



Seuils de Toxicité Aiguë Phosgène (COCl₂)

Rapport **final**

Ministère de l'Écologie et du Développement Durable

Ministère de la Santé, de la Famille et des
Personnes Handicapées

Sylvie TISSOT - Annick PICHARD

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

Septembre 2001

Seuils de Toxicité Aiguë

Phosgène (COCl₂)

Rapport Final

Ministère de l'Écologie et du Développement Durable

Ministère de la Santé, de la Famille et des Personnes Handicapées

Sylvie TISSOT - Annick PICHARD

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

Personnes ayant participé à l'étude

Sylvie TISSOT - Annick PICHARD – Chantal GILLET

| | Rédaction | Vérification | | Approbation |
|----------------|---------------------|---------------------|---------------------|----------------------------|
| NOM | Sylvie TISSOT | A. PICHARD | F. BOIS | M. NOMINE |
| Qualité | Docteur Vétérinaire | Responsable ETSC | Responsable TOXI | Conseiller Scientifique |
| Visa | | | | |

RESUME

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

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

Dans ce contexte, le ministère de l'Écologie 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.) et des “**seuils des effets irréversibles**” (S.E.I.) pour le phosgène.

Ceci est l'objet du présent rapport élaboré par l'Ineris et qui reflète les discussions au sein d'un groupe de consensus qui a défini les seuils suivants :

◆ Seuils d'effets létaux

| TEMPS (min) | CONCENTRATION | |
|-------------|-------------------|-----|
| | mg/m ³ | ppm |
| 1 | 607,5 | 150 |
| 10 | 40,5 | 10 |
| 20 | 16 | 4 |
| 30 | 8 | 2 |
| 60 | 4 | 1 |

◆ Seuils d'effets irréversibles

| TEMPS (min) | CONCENTRATION | |
|-------------|-------------------|-----|
| | mg/m ³ | ppm |
| 1 | 121,5 | 30 |
| 10 | 12 | 3 |
| 20 | 6 | 1,5 |
| 30 | 4 | 1 |
| 60 | 2 | 0,5 |

