son résumé est disponible en anglais)

Des lapins sont exposés à différentes concentrations de disulfure de carbone pour différents temps d'exposition.

Les informations sur la génération d'atmosphère sont indiquées au chapitre 4.2 - Données expérimentales chez les Volontaires Sains.

Les différents signes cliniques observés, pour les couples concentration-temps, sont :

- Pour 2 990 ppm – 2 heures 15 minutes (un lapin) : effets sur le système nerveux central (troubles locomoteurs, perte de l'équilibre, paralysie et nystagmus). Ces effets sont réversibles à la fin de l'exposition.

- Pour 1 380 à 1 510 ppm – 3 heures (deux lapins) : troubles respiratoires et agitation.
 - Pour 3 340 ppm pour 3 heures (un lapin) : effets sur le système nerveux central (troubles locomoteurs, perte de l'équilibre et des réflexes). Ces effets sont réversibles à la fin de l'exposition.
 - Pour 2 440 ppm – 3 heures 30 minutes (un lapin) : effets sur le système nerveux central (troubles locomoteurs, perte de l'équilibre, paralysie et convulsion). Ces signes sont réversibles une heure après la fin de l'exposition.
 - Pour 385 à 430 ppm – 8 heures (trois lapins) : diminution de la fréquence respiratoire.
 - Pour 850 ppm – 9 heures (un lapin) : pas d'effets observés.
 - Pour 64 ppm – 10 heures (un lapin) : pas d'effets observés.
- **Flury et Zernick (1931) – cotation 4** (cet article est en allemand, seul son résumé est disponible en anglais)

Un lapin est exposé à 6 450 ppm pendant 135 minutes. Il présente, au bout de 50 minutes, des troubles locomoteurs (couché sur le côté, convulsions) et un état de narcose. Les effets sont réversibles à la fin de l'exposition.

5.2.3 CHEZ LE CHIEN OU LE CHAT

- **Lehmann (1894) – cotation 4** (Cette étude est en allemand, seul son résumé est disponible en anglais)

Des chats sont exposés à différentes concentrations de disulfure de carbone pour différents temps d'exposition.

Les informations sur la génération d'atmosphère sont indiquées au chapitre 4.2 - Données expérimentales chez les Volontaires Sains.

Les différents signes cliniques observés, pour les couples concentration-temps, sont :

- Pour 3 340 ppm – 2 heures 15 minutes (deux chats) : convulsions, salivation, vomissements, collapsus. Ces effets sont réversibles (cinétique lente), à la fin de l'exposition.
- Pour 2 990 ppm – 2 heures 30 minutes (un chat) : effets sur le SNC (troubles locomoteur et convulsion), vomissements, troubles respiratoires.
- Pour 2 440 ppm – 3 heures 20 minutes (un chat) : effets sur le SNC (troubles locomoteurs et convulsions), vomissements, troubles respiratoires, dyspnée et baisse de la fréquence respiratoire.
- Pour 1 510 ppm – 3 heures (un chat) : effets sur le SNC (troubles locomoteurs et convulsions) et augmentation de la fréquence respiratoire.
- Pour 850 ppm – 9 heures (deux chats) : effets sur le SNC (troubles locomoteurs et convulsions), vomissements, respiration faible. Ces effets sont réversibles à la fin de l'exposition.

- Pour 430 ppm – 8 heures (un chat) : effets sur le SNC (troubles locomoteurs, défécation...), respiration faible et troubles de la fréquence respiratoire.
- Pour 385 ppm – 8 heures (un chat) : respiration faible.
- Pour 64 ppm – 10 heures (un chat) : pas d'effets observés.

5.2.4 CHEZ LES PRIMATES NON HUMAINS

- **Weiss et al. (1979) - Cotation 3** (document insuffisant pour l'évaluation)

✓ **Espèce étudiée** : Singe-écureuil.

✓ **Conditions expérimentales** :

Cette étude évalue la toxicité sur le SNC via une stimulation neuromusculaire à l'aide d'électrochocs au niveau des pieds.

Les singes sont exposés dans un cockpit où ils sont bloqués au niveau de la taille.

Les concentrations sont générées via un tube barboteur et par compression d'air. Les vapeurs sont filtrées avant de diffuser dans la chambre d'exposition. Puis les concentrations sont mesurées en continu par spectrophotométrie infrarouge.

Un électrochoc est envoyé et augmente en intensité jusqu'à une réponse de la part de l'animal. Cette réponse se matérialise via l'action du singe sur une barre (un ordinateur relié à cette barre mesure la force exercée) provoquant la baisse de l'intensité du choc si la force exercée est supérieure à 300 g.