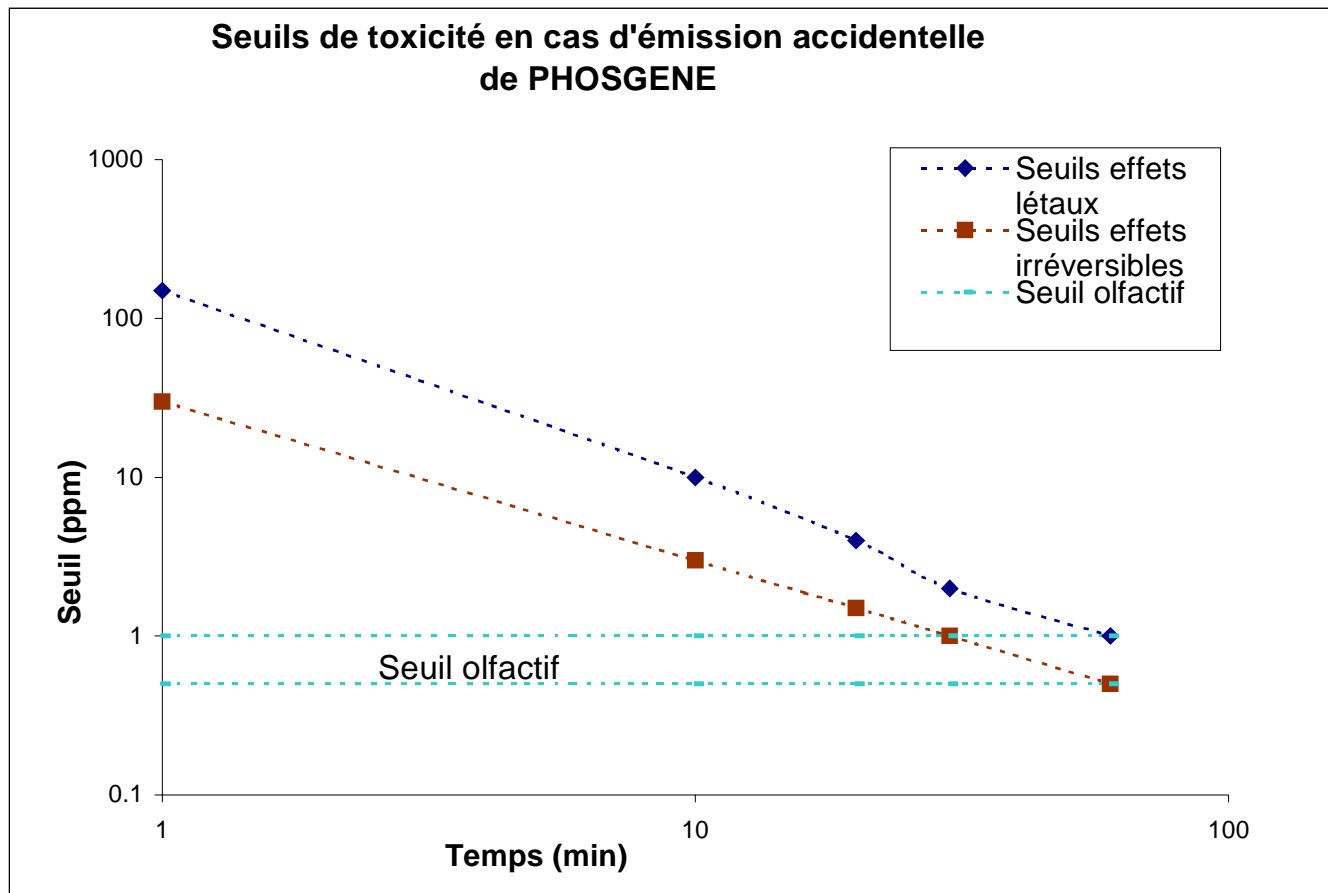


TABLE DES MATIERES

| | |
|---|-----------|
| 1. INTRODUCTION | 5 |
| 2. VALEURS OFFICIELLES EXISTANTES | 6 |
| 3. DONNÉES DE TOXICITÉ CHEZ L'HOMME | 8 |
| 3.1 Données épidémiocliniques | 8 |
| 3.1.1 Données de toxicologie générale | 8 |
| 3.1.2 Données épidémiologiques | 9 |
| 4. DONNÉES DE TOXICITE CHEZ L'ANIMAL | 11 |
| 4.1 Description des études expérimentales | 11 |
| 4.1.1 Etude des effets létaux | 11 |
| 4.1.1.1 Chez les Rongeurs : Cobaye, Rat, Souris | 11 |
| 4.1.1.2 Chez le Lapin | 16 |
| 4.1.1.3 Chez le Chien | 17 |
| 4.1.1.4 Chez le chat | 18 |
| 4.1.1.5 Chez les Primates non humains | 19 |
| 4.1.1.6 Chez les Ovins | 19 |
| 4.1.1.7 Synthèse des données de mortalité disponibles | 20 |
| 4.1.2 Etude des effets non létaux | 22 |
| 4.1.2.1 Chez les Rongeurs : Rat et Souris | 22 |
| 4.1.2.2 Chez le Lapin | 25 |
| 4.1.2.3 Chez le chien | 25 |
| 4.1.2.4 Chez le Chat | 26 |
| 4.1.2.5 Chez les Primates non humains | 27 |
| 4.2 Analyse des données de mortalité | 27 |
| 4.2.1 Etudes qualitatives | 27 |
| 4.2.2 Analyse quantitative | 27 |
| 4.3 Analyse des effets non létaux | 28 |
| 5. REVUE DES RESULTATS | 30 |
| 5.1 Extrapolation des données expérimentales de l'animal à l'homme | 30 |
| 5.2 Seuils des effets létaux chez l'homme | 30 |
| 5.3 Seuils des effets réversibles / irréversibles | 31 |
| 6. CONCLUSION | 33 |
| 7. REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES | 34 |
| 8. ANNEXES | 40 |

1. INTRODUCTION

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

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

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

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

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

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

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

Dans ce contexte, le ministère de l'Écologie 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.) et des “ **seuils des effets irréversibles** ” (S.E.I.) pour le phosgène.

Ceci est l'objet du présent rapport élaboré à l'issue de plusieurs réunions d'un groupe de consensus regroupant les personnes suivantes :

Mmes Loyon (MATE) - Pichard (INERIS) - Tissot (INERIS).

MM. Baert (CAP Rennes) - De Rooij (SOLVAY) - Floch (RHODIA) - Lafon (INRS) - Levy (RHODIA) - Lombard (ATOFINA) - Moché (MATE) - Monzain (SHD) – Pierrat (UIC) - Gonnet (UFIP).

Selon les sources, les concentrations en phosgène sont exprimées dans ce rapport en ppm ou en mg/m³, et les facteurs de conversion sont les suivants :

- 1 mg/m³ = 0,243 ppm
- 1 ppm = 4,05 mg/m³

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

2. VALEURS OFFICIELLES EXISTANTES

En France, l'émission accidentelle de phosgène 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 | $Pr = 5,2 \text{Ln} C.t - 27,2$ (*) | | | | |
| S.E.L. (ppm) | 35 | 18 | 12 | 6 | 3 |
| Effets irréversibles | Extrapolation de l'IDLH (1987) | | | | |
| S.E.S. (ppm) | 6 | 3 | 2 | 1 | 0,5 |
| Odeur | Valeur tirée de la fiche INRS (2000) | | | | |
| | 0,5-1 ppm | | | | |

(*) : Equation probit tirée des études menées par l'Institution of Chemical Engineers.

Par ailleurs, aux **Etats-Unis**, l'**A.I.H.A** (American Industrial Hygienist Association) publie des valeurs **E.R.P.G** (Emergency Response Planning Guidelines) en cas d'émission de substances toxiques pour une exposition d'une heure.

L'A.I.H.A. définit trois seuils d'effets correspondant à trois niveaux : E.R.P.G-1, E.R.P.G-2, E.R.P.G-3. Les définitions (en anglais) sont les suivantes :

- The **E.R.P.G-1** is the maximum airborne concentration below which it is believed nearly all individuals could be exposed for up to 1 hour without experiencing other than mild transient adverse health effects or perceiving a clearly defined objectionable odor.
- The **E.R.P.G-2** is the maximum airborne concentration below which it is believed nearly all individuals could be exposed for up to 1 hour without experiencing or developing irreversible or other serious health effects or symptoms that could impair their abilities to take protective actions.
- The **E.R.P.G-3** is the maximum airborne concentration below which it is believed nearly all individuals could be exposed for up to 1 hour without experiencing or developing life-threatening health effects.

Pour le phosgène, les valeurs d'E.R.P.G (1989) sont :

- **E.R.P.G-1** : Non Déterminé (ND)
- **E.R.P.G-2** : 0,2 ppm
- **E.R.P.G-3** : 1 ppm

Aux Etats-Unis, il existe également des valeurs guides de seuils d'expositions critiques, mises en place par le National Research Council (1984) : les **EEGL** (Emergency Exposure Guidance Level). Ces valeurs sont les suivantes :

- **EEGL** (60 minutes) : 0,2 ppm
- **EEGL** (24 heures) : 0,02 ppm

De plus, le comité **A.E.G.Ls** (Acute Exposure Guideline Levels) a publié au Federal Register du 17 janvier 2001 les valeurs AEGLs du phosgène. Les valeurs suivantes ont le statut de "proposed" AEGLs et peuvent faire l'objet de commentaires :

| Durée (min) | 10 | 30 | 60 |
|--------------------|-----------|-----------|-----------|
| A.E.G.L-1 (ppm) | ND | ND | ND |
| A.E.G.L-2 (ppm) | 0,60 | 0,60 | 0,30 |
| A.E.G.L-3 (ppm) | 3,6 | 1,5 | 0,75 |

ND : Non Déterminé car non approprié.

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

A.E.G.L-2 : airborne concentration of a substance at or above which it is predicted that the general population, including "susceptible" but excluding "hypersusceptible" individuals, could experience irreversible or other serious, long-lasting effects or impaired ability to escape. Airborne concentrations below A.E.G.L-2 but at or above A.E.G.L-1 represent exposure levels that may cause notable discomfort.

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

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 phosgène, cette valeur est de 2 ppm.

3. DONNEES DE TOXICITE CHEZ L'HOMME

Historiquement, le phosgène est un des gaz de combat utilisés au cours de la première guerre mondiale. Les observations sur le terrain et les séquelles pulmonaires répertoriées chez les anciens combattants ont induit une multiplication des études de la toxicité du phosgène. Il a été ensuite utilisé comme matière première dans l'industrie chimique (matières plastiques, colorants, pesticides,...) et peut donc être responsable d'intoxications aiguës accidentelles.

Le phosgène peut être également un produit de décomposition thermique de composés organochlorés. De plus, il est instable en présence d'eau sous forme liquide ou vapeur. Son hydrolyse est source de dioxyde de carbone et de chlorure d'hydrogène.

3.1 DONNEES EPIDEMIOCLINIQUES

3.1.1 Données de toxicologie générale

La principale voie d'exposition de l'homme au phosgène est l'inhalation. C'est donc en premier lieu au niveau de l'appareil respiratoire que s'exercent ses effets toxiques. Cette substance étant peu hydrosoluble, sa pénétration de l'arbre respiratoire est possible jusqu'aux structures les plus profondes (alvéoles pulmonaires). Cette pénétration caractérise entre autre, le tableau lésionnel observé chez les individus exposés.

L'intoxication au phosgène se traduit également par le syndrome d'irritation intense des voies aériennes supérieures avec irritation des yeux, du nez et de la gorge associée à de la toux et parfois des douleurs épigastriques avec vomissements. Une anesthésie de la perception olfactive est également possible. (Fiche INRS ; Diller, 1985). Néanmoins, l'irritation de la conjonctive oculaire induit un réflexe de fermeture des yeux et donc une protection des structures oculaires. Pour des concentrations supérieures à 3 ppm, la stimulation des récepteurs des voies aériennes induit un réflexe vagal protecteur (différent du réflexe caractéristique des substances irritantes) se manifestant par une réduction du volume et de la capacité respiratoires voire une apnée de durée variable pour les plus fortes concentrations.

Au niveau des voies respiratoires, l'intoxication au phosgène chez l'homme se caractérise par une évolution clinique triphasique (Buffat, 1988 ; Fiche INRS) :

- **Phase de latence clinique** : il s'agit d'une phase asymptomatique de durée variable (pouvant atteindre 24-36 heures) au cours de laquelle le phosgène inhalé réagit avec les constituants cellulaires et extracellulaires des voies aériennes profondes (bronchioles respiratoires). Les réactions inflammatoires initiées se manifestent par une augmentation de la perméabilité vasculaire et la présence d'un exsudat intraluminal (de composition identique à celle du plasma sanguin).
- **Phase clinique d'œdème pulmonaire lésionnel** : des signes cliniques d'œdème pulmonaire sont observables (dyspnée, difficultés respiratoires). Des radiographies pulmonaires montrent alors une atteinte alvéolaire ou interstitielle. L'exsudat inflammatoire s'enrichit en protéines et cellules inflammatoires. La diminution des échanges gazeux peut conduire à une anoxie. Dans les cas létaux, la mort est liée à une paralysie des centres nerveux respiratoires induite par l'anoxie et un collapsus cardiaque secondaire.

- **Phase de régression** : si l'intoxication n'est pas fatale, les effets régressent en 1 à 2 semaines. Selon le niveau d'exposition, des séquelles pulmonaires sont possibles (broncho-pneumopathie obstructive chronique, hyper réactivité des voies aériennes).

Pour des concentrations supérieures à 200 ppm de phosgène, une forme suraiguë d'intoxication est décrite. Elle se traduit par une mort rapide en quelques minutes liée à une hémorragie pulmonaire. En général, il ne se développe pas d'œdème pulmonaire. Pour ces concentrations élevées, le phosgène se décompose pour former de l'acide chlorhydrique, responsable du tableau lésionnel observé.

3.1.2 Données épidémiologiques

- ◆ **Lim** (1996) ; **Misra** (1985) ; **Regan** (1985) ; **Fabre** (1983) ; **Bradley** (1982) ; **Glass** (1971) ; **Everett** (1968) ; **Gerritsen** (1960) ; **Steel** (1942) ; **Délépine** (1922).

Des descriptions d'exposition aiguë par inhalation au phosgène sont relativement nombreuses mais les paramètres d'exposition (durées, concentrations) sont en général absents ou mal définis. Elles sont supposées élevées car ces expositions sont mortelles ou sont caractérisées par le tableau symptomatique typiquement décrit pour des concentrations supérieures ou égales à 3 ppm.

Les individus exposés ont présenté le tableau clinique triphasique évoqué précédemment. Initialement, des signes d'irritation des yeux et des voies aériennes supérieures sont notés, associés à une toux sèche douloureuse et une sensation d'oppression thoracique. Après une phase de latence de durée variable (de 8 à 24 heures) en fonction du niveau d'exposition, le tableau clinique suivant se développe : dyspnée, difficultés respiratoires, toux, douleurs thoraciques voire un syndrome de détresse respiratoire. L'ensemble de ces signes cliniques caractérise le développement d'un œdème du poumon au niveau des bronchioles respiratoires terminales. Les autres lésions pulmonaires observables sont en général de l'emphysème et parfois une bronchite et/ou une pneumonie aiguës.

Dans les cas non létaux, les individus récupèrent en un temps plus ou moins long (quelques jours à quelques semaines). Dans certains cas, des complications pulmonaires d'origine bactérienne peuvent être décrites. Dans les cas d'exposition sévère, une bronchite chronique persistante peut se développer. Toutefois, les effets à long terme sont en général asymptomatiques.