Cette réponse est à un niveau stable lors des essais sur un singe sans exposition.

✓ **Concentrations d'exposition** : 600 ppm (1,87 mg.l⁻¹).

✓ **Temps d'exposition** : 2 heures.

✓ **Temps d'observation** : -

✓ **Sexe et nombre d'animaux par lot** : 2 mâles.

✓ **Groupe témoin** : chaque singe est son propre contrôle.

✓ **Résultats** :

Pour le premier singe : pendant les 30 premières minutes, l'animal a toléré des niveaux plus élevés de chocs que dans des conditions de contrôle. Pendant les 30 dernières minutes, le seuil de choc déclenchant une réponse était plus important suggérant un effet narcotique.

Le même type de réponse a été observé chez le second singe mais avec un effet moins marqué.

6. ETUDE DES EFFETS REPROTOXIQUES

Le disulfure de carbone est classé comme une substance reprotoxique par l'Union Européenne (Repr Cat 2). Ainsi quelques données et études sont décrites ci-dessous afin de donner une perception de ce risque.

6.1 DONNEES DE REPROTOXICITE CHEZ L'HOMME

Au niveau chronique, plusieurs études épidémiologiques montrent, chez des femmes exposées à des concentrations de l'ordre de 2 à 20 ppm, des augmentations du taux d'avortement. Cependant ces études ne permettent pas d'associer le disulfure de carbone à cet effet (manque d'information sur l'exposition, exposition à de multiples produits chimiques...) et certaines études épidémiologiques ne montrent pas d'effets pour des mêmes niveaux de concentration.

6.2 DONNEES DE REPROTOXICITE CHEZ L'ANIMAL

Du fait des effets reprotoxiques du disulfure de carbone, quelques études sont décrites afin d'appréhender les niveaux de concentrations rencontrées pour ce type d'effet.

6.2.1 CHEZ LES RONGEURS : RAT, SOURIS ET COBAYES

- **Beauchamp et al (1983)** – (Données provenant d'ouvrages de références et de collecte de données)

Des rats et des souris gravides exposés à 640 ppm pendant 2 heures par jour du jour 1 au jour 15 ou 20 de gestation ont présenté une embryotoxicité, sans anomalies physiques. De même, il a été observé une légère embryotoxicité chez des rats exposés à 4,2 ppm pendant la gestation.

- **Saillenfait et al. (1989)**

- ✓ **Espèce étudiée** : Rat Sprague-Dawley.
- ✓ **Conditions expérimentales** :

Les femelles sont exposées à plusieurs concentrations de disulfure de carbone durant la période de gestation (J0 étant déterminé par la présence de sperme au niveau du vagin).

Les atmosphères sont générées dans des chambres d'exposition à flux dynamique et maintenues à une pression négative. Les concentrations sont mesurées périodiquement par spectrophotométrie.

Différents paramètres maternels et fœtaux sont notés et un traitement statistique des données est réalisé.

- ✓ **Concentrations d'exposition** : 100, 200, 400 et 800 ppm (variation nominale de 5%).
- ✓ **Temps d'exposition** : 6 heures par jour de J6 à J20
- ✓ **Temps d'observation** : les femelles sont sacrifiées à J21.

- ✓ **Sexe et nombre d'animaux par lot** : 20 à 23.
- ✓ **Groupe témoin** : oui.
- ✓ **Résultats** :

Aucune létalité n'est observée.

Pour 100 et 200 ppm, il est noté une absence de toxicité maternelle et fœtale.

Pour 400 et 800 ppm, il est observé une perte de poids maternel et fœtal, une augmentation, non significative, de l'incidence de pied rampin, et un retard de l'ossification du sternèbre à 800 ppm.

- **Nemec et al. (1993)** – (résumé)

Des rats femelles CD sont exposés à 0, 125, 250 et 500 ppm de disulfure de carbone, 6 heures par jour, durant la période de gestation (J6 à J19). La gestion est menée à son terme. A 125 et 250 ppm, il est observé une absence d'effets maternels, reprotoxiques et sur le développement. A 500 ppm, des effets toxiques maternels (perte de poids, baisse de la consommation...) et fœtotoxiques (diminution de la taille des portées...) sont observés.

- **Zenick et Tepe (1984)** – (résumé)

Des rats Long-Evens ont été exposés à du disulfure de carbone à 600 ppm (607 ppm en moyenne) pendant 6 heures par jour, 5 jours par semaine pendant 10 semaines. Après une semaine d'exposition, aucun effet n'a été observé sur la prise de poids et sur le comportement sexuel. La latence d'éjaculation est significativement réduite à la 4^{ème} semaine, le nombre de spermatozoïdes est réduit après 7 semaines et la latence d'accouplement est réduite après 10 semaines.