Enfin, les phénomènes concourant à la mise en place de l'œdème pulmonaire, peuvent avoir des répercussions secondaires sur le système cardiovasculaire (jusqu'à la décompensation et le collapsus cardiaque), les reins et parfois le foie. Ces lésions sont le plus souvent induites par la phase transitoire d'hypoxie.

- ◆ **Sandall** (1922)

Il s'agit d'un rapport sur les effets à long terme des intoxications à différents gaz de combat dont le phosgène.

Les individus exposés au phosgène ont présenté des troubles respiratoires d'apparition retardée (quelques heures) suite à leur exposition ainsi que des signes de toxicité cardiovasculaire.

Dans 46 % des cas, de l'emphysème et/ou de la bronchite chronique sont observés mais dont la persistance à long terme n'est pas enregistrée. Dans 45 % des cas, une tachycardie persistante est présente. Pour certains, elle est liée à un traitement post-exposition mal conduit mais pour d'autres, l'exposition à de fortes concentrations en phosgène est la seule étiologie possible. Toutefois, les moyens d'investigations de l'époque ne permettent de tirer de réelles conclusions.

◆ **Polednak** (1980, 1985)

Cet auteur a mené une étude rétrospective sur les causes de la mort de 694 travailleurs exposés chroniquement à de faibles concentrations en phosgène.

Il a également étudié dans un premier temps, l'étiologie de la mort de 106 hommes et 91 femmes exposés à des concentrations élevées estimées à 50 ppm.minutes. Ces travailleurs ont pour certains présenté des signes cliniques respiratoires aigus suite à ces expositions (œdème respiratoire, pneumonie, bronchite) avec récupération. Parmi les 106 hommes, 25 ont présenté des signes radiologiques de pneumonie aiguë, un individu a succombé d'un œdème pulmonaire aigu. Plusieurs années après l'exposition (environ 30 ans), cinq sont morts suite à des troubles d'origine pulmonaire mais le tabagisme de ces individus n'a pas permis d'affirmer que ces troubles soient des séquelles de leur exposition au phosgène. Aucun cas de cancer pulmonaire n'est répertorié parmi les individus exposés.

Parmi les 91 femmes, il est intéressant de noter que des symptômes autres que les troubles respiratoires aigus sont enregistrés à une fréquence plus élevée. Il s'agit essentiellement de nausées, de céphalées et de vomissements. Deux cas de troubles respiratoires mortels (carcinome du pharynx, broncho-pneumopathie obstructive chronique) chez ces femmes sont observés. Néanmoins, il n'a pas été possible de connaître leur éventuel tabagisme.

D'après **Diller** (1982), il est possible de résumer dans le tableau suivant les effets observés chez l'homme en cas d'exposition au phosgène :

| CONCENTRATION EXPOSITION | EFFETS |
|--------------------------|---|
| > 0,4 ppm | Perception olfactive |
| >1,5 ppm | Reconnaissance olfactive |
| 3 ppm | Irritation de la gorge |
| 4 ppm | Irritation oculaire |
| 4,8 ppm | Toux |
| 10 ppm | Irritation sévère des yeux et des voies aériennes supérieures |
| > 30 ppm.min | Initiation des lésions pulmonaires |
| > 150 ppm.min | Œdème pulmonaire clinique |

4. DONNEES DE TOXICITE CHEZ L'ANIMAL

De nombreuses études de toxicité sont disponibles chez l'animal. Les espèces animales exposées au phosgène ont été très diverses : rongeurs, chiens, chats, caprins, ovins, primates, lapins. Dans la plupart des cas, les lésions pulmonaires observées sont identiques d'une espèce à l'autre ainsi qu'à celles décrites dans les cas d'exposition humaines.

4.1 DESCRIPTION DES ETUDES EXPERIMENTALES

4.1.1 Etude des effets létaux

Le détail des conditions expérimentales est donné en Annexe (cf. §8., Tableau 1).

4.1.1.1 Chez les Rongeurs : Cobaye, Rat, Souris

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

Les principaux résultats recueillis sont reportés ci-après :

◆ Zwart (1990), Arts (1989)

Il s'agit de deux articles différents basés sur la même étude, visant à déterminer une relation concentration - temps - mortalité chez des rats et des souris exposés au phosgène.

Cette étude est la plus complète dont nous disposons concernant les données de mortalité. La toxicité du phosgène a été évaluée à la fois chez le rat Wistar et chez la souris Swiss pour diverses concentrations.

Des animaux des deux sexes (5/sexe/lot) ont été exposés pendant 5, 10, 30 ou 60 minutes à différentes concentrations de phosgène. Une étude de la mortalité a été réalisée dans le but de déterminer des valeurs de CL₅₀ en fonction de chaque durée d'exposition ainsi que du nombre d'animaux par lot (de 1 à 5 /sexe).

Pour 5 animaux /sexe /lot, les résultats sont obtenus par les équations probit suivantes :

- Rat : $P = -61,6 + 6\text{Ln}C - 6\text{Ln}T + \text{Ln}C.\text{Ln}T$
- Souris (mâle) : $P = -30,1 + 3,42\text{Ln}C + 4,5\text{Ln}T - 0,9s + 0,7s\text{Ln}T$

Avec C = concentration d'exposition et T = durée d'exposition

A partir de ces équations probit, le calcul de la valeur « n » de la loi de Haber est possible. Cette valeur est respectivement de 1 pour le rat et 0,76 pour la souris mâle. Cette équation probit n'a pas été déterminée chez les souris femelles. Néanmoins, une différence de sensibilité inter sexe est observée chez les souris comme le montrent les calculs de CL₅₀.

Bien que les animaux aient été exposés à des temps de 5 minutes, les auteurs n'ont pas calculé de CL₅₀ pour cette durée d'exposition.

Néanmoins, il est observé chez le rat pour 5 minutes, une absence de mortalité jusqu'à 195 ppm de phosgène. Chez la souris, pour cette même durée d'exposition, de la mortalité est observée à partir de 139 ppm.

Les valeurs des CL₅₀ obtenues sont reportées dans le tableau ci-après :

| | RAT | | SOURIS Mâle | | SOURIS Femelle | |
|-------------|--|------|--|------|--|------|
| TEMPS (min) | CL ₅₀ (mg/m ³ - ppm) | | CL ₅₀ (mg/m ³ - ppm) | | CL ₅₀ (mg/m ³ - ppm) | |
| 10 | 334 | 82,5 | 322 | 79,5 | 255 | 63 |
| 30 | 84 | 20,7 | 76 | 18,8 | 47 | 11,6 |
| 60 | 49 | 12,1 | 38 | 9,4 | 21 | 5,2 |

◆ **Boyland et al., (1946)**

Ces travaux ont permis de déterminer les variations de toxicité du phosgène chez des cobayes, rats et souris. Ces animaux ont été exposés à des concentrations comprises entre 10 et 30 000 ppm pour des durées de 15 secondes à 64 minutes.

Les données de mortalité obtenues ont permis d'établir des valeurs de CL₅₀. Les résultats sont reportés dans le tableau suivant :

| ESPECE | TEMPS (min) | CL ₅₀ (ppm) |
|---------------|-------------|------------------------|
| Souris | 8 | 74 |
| | 16 | 33 |
| | 32 | 15 |
| | 64 | 7 |
| Rat | 8 | 104 |
| | 16 | 38 |
| | 32 | 17 |
| | 64 | 11 |
| Cobaye | 8 | 44 |
| | 16 | 26 |
| | 32 | 13 |
| | 64 | 11 |

Valeurs issues du document de synthèse
de l'ICE (Institution of Chemical Engineers) - 1993

◆ **Box et Cullumbine (1947)**

Ces auteurs ont réalisé plusieurs études chez des rats et des souris. Après une première étude de détermination d'une dose non létale (résultats de mortalité en Annexe), ils ont exposé des animaux pendant 10 minutes à cette concentration. Chaque lot de 12 rongeurs a été divisé en deux, une moitié servant de contrôle. Les autres ont été exposés à différentes concentrations de phosgène pendant 10 minutes, cinq jours après la première exposition. Les animaux ont ensuite été observés pendant 48 heures afin d'enregistrer la mortalité.

Les rats ont été pré-exposés à la dose de 19,7 ppm puis aux doses de 56,8 – 61,7 – 77,8 – 108,6 et 123,5 ppm selon les lots. Des souris ont été soumises au même protocole mais avec une dose de pré-exposition de 14,8 ppm puis des secondes doses de 37 et 60,5 ppm. Les résultats de mortalité sont reportés en Annexe (§8.).

Chez la souris, la concentration létale 50 % déterminée est de 25,2 ppm (102 mg/m³) pour une durée d'exposition de 10 minutes.

Chez le rat, la CL50 est comprise entre 38 et 75 ppm pour une durée de 10 minutes.

De plus, ces auteurs ont montré une diminution de la mortalité chez les rats pré-exposés au phosgène (33%) par rapport aux animaux témoins (74 %). Il semble qu'il existe une protection partielle vis-à-vis d'une exposition aiguë importante au phosgène en cas de pré-exposition à de faibles doses de ce gaz.

◆ **Henschler et al., (1960)**

Les travaux de cette équipe ont porté sur l'influence de co-expositions de phosgène avec d'autres toxiques pulmonaires tels que l'ozone et le dioxyde d'azote sur la létalité. Des rats ont ainsi été exposés selon le protocole suivant : une exposition de 6 heures à l'un des toxiques à concentration faible, suivie d'une exposition de 30 minutes 4 jours après la première, soit au même toxique, soit à l'un des deux autres à des concentrations plus élevées.

Après une primo-exposition au phosgène (1 ppm), seule une exposition réitérée à ce même toxique (à des concentrations de 19-59 ppm) entraîne une mortalité élevée (90-95 % versus 10 % pour O₃, NO₂). Une primo-exposition au NO₂ ou à l'ozone est sans influence sur le taux de mortalité observé pour des concentrations en phosgène de 19 à 59 ppm en seconde intention.

◆ **Rinehart et al., (1964)**

Dans cette étude, 118 rats Wistar mâles ont été exposés à des concentrations de 0,5 à 4 ppm de phosgène pour des durées variant de 5 minutes à 8 heures. Les conditions d'exposition ont permis d'étudier les effets létaux pour des couples concentration-temps (C.t) variant de 12 à 360 ppm.min. Une évaluation fonctionnelle respiratoire a également été réalisée grâce à un respiromètre.

Les résultats obtenus montrent que les premiers cas de mortalité sont obtenus pour un couple (C.t) de 180 ppm.min. Pour un couple (C.t) de 300 ppm.min, le taux de mortalité est alors de 60 %.

Au niveau des fonctions respiratoires, aucune altération n'est enregistrée pour des couples (C.t) inférieurs à 30 ppm.min. Pour des valeurs de (C.t) plus élevées, il est observé une diminution progressive de la capacité pulmonaire totale et des échanges gazeux proportionnelle à la valeur du couple (C.t) considéré. Une augmentation de la résistance pulmonaire est observée jusqu'à des valeurs de 100 ppm.min. Pour des valeurs supérieures, la perte de la diffusion pulmonaire apparaît plus importante.

◆ **Van Eick et al.,- TNO (1981)**

Cette équipe a réalisé une étude de toxicité aiguë chez des souris balb/c exposées au phosgène à diverses concentrations. Au cours de l'exposition, il est observé chez les animaux de la dyspnée et une diminution de la fréquence respiratoire pouvant persister jusqu'à 5 jours après l'exposition.