6.2.2 CHEZ LES LAPINS

- **Gerhart et al (1991)** - résumé

Des lapins blancs de Nouvelle Zélande ont été exposés à 0, 60, 100, 300, 600 et 1 200 ppm pendant 6 heures par jour de J6 à J18 de la période de gestation.

On observe à 1 200 ppm, des effets létaux maternels et embryotoxiques (résorptions, diminution des fœtus viables et malformations) et à 600 ppm des effets embryotoxiques (résorption et diminution des fœtus viables).

7. ANALYSE DES DONNEES DE TOXICITE

7.1 ANALYSE DES DONNEES DE MORTALITE

7.1.1 ANALYSE QUALITATIVE

Trois études répondent à des critères de qualité pertinents correspondant aux conditions d'exposition accidentelle (espèces, conditions expérimentales) et de résultats. Ces études sont celles de :

- Richardson (2015) – Cotation 1 – (Etude BPL respectant les protocoles standardisés)
- Pothmann (2010) – Cotation 1 (Etude BPL respectant les protocoles standardisés (OCDE, TG436))
- Hiddemen (1966) - Cotation 2 (Etude standardisée sans documentation détaillée).

Malgré la qualité de ces deux dernières études, il n'a pas été possible de réaliser une modélisation par analyse probit.

- pour l'étude Hiddemen, seules deux concentrations d'exposition (vapeurs) ont été testées, pour un seul temps d'exposition (240 minutes).
- pour l'étude de Pothmann (une seule concentration d'exposition (à des aérosols) et un seul temps d'exposition).

L'étude de Richardson (2015), au vu de la qualité du design expérimental (deux temps d'exposition et plusieurs concentrations d'exposition) et des données disponibles (signes cliniques, mortalité, examens macro- et microscopique) peut être retenue pour calculer des seuils de toxicité aiguë selon la méthodologie française. Il est néanmoins nécessaire de noter que la mortalité n'est survenue qu'à la dernière dose d'exposition et pour une durée d'exposition de 240 minutes. Ces résultats sont corroborés par l'étude de Hiddemen qui n'a pas observé de mortalité à 3000 ppm et une mortalité de 100% à 3500 ppm. Le choix des données de mortalité à utiliser pour la modélisation est décrit dans le paragraphe 7.1.2.

7.1.2 ANALYSE QUANTITATIVE

Cette analyse quantitative a été effectuée à partir de l'étude de Richardson (2015) retenue en § 7.1.1.

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 est donc la probabilité qu'un individu choisi au hasard et exposé à une concentration

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

C de substance pendant un temps τ présente une réponse (mortalité). L'hypothèse de ce modèle est que la tolérance d'un individu à une substance chimique est distribuée selon une loi Normale au sein de la population générale.

F est la fonction de 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 .

Une première modélisation a été initialement réalisée à partir des données de mortalité associées aux durées d'exposition de 60 (durée pour laquelle aucune mortalité n'a été observée) et 240 minutes. Cette simulation a conduit à une relation dose réponse de qualité médiocre avec une valeur de n inférieure à 1 (0,69). Il a ainsi été décidé de retenir uniquement les données de mortalité pour une exposition de 240 minutes.

Sachant qu'un seul temps d'exposition est disponible, le logiciel probit permet d'obtenir une estimation de la valeur des CL_{50} , CL_{05} et CL_{01} pour ce temps d'exposition. Les valeurs sont données en annexe.

L'analyse été effectuée à l'aide du modèle Probit standard couplée avec la loi de Haber en choisissant « n » = 1 pour l'extrapolation aux durées d'exposition plus importantes, et « n » = 3 pour l'extrapolation aux plus courtes durées d'exposition, comme cela est préconisé lorsqu'une seule durée d'exposition est disponible.

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)]. L'annexe 2 donne les résultats obtenus par le logiciel standard-probit.

Il est alors possible d'écrire :

$$CL_{1\%} = \exp (\mu - 2,33\sigma - m\log(\tau))$$

$$CL_{5\%} = \exp (\mu - 1,645\sigma - m\log(\tau))$$

$$CL_{50\%} = \exp (\mu - m\log(\tau))$$

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

L'équation probit établie pour l'étude de Richardson (2015) à partir des données de mortalité associées à une durée d'exposition de 240 minutes est la suivante :

$$Y = 4,219(\text{concentration}) - 34,911$$

Y est une fonction de l'équation probit.

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

Malgré la convergence du probit, il faut noter que la dose réponse ne permet pas d'obtenir une qualité de résultat statistique optimale, mais qui reste néanmoins utilisable.