Les concentrations létales 50 % ont été déterminées par une analyse probit des données de mortalité dont les résultats sont les suivants :

- $Ct_{50} = 3\ 304\ \text{mg} / \text{m}^3 \cdot \text{min}$ (calculé pour une durée d'exposition de 5 minutes)
- $Ct_{50} = 3\ 460\ \text{mg} / \text{m}^3 \cdot \text{min}$ (calculé pour une durée d'exposition de 10 minutes)

Une étude histologique a été également effectuée. Chez les animaux morts, les poumons apparaissent œdémateux. A l'examen microscopique, l'épithélium alvéolaire présente de la nécrose et des débris cellulaires alvéolaires et dans la lumière bronchiolaire sont observés. Il est également noté une hypertrophie de l'épithélium bronchiolaire avec vésiculation cellulaire et des figures de dégénérescence nucléaire. Chez les animaux survivants, 15 jours après l'exposition, la régénération de l'épithélium respiratoire est quasi-totale. Aucune lésion n'est plus observée de 25 à 90 jours post-exposition.

A la concentration de $2\ 000\ \text{mg} / \text{m}^3 / \text{min}$, les poumons présentent un œdème alvéolaire périphérique, une augmentation des macrophages alvéolaires et une forte hypertrophie de l'épithélium bronchiolaire. Sept jours après l'exposition, les lésions observées sont à un stade résiduel.

Dans une autre étude, cette équipe a évalué l'impact d'une administration de glucocorticoïdes sur la mortalité induite par une exposition au phosgène de 10 minutes chez des rats et des souris. A la concentration de $470\ \text{mg} / \text{m}^3$, les souris exposées présentent un taux de mortalité de 56 % au cours des 72 heures suivantes. Pour la même durée d'exposition, les rats présentent une CL_{50} de $4\ 234\ \text{mg} / \text{m}^3$ avec un temps de survie inférieur à 20 heures. Quelle que soit l'espèce, les signes cliniques observés pendant et après l'exposition sont similaires. Enfin, il apparaît que l'administration de glucocorticoïdes aux animaux par inhalation ne modifie pas le temps de survie, ni ne réduit la mortalité aussi bien chez le rat que chez la souris lors d'une exposition au phosgène.

◆ **Blagden - Rhône-Poulenc Agro (1994)**

Rapport d'étude non publié, mis à la disposition des autorités compétentes.

Dix rats Sprague-Dawley (5 mâles et 5 femelles) par lot ont été exposés à différentes concentrations en phosgène pendant 60 minutes afin de déterminer une valeur limite pour la réalisation d'un test de toxicité aiguë par inhalation selon la ligne directrice OCDE 403.

Les données de mortalité sont reportées dans le tableau 1 en Annexe. L'examen de ces données montre 50 % de mortalité pour une concentration de 9,13 ppm et une durée d'exposition de 30 minutes.

La valeur limite d'exposition déterminée lors de la première phase a entraîné une exposition pendant 15, 30 et 60 minutes à 9,13 ppm de phosgène. Les résultats montrent une différence de sensibilité en fonction du sexe pour une même durée d'exposition (mâles plus sensibles que femelles). Les signes cliniques observés sont ceux communément décrits lors d'une exposition au phosgène c'est-à-dire une humidité du pelage, de la léthargie, une pilo-érection ainsi que des anomalies de la respiration. Quelques cas isolés d'ataxie et de pâleur des extrémités ont également été décrits.

Au niveau histologique, les lésions pulmonaires observées sont de l'œdème, des hémorragies focales ainsi que des zones de coloration anormale. Il est noté aussi une congestion hépatique, des zones de colorations anormales à la surface rénale et une congestion de l'intestin grêle.

La conclusion de cette étude est qu'une exposition à la concentration de 9,13 ppm en phosgène pendant 15 minutes entraîne des signes sévères de toxicité mais non-létaux.

◆ **Tableau récapitulatif des données de mortalité chez les Rongeurs**

| Référence | Espèce | Durée d'exposition (min) | CL ₅₀ (ppm) |
|-----------|----------------|--------------------------|------------------------|
| Zwart | Rat | 10 | 82,5 |
| | | 30 | 20,7 |
| | | 60 | 12,1 |
| Box | Rat | 10 | 38-75 |
| Van Eick | Rat | 10 | 102,9 |
| Blagden | Rat | 15 | 9,13 |
| Boyland | Rat | 8 | 104 |
| | | 16 | 38 |
| | | 32 | 17 |
| | | 64 | 11 |
| Zwart | Souris mâle | 10 | 79,5 |
| | | 30 | 18,8 |
| | | 60 | 9,4 |
| | Souris femelle | 10 | 63 |
| | | 20 | 11,6 |
| | | 30 | 5,2 |

| Référence | Espèce | Durée d'exposition (min) | CL ₅₀ (ppm) |
|-----------|--------|--------------------------|------------------------|
| Box | Souris | 10 | 25,2 |
| Van Eick | Souris | 5 | 161 |
| | | 10 | 84 |
| Boyland | Souris | 8 | 74 |
| | | 16 | 33 |
| | | 32 | 15 |
| | | 64 | 7 |
| Boyland | Cobaye | 8 | 44 |
| | | 16 | 26 |
| | | 32 | 13 |
| | | 64 | 11 |

4.1.1.2 Chez le Lapin

◆ Cameron et Courtice (1946)

Leurs travaux ont été réalisés chez des lapins, chiens et des chèvres, pour une concentration de 110 ppm et des durées d'expositions de 10 à 30 minutes. Chez le lapin, la concentration létale 50% pour une durée d'exposition de 10 minutes est de 110 ppm.

Les lapins exposés pendant 15 et 20 minutes ont présenté une détresse respiratoire marquée, une légère hémococoncentration ainsi qu'une diminution du taux protéique plasmatique corrélée au développement d'un exsudat pulmonaire. Une exposition de 30 minutes est rapidement fatale avec mise en place d'un œdème pulmonaire aigu. La comparaison interspécifique entre la chèvre et le lapin montre que le développement de l'œdème pulmonaire est plus lent chez la chèvre et l'hémococoncentration plus forte que chez le lapin.