7.2 ANALYSE DES EFFETS NON LETAUX

7.2.1 SYNTHÈSE DES EFFETS NON LETAUX CHEZ L'HOMME

L'étude de Lehman (1894), du fait de son ancienneté, n'est pas reprise dans le tableau ci-dessous.

Concentration (ppm)	Temps (min)	Effets	Référence
10 et 20 (repos) 3 et 10 (activité)	50 * 4 (espacé de 10 mn)	Pas de signes d'intoxication observés chez les volontaires.	Rosier <i>et al.</i> (1987)
400 à 470 000	20	Perte de conscience. Troubles neurologiques (concentration et mémoire)	Kruse <i>et al.</i> (1982)
10	360	Inhibition du métabolisme de l'aminophénazone.	Mack <i>et al.</i> (1973)
30	30	Légers maux de tête.	Harashima et Masuda (1962)
17	60	Légers maux de tête.	Teisinger et Soucek (1949)

7.2.2 SYNTHÈSE DES EFFETS NON LÉTAUX CHEZ L'ANIMAL

Concentration (ppm)	Temps (min)	Effets	Espèce	Référence
Entre 1390 et 771	60	Diminution de l'activité, démarche instable et inhabituelle, pilo-érection, fourrure mouillée, rougeur au niveau de la tête et du dos, salivation, paupières en partie ou totalement closes, posture voûtée, respiration peu profonde, lente, laborieuse et irrégulière, baisse de température corporelle	Rat	Richardson (2015)
Entre 739 et 2951	240			
770	720	Modification morphologique des mitochondries. Effets sur les phosphates à haute énergie.	Rat	Tarkowski <i>et al.</i> (1981)
20	480	Raréfaction du glycogène hépatique (réversible).	Rat	Freundt et Kürzinger (1975)
100 et 400	480	Troubles des contrôles au niveau d'encéphalique		

8. REVUE DES RESULTATS

8.1 EXTRAPOLATION DES DONNÉES EXPÉRIMENTALES DE L'ANIMAL À L'HOMME

Toxicocinétique

Les données humaines et animales montrent que le disulfure de carbone est rapidement absorbé quelle que soit la voie d'exposition (inhalation, ingestion et cutanée). Par inhalation, 80% sont retenus durant les premières 15 minutes, ce pourcentage se réduit à 45% après 45 minutes et reste constant (Mc Kee *et al.*, 1943 ; Teisinger et Soucek, 1949 ; Harashima et Masuda, 1964).

Le disulfure de carbone absorbé, du fait de sa grande liposolubilité et de sa capacité de fixation aux acides aminés et aux protéines, présente une grande affinité pour les tissus. Il est retrouvé dans les muqueuses nasales, les tissus riches en lipides, le sang et les organes fortement irrigués.

Il se présente dans les différents organes sous deux formes :

- ✓ Libre où il disparaît rapidement des organes et atteint des valeurs basses 10 à 16 heures après la fin de l'exposition (1/2 vie sanguine : 55 minutes) (expérimentation animale).
- ✓ Lié de façon réversible aux acides aminés pour former des dithiocarbamates (1/2 vie sanguine : 43 heures).

Chez l'animal, 70 à 90% du CS₂ sont métabolisés, le reste est éliminé inchangé dans l'air expiré. Deux transformations métaboliques ont été proposées : la liaison spontanée avec les acides aminés ou les protéines et l'oxydation par le système des mono-oxygénases hépatiques.

Chez l'homme, le disulfure de carbone exhalé par les poumons sous forme inchangée représente 10 à 30% de la dose inhalée. Le métabolisme est analogue à celui de l'animal avec prédominance des réactions de conjugaison.

Chez l'animal et chez l'homme, trois métabolites urinaires communs ont été identifiés : la thiocarbamide, le 2-thiothiazolin-5-one et l'acide 2-thiazolidine-4-carboxylique (TTCA) (INRS, 1997).

Il n'existe pas d'études de toxicocinétique comparant l'animal et l'homme mais du fait des différentes études ci-dessus, il semble que les organes cibles soient identiques.

Toxico-dynamie

Bien que chez l'animal et chez l'homme, on observe des effets sur le SNC et le foie, on ne peut conclure sur le mode d'action du disulfure de carbone. En effet, ce mode n'est pas totalement élucidé, plusieurs voies sont proposées (INRS, 1997). :

- ✓ Les métabolites (dithiocarbamates essentiellement) sont des chélateurs, notamment du cuivre et du zinc. Les chélates perturberaient le métabolisme cellulaire, entraînant une oxydation des graisses, la mort cellulaire et des lésions tissulaires.
- ✓ La baisse du cuivre et du zinc dans les tissus induit, de plus, une inhibition de l'activité des enzymes pour lesquelles ils sont nécessaires ayant pour résultat une modification de la glycolyse, du métabolisme des acides aminées, de la respiration et de la phosphorylation oxydative des cellules cérébrales
- ✓ La perturbation du métabolisme des vitamines. Certaines études expérimentales montrent une déficience dans le métabolisme de la vitamine B6 et de l'acide nicotinique. Cette déficience entraînerait une inhibition des enzymes pour lesquelles ces substances jouent le rôle de coenzymes.
- ✓ Une réduction du métabolisme lipidique.
- ✓ Le soufre réactif libéré au cours de la désulfuration oxydative pourrait se lier aux composants cellulaires du foie et induire des modifications toxiques dans le foie. Ceci pourrait expliquer la dégénérescence hydropique centrolobulaire et la carence en cytochrome P-450 induisant une inhibition du système mono-oxygénasique microsomique et ainsi la perturbation du métabolisme d'autres composés endogènes ou exogènes.

Le disulfure de carbone agit ainsi au niveau systémique. De plus, il semble que certains de ses métabolites soient responsables, au moins en partie, de la toxicité du disulfure de carbone.

Sur la base de ces éléments, il est nécessaire d'appliquer un facteur d'incertitude de 3 pour tenir compte des variabilités inter-espèce.

8.2 SEUILS D'EFFETS LÉTAUX CHEZ L'HOMME

L'étude retenue pour déterminer les seuils d'effets létaux est l'étude de Richardson (2015). Ainsi, les valeurs obtenues pour les CL_{1%}, CL_{5%} et CL_{50%} sont les suivantes :

Temps (min)	CL _{1%} (ppm)	CL _{5%} (ppm)	CL _{50%} (ppm)
1	14 012	16 485	24 359
10	6 504	7 652	11 306
20	5 162	6 073	8 974
30	4 509	5 305	7 839
60	3 579	4 211	6 222
120	2 841	3 342	4 938
240	2 255	2 653	3 920
480	1 127	1 326	1 960

Comme le disulfure de carbone agit au niveau systémique, un facteur d'incertitude de 3 est utilisé, pour tenir compte des incertitudes inter-espèces.

Ainsi, compte tenu des connaissances, les valeurs suivantes sont proposées pour la fixation des seuils des effets létaux en cas d'émission accidentelle de disulfure de carbone :

TEMPS (min)	SELS	
	mg/m ³	ppm
1	17 111	5 495
10	7 943	2 551
20	6 304	2 024
30	5 507	1 768
60	4 371	1 404
120	3 469	1 114
240	2 754	884
480	1 376	442

TEMPS (min)	SPEL	
	mg/m ³	ppm
1	14 544	4 671
10	6 751	2 168
20	5 358	1 721
30	4 680	1 503
60	3 715	1 193
120	2 949	947
240	2 341	752
480	1 170	376

8.3 SEUILS DES EFFETS IRREVERSIBLES

La détermination des seuils d'effets irréversibles (SEI) n'a pas été possible à la vue des études et des données disponibles. En effet, aucun effet irréversible n'a pu être observé chez les animaux exposés.

Compte-tenu d'effets reprotoxiques possibles, et des effets irréversibles très proches des effets réversibles, le GT expert a proposé d'utiliser la méthodologie calculatoire pour calculer des effets irréversibles. Cette méthode permet le calcul de seuil d'effets irréversibles en appliquant un facteur 9 (considérant un effet systémique pour le disulfure de carbone) au tiers de la CL_{1%}.

Ainsi, le groupe d'experts toxicologues propose ces seuils d'effets irréversibles (S.E.I.) pour le disulfure de carbone.

TEMPS (min)	SEI	
	mg/m ³	ppm
1	1616	519
10	750	241
20	595	191
30	520	167
60	413	133
120	328	105
240	260	84
480	130	42

8.4 SEUILS DES EFFETS REVERSIBLES

Les seuils d'effets réversibles ont pu être calculés à partir de l'étude de Harashima *et al* (1962). L'exposition à des concentrations comprises entre 30 et 52 ppm pour des expositions de 30 à 120 minutes a provoqué des maux têtes chez les volontaires sains

exposés (pour la moitié d'entre eux). Le point de départ (POD) utilisé est donc 30 ppm pour 30 minutes d'exposition. Comme cela a par ailleurs été montré, il existe une variabilité intra-espèce (mécanisme systémique) qui implique l'utilisation d'un facteur d'incertitude de 3.