◆ Coman et al., (1947)

Cette équipe a évalué les lésions pulmonaires induites par diverses concentrations létales ou infralétales de phosgène chez des chiens, rats, chats et des lapins. Ils se sont penchés essentiellement sur la cinétique de développement de ces lésions et l'apparition de la mort.

Un groupe de 6 lapins a été exposé à la concentration de 153 ppm en phosgène pendant 35 minutes. Par rapport aux autres espèces, le délai d'apparition de l'emphysème, de la congestion et de l'œdème pulmonaires est plus précoce, soit environ 1 heure après la fin de l'exposition. Il en est de même pour la nécrose bronchiolaire (1 heure 30 après). Cette espèce semble montrer une sensibilité plus importante au phosgène.

Pour une durée d'exposition, la concentration létale 99 % chez cette espèce est de 153 ppm.

◆ **Halpern et al.**, (1950)

Leur étude chez des lapins avait pour but de déterminer l'action protectrice de différents médicaments sur le développement de l'œdème pulmonaire induit par une exposition au phosgène. Dans une première phase, une étude de mortalité a été réalisée pour des concentrations d'exposition de 97 à 134 ppm pendant 30 minutes.

Chez le lapin, la concentration létale 70 % pour une durée de 30 minutes est comprise entre 100 et 135 ppm.

4.1.1.3 Chez le Chien

◆ **Underhill** (1920)

Ces travaux font partie des premières études de toxicologie disponibles sur le phosgène. Des chiens ont été exposés à des concentrations comprises entre 41 et 125 ppm (intervalles d'exposition de 10 ppm par lot) de phosgène pendant 30 minutes.

Pour les concentrations les plus élevées, la mort survient au cours des premières 24 heures. Pour les concentrations moyennes, un effet léthal retardé à 48 heures après l'exposition est observé. La concentration létale minimale déterminée est comprise entre 71 et 80 ppm.

Divers paramètres physiologiques ont été enregistrés au cours de cette étude. Il est observé chez les chiens survivants une tachypnée persistante sur 50 heures après l'exposition, une bradycardie suivie d'une tachycardie sur 45-120 heures ainsi qu'une diminution d'un degré de la température corporelle qui reste fluctuante sur plusieurs heures. Les cas de létalité retardée sont caractérisés par une fréquence cardiaque constamment croissante et une hypothermie s'accroissant jusqu'à la mort. Enfin, les dosages urinaires effectués montrent une atteinte de la fonction rénale pour les concentrations fortes et moyennes et une acidose métabolique pour les concentrations plus faibles.

Ces travaux ont été repris par Meek et Eyster (1920) qui ont complété les données obtenues pour des concentrations létales de 80 à 100 ppm. Les chiens exposés pendant 30 minutes, présentent une augmentation de pression artérielle au cours des 6 premières heures suivie d'une décroissance lente puis rapide jusqu'à la mort. De plus, dans les minutes précédant l'arrêt cardiaque, les animaux présentent un rythme irrégulier avec blocs et extrasystoles ventriculaires.

L'examen pulmonaire révèle une atteinte des structures profondes avec atelectasie, emphysème, exsudation et dégénérescence de l'épithélium alvéolaire, caractérisant un œdème pulmonaire extensif avec congestion passive.

◆ **Cameron et Courtice** (1946)

Leurs travaux ont été réalisés chez des lapins, chiens et des chèvres, pour une concentration de 110 ppm et des durées d'expositions de 10 à 30 minutes.

Pour une exposition de 10 minutes à 110 ppm de phosgène, 9 chiens sur 12 sont survivants. Ces animaux montrent une hypovolémie et une forte hémococoncentration sur 12 à 24 heures avec cyanose des muqueuses, oreilles et extrémités froides, des symptômes respiratoires pendant 36 heures. Il est également observé une diminution du taux protéique plasmatique parallèlement

au développement d'un exsudat protéique pulmonaire caractérisé par une augmentation du flux (et du drainage) lymphatique pulmonaire.

Suite à une exposition au phosgène, les effets observés sur le système cardiovasculaire sont secondaires à la perturbation de la perméabilité capillaire pulmonaire et à l'apparition de l'œdème.

◆ **Durlacher (1947)**

Cet auteur a déterminé l'influence d'une oxygénothérapie sur la létalité après exposition au phosgène. A cet effet, il a exposé des chiens à 0,29 mg/l (environ 70 ppm) de phosgène pendant 30 minutes. L'oxygène a ensuite été administré au cours de la phase de développement de l'œdème pulmonaire à raison de 60 %.

Chez les animaux non traités par oxygénothérapie, un œdème pulmonaire sévère, anoxique s'est développé et a entraîné la mort des animaux dans les 4 jours suivants l'exposition. Chez les animaux traités, une anoxie post-exposition a également été observée mais d'intensité plus faible. L'apport d'oxygène au cours de la phase de développement de l'œdème pulmonaire a induit une réduction du taux de mortalité. Des sacrifices des animaux survivants à des temps différents après l'exposition montrent une consolidation des lobes pulmonaires atteints avec des figures de cicatrisation alvéolaire évolutives, fibrosantes avec obstruction partielle à totale des bronchioles des lobes caudaux.

◆ **Coman et al., (1947)**

Cette équipe a évalué les lésions pulmonaires induites par diverses concentrations létales ou infralétales de phosgène chez des chiens, rats, chats et des lapins. Ils se sont penchés essentiellement sur la cinétique de développement de ces lésions et l'apparition de la mort.

Deux groupes de chiens (17 et 18) ont été exposés au phosgène selon les couples (C.t) suivants : de 91 à 202 ppm*30 minutes et de 728 à 877 ppm*3 minutes. La phase initiale extensive des lésions pulmonaires (emphysème, congestion œdème, nécrose bronchiolaire) intervient entre 2 et 6 heures après l'exposition. Cette phase est suivie d'une phase critique jusqu'à trois jours au cours de laquelle sont observés les cas mortels. Chez les animaux survivants, cette phase est suivie d'une phase de régression des lésions avec prolifération fibroblastique 1 mois après l'exposition et apparition de foyers fibrineux parenchymateux. Après deux mois, seul l'emphysème persiste.