La loi de Haber a permis l'extrapolation aux autres temps d'exposition. Cependant, des études ont pu montrer l'absence d'effets toxique pour des expositions de 10 minutes au repos à 10 à 20 ppm et 50 minutes à 3 à 10 ppm en période d'exercice physique. Les valeurs les plus basses ont ainsi été plafonnées à 3 ppm.

TEMPS (min)	SER	
	mg/m ³	ppm
1	97	31
10	45	14
20	36	11
30	31	10
60	16	5
120	9	3
240	9	3
480	9	3

8.5 SEUIL DE PERCEPTION

Le seuil olfactif proposé se base sur les études d'Amoore JE. et Hautala E. (1983) ; Arthur D. Little Inc (1965) et Leonardos *et al.* (1969) et est de 0,1 ppm (0,32 mg/m³).

9. CONCLUSION

◆ Seuils d'effets létaux

TEMPS (min)	SELS	
	mg/m ³	ppm
1*	17 111	5 495
10	7 943	2 551
20	6 304	2 024
30	5 507	1 768
60	4 371	1 404
120	3 469	1 114
240	2 754	884
480	1 376	442

TEMPS (min)	SPEL	
	mg/m ³	ppm
1*	14 544	4 671
10	6 751	2 168
20	5 358	1 721
30	4 680	1 503
60	3 715	1 193
120	2 949	947
240	2 341	752
480	1 170	376

◆ **Seuils d'effets irréversibles**

TEMPS (min)	SEI	
	mg/m ³	ppm
1*	1616	519
10	750	241
20	595	191
30	520	167
60	413	133
120	328	105
240	260	84
480	130	42

◆ **Seuils d'effets réversibles**

TEMPS (min)	SER	
	mg/m ³	ppm
1*	97	31
10	45	14
20	36	11
30	31	10
60	16	5
120	9	3
240	9	3
480	9	3

◆ **Seuil de perception**

Le seuil olfactif proposé est de 0,1 ppm (0,32 mg/m³).

10. REFERENCES

- Amoore J.E. et 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. *Journal of applied toxicology*, vol 3, 6: 272-290.
- Arthu D. Little Inc, 1965. Research on chemical Odor. Part I. Odor thresholds for 53 commercial chemicals. Washington DC Manufacturing Chemists Association, p 1-26.
- Beauchamp R.O., Bus J.S., Popp J.A., Boreiko C.J. and Goldberg L., 1983. A critical review of the literature on carbon disulfide toxicity. *Crit Rev Toxicol*, 11, 3, 169-278.
- Bittersohl G., 1972. Schwefelkohlenstoff. In: Franz Koelsch Handbuch der Berufserkrankungen. Teil 1. 4 ed., pp. 270-274. Kersten, E. (ed.). VEB Gustav Fischer Verlag, Jena.
- Browning E., 1953. Toxicity of industrial solvents. New York, NY: Chemical Publishing Company, pp. 381-391
- Davidson, M. and M. Feinleib., 1972. Carbon disulfide poisoning: a review. *Am. Heart J.* 83: 100-114.
- Demus H., 1964. Über die Aufnahme, chemische Umsetzung und Ausscheidung des Schwefelkohlenstoffs durch den menschlichen Körper. *Int. Arch. Gewerbepath. Gewerbehyg.* 20: 507-536
- Du Pont., 1981. Upper respiratory tract irritation in rats. Haskell Laboratory Report No. 367-81. El Du Pont De Nemours and Company. Haskell Laboratory, Newark, De.
- Flury, F. et F. Zernik. 1931. Schwefelkohlenstoff. In: *Schädliche Gase*. Unveränderter Nachdruck 1969 ed., pp. 297-302. Julius Springer, Berlin.
- Frantik, E., M. Hornychova, et M. Horvath., 1994. Relative acute neurotoxicity of solvents: isoeffective air concentrations of 48 compounds evaluated in rats and mice. *Environ. Res.* 66: 173-185.
- Freundt K.J. et Kurzinger R., 1975. Energy potential and hepatic function in rats under acute exposure to carbon disulphide. *Int Arch Arbeitsmed*, 34, 269-282.
- Freundt K.J. et Lieberwirth H., 1974. Influence of inhaled carbon disulphide on acetaldehyde production and liver function in alcoholized man. *Archiv für pharmakol*, 282.
- Freundt K.J., Lieberwirth K., Netz H. and Pohlmann E., 1976. Blood acetaldehyde in alcoholized rats and humans during inhalation of carbon disulphide vapor. *Int Arch Occup Environ Health*, 37, 1, 35-46.
- Gerhart J.M., Denny K.H., Placke M.E. et Bisinger E.C., 1991. Developmental inhalation toxicity of carbon disulfide (CS₂) in rabbits. *Toxicologist*, 11, 1, 344.
- Gibson, J.D. et R.J. Roberts., 1972. Effect of carbon disulfide on liver function in vivo and in the isolated perfused liver. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 181: 176-182;
- Glowa, J.R. et P.B. Dews., 1987. Behavioral toxicology of volatile organic solvents. IV. Comparisons of the rate-decreasing effects of acetone, ethyl acetate, methyl ethyl ketone, toluene, and carbon disulfide on schedule-controlled behavior of mice. *J. Am. Coll. Toxicol.* 6: 461-469.
- Gordy, S.T. and M. Trumper. 1938. Carbon Disulfide Poisoning. *Journal of the American Medical Association* 110: 1543-1549;

Harashima, S. et Y. Masuda. 1962. Quantitative determination of absorption and elimination of carbon disulphide through different channels in the human body. *Int. Arch. Gewerbepath. Gewerbehyg.* 19: 263-269.

Hiddemen J., 1966. Acute inhalation toxicity - progress report. E.I. du Pont de Nemours et Cie - Haskell Laboratory for toxicology and industrial medicine. Newark, De. Haskell report n°161-66.

Institut National de Recherche et de Sécurité, 1997. Disulfure de carbone - Fiche toxicologique n°12.

Izmerov N.F., Sanotsky I.V. et Sidorov K.K., 1982. Toxicometric parameters of industrial toxic chemicals under single exposure. UNEP-IRPTC, centre for international projects. Moscow.

Kivisto H., Elovaara E., Riihimaki V. and Aitio A., 1995. Effect of cytochrome P450 isozyme induction and glutathione depletion on the metabolism of CS₂ to TTCA in rats. *Arch Toxicol*, 69, 3, 185-190.

Kruse A., Borch-Johnsen K. et Pedersen L.M., 1982. Cerebral damage following a single high exposure to carbon disulphide. *J Soc Occup Med*, 32, 1, 44-45.

Kuljak, S., Stern P., et Ratkovic D., 1974. Contribution of the action of CS₂ in the central nervous system. *Med. Lav.* 65: 193-201.

Lefaux R [1968]. Practical toxicology of plastics. Cleveland, OH: Chemical Rubber Company, p. 118.

Lehmann, K.B. 1894. Experimentelle Studien über den Einfluss technisch und hygienisch wichtiger Gase und Dämpfe auf den Organismus. Theil VII: Schwefelkohlenstoff und Chlorschwefel [Experimental studies on the effect of technically and hygienically important gases and vapours on the organism. Part VII: Carbon disulphide and sulphur chloride]. *Arch. Hyg.* 20: 26-79.

Leonardos G., Kendall D. et Barnard N., 1969. Odor threshold determinations of 53 odorant chemicals. *J of Air Poll Control Asso*, 19, 2, 91-96

Lewis, Richard J. Sr., 2004. Sax's Dangerous Properties of Industrial Materials (11th Edition). John Wiley & Sons. Volumes 2, p704.

Liang, Y., J.R. Glowa, et P.B. Dews., 1983. Behavioral toxicology of volatile organic solvents. III. Acute and subacute effects of carbon disulfide exposure on the behavior of mice. *J. Am. Coll. Toxicol.* 2: 379-389.

Magos L., Green A. et Jarvis J.A., 1974. Half-life of CS₂ in rats in relation to its effect on brain catecholamin. *Int Arch Arbeitsmed*, 32, 4, 289-296.

Merck Index, 2006. An encyclopedia of chemicals, drugs and biologicals, 14^{ème} ed. Merck & Co., Inc, USA, p293-94.

Mack, T., K.J. Freundt, and D. Henschler. 1974. Inhibition of oxidative N-demethylation in man by low doses of inhaled carbon disulphide. *Biochem. Pharmacol.* 23: 607-614.

McKee, R.W., C. Kiper, J.H. Fountain, A.M. Riskin, et P. Drinker., 1943. A solvent vapor, carbon disulfide. Absorption, elimination, metabolism and mode of action. *JAMA* 122: 217-222.

- Nemec, M.D., J.F. Holson, D.J. Naas, M.H. Shour, et J.M. Gerhart., 1993. An assessment of reproduction in female rats exposed to carbon disulfide (CS₂) vapor. *Teratology* 47: 430.
- Pothmann, D (2010) . Carbon disulfide : 4-hour acute inhalation Toxicity Study in the Wistar Rat. Harlan Laboratories Ltd. Report N° C89846.*
- Richardson, J., 2015. CS₂: Acute (One and Four-Hour) Inhalation Study in Rats with Neurotoxicity Assessment. Huntington Life Sciences, PJA0002, August 2015.
- Rosier J., Veulemans H., Masschelein R., Vanhoorne M. et Van Peteghem C., 1987. Experimental human exposure to carbon disulfide. I. Respiratory uptake and elimination of carbon disulfide under rest and physical exercise. *Int. Arch. Occup. Environ. Health* 59: 233-242.
- Saillenfait A.M., Bonnet P. et de Ceaurriz J., 1989. Effects of inhalation exposure to carbon disulfide and its combination with hydrogen sulfide on embryonal and fetal development in rats. *Toxicol Lett*, 48, 1, 57-66.
- Savolainen H. et Järvisalo J., 1977. Effects of acute CS₂ intoxication on protein metabolism in rat brain. *Chem. Biol. Interact.* 17: 51-59.
- Spyker, D.A., Gallanosa A.G., et Suratt P.M., 1982. Health effects of acute carbon disulfide exposure. *J. Toxicol Clin. Toxicol* 19: 87-93.
- Tarkowski S., Kolakowski J., Gorny R. et Opacka J., 1980. The content of high-energy phosphates and ultrastructure of mitochondria in the brain of rats exposed to carbon disulphide. *Toxicol Lett*, 5, 3-4, 207-212.
- Teisinger, J. and B. Soucek., 1949. Absorption and elimination of carbon disulfide in man. *J. Ind. Hyg. Toxicol.* 31: 67-73.
- Tepe S.J. and Zenick H., 1984. The effects of carbon disulfide on the reproductive system of the male rat. *Toxicology*, 32, 2, 67-73.
- Weiss B., Wood R.W. et Macys D.A., 1979. Behavioral toxicology of carbon disulfide and toluene. *Environ Health Perspect*, 30, 39-45.

LISTE DES ANNEXES

Repère	Désignation	Nombre de pages
Annexe 1	Critères pour la cotation de Klimisch (1997)	1
Annexe 2	Sortie du logiciel	6

Annexe 1
Critères pour la cotation de Klimisch (1997)

Cotation	Catégorie de validité
1	Valide sans restriction
- 1a	- Etude BPL respectant les tests standardisés (OCDE, EC, EPA, FDA, etc.)
- 1b	- Comparable à des tests standardisés ("guidelines")
- 1c	- Protocole en accord avec méthode standardisée nationale (AFNOR, DIN, etc.)
- 1d	- Protocole en accord avec d'autres méthodes standardisées scientifiquement acceptées, et suffisamment détaillé.
2	Valide avec restriction
- 2a	- Etude standardisée sans documentation détaillée
- 2b	- Etude standardisée avec restrictions acceptables
- 2c	- Comparable à une étude standardisée avec restrictions acceptables
- 2d	- Protocole en accord avec les méthodes standardisées nationales, avec restrictions acceptables
- 2e	- Etude bien documentée et en accord avec les principes scientifiques, acceptable pour l'évaluation
- 2f	- Méthode de calcul acceptée
- 2g	- Données provenant d'ouvrages de références et de collecte de données
3	Non valide
- 3a	- Document insuffisant pour l'évaluation
- 3b	- Déficiences méthodologiques significatives
- 3c	- Protocole inconcevable
4	Non évaluable
- 4a	- Résumé
- 4b	- Littérature secondaire
- 4c	- Référence originale non disponible
- 4d	- Référence originale dans un autre langage que la langage international
- 4e	- Documentation insuffisante pour l'évaluation

Annexe 2 : Sortie du logiciel

Simulations output

Binary regression with the single tau standard probit model

1/ The data

Substance : Disulfure de carbone

Species : Rat

Study reference : Adisseo-2015

Number of groups : 4

Concentration	Time	N_obs	N_incid
739	240	5	0
1317	240	5	0
2951	240	5	0
4399	240	5	4

2/ Model parameter estimates and their confidence intervals

Model parameter estimates

	Estimate*	95% Confidence Interval
mu	8.274	[8.04,12.4]
sigma	0.237	[0.301,4.17]

* The estimate is obtained from maximum posterior vector.

Effective toxic dose is approximately :

$$4.219 \ln(C) - 34.911$$

3/ Reference concentrations and their 95% confidence intervals

Reference concentrations LC1% and their 95% confidence intervals

Time	estimate	95% Confidence Interval
240	2254.68	[2.97,2070]

Reference concentrations LC5% and their 95% confidence intervals

Time	estimate	95% Confidence Interval
240	2652.72	[37.7,2780]

Reference concentrations LC50% and their 95% confidence intervals

Time	estimate	95% Confidence Interval
240	3919.66	[3090,247000]

4. Probability of an adverse response of all the simulation