Chez le chien, les concentrations létales 99 % pour des durées d'exposition de 3 et 30 minutes sont respectivement 734 et 90 ppm.

4.1.1.4 Chez le chat

◆ **Coman et al., (1947)**

Cette équipe a évalué les lésions pulmonaires induites par diverses concentrations létales ou infralétales de phosgène chez des chiens, rats, chats et des lapins. Ils se sont penchés essentiellement sur la cinétique de développement de ces lésions et l'apparition de la mort.

Sept chats ont été exposés pendant 13 minutes à une concentration de 71,6 ppm en phosgène. Les lésions pulmonaires observées sont identiques à celles décrites pour les autres espèces (emphysème, congestion pulmonaire, œdème alvéolaire). Le délai d'apparition de ces lésions est d'environ 2 heures après la fin de l'exposition.

4.1.1.5 Chez les Primates non humains

Absence de données de létalité disponibles (pas d'accès aux publications originales).

4.1.1.6 Chez les Ovins

◆ Keeler et al., (1990)

Plusieurs articles de cette équipe rapportent les effets d'une exposition au phosgène chez des moutons. L'intérêt des ovins dans l'étude de la physiopathogénie de l'œdème pulmonaire induit par le phosgène est que la totalité du flux lymphatique pulmonaire est drainé par le nœud lymphatique médiastinal caudal (mécanisme différent chez l'homme).

Une exposition de 10 minutes des moutons à des concentrations en phosgène de 136,6 à 768 ppm a permis de déterminer pour cette espèce animale une CL₅₀ de 1 330 mg/m³ soit 333 ppm.

De plus, l'accroissement du flux lymphatique pulmonaire responsable de la mise en place de l'œdème pulmonaire soit immédiat pour les fortes concentrations, soit qui intervient dans les 5 premières heures.

L'étude histologique, 4 heures après l'exposition, montre un œdème alvéolaire et interlobulaire modéré, diffus pour des concentrations comprises entre 486 et 607,5 ppm.

Enfin, ils ont déterminé que les métabolites de l'acide arachidonique dosés dans le LBA peuvent servir de marqueurs précoces mais non spécifiques d'une exposition au phosgène.

4.1.1.7 Synthèse des données de mortalité disponibles

Ce tableau de synthèse est élaboré à partir des études des monographies de l'US EPA et de l'OMS IPCS. Pour ces études, les données individuelles de mortalité ne sont pas disponibles et n'ont pas pu être utilisées pour l'analyse probit réalisée.

| Espèce | Durée d'exposition (min) | CL ₅₀ (ppm) | Références |
|--------|--------------------------|------------------------|-------------------------|
| Chien | 10 | 45 | Diller, Zante |
| | 1 | 2100 | Chasis (1944)* |
| | 20 | 502 | |
| | 3 | 550 (100 %) | Winternitz (1920)* |
| | 15 | 220 (100 %) | |
| | 30 | 110 (100 %) | |
| | 30 | 98 (70 %) | Postel, Swift (1945)* |
| | 30 | 78 (55 %) | |
| | 20 | 125 (80 %) | |
| | 30 | 80-100 (100 %) | Meek, Eyster (1920)* |
| | 20 | 135 (70 %) | Freeman (1945)* |
| | 30 | 100-175 | Patt (1946)* |
| | 30 | 124 (90 %) | Schultz (1945)* |
| Cobaye | 3 | 220 (100 %) | Winternitz (1920)* |
| | 30 | 20 (100 %) | |
| | 1 | 700 | Chasis (1944)* |
| | 9 | 85 (99 %) | Coman (1947) |
| | 30 | 141 | Moore, Gates (1946)* |
| | 15 | 32 | Underhill (1920)* |
| | 20 | 77 (100 %) | Ong (1972)* |
| Lapin | 20 | 20 | Laqueur (1921)* |
| | 30 | 93 (75 %) | Frosolono (1977) |
| | 30 | 17 (40 %) | |
| | 12 | 82 (75 %) | Shils (1943)* |
| | 30 | 82 (90 %) | |
| | 2 000 ppm.min | | Spector (1956)* |
| | 15 | 187 | Underhill (1920)* |
| | 1 | 3 200 | Moore, Gates (1946)* |
| Chat | 1 | 1482 | Moore, Gates (1946)* |
| | 10-45 | 2,5-11 | Flury, Zernick (1931)** |
| | 15 | 11 (100 %) | Flury (1921)** |
| | 60 | 3 (100 %) | |
| | 15 | 80 | Underhill (1920)* |
| | 3 | 400 (100 %) | Winternitz (1920)* |
| | 30 | 55 (100 %) | |

| Espèce | Durée d'exposition (min) | CL ₅₀ (ppm) | Références |
|-----------------|--------------------------|------------------------|----------------------|
| Rat | 10 | 40 (70 %) | Kimmerle (1977)* |
| | 20 | 15 | |
| | 12 | 85 (60 %) | Shils (1943)* |
| | 10 | 35 (20 %) | |
| | 10 | 60 (40 %) | |
| | 1 | 1 625 | Chasis (1944)* |
| | 30 | 12 | |
| | 20 | 37 (100 %) | Rothlin (1941)* |
| | 20 | 25 | |
| | 500 ppm.min | | Gerard (1948)* |
| | 20 | 25 | Heuschler (1960)* |
| | 125 | 4 (100 %) | Rinehart (1962)* |
| | 15 | 35 | Cameron (1941)* |
| | 3 | 220 (100 %) | Winternitz (1920)* |
| | 30 | 22 (100 %) | |
| 13 | 73 (100 %) | Schultz (1945)* | |
| Bovin | 3 | 550 (100 %) | Winternitz (1920)* |
| | 30 | 110 (100 %) | |
| | 10 | 250 | Karel, Weston (1947) |
| | 15 | 180 | Underhill (1910) |
| Primates | 1 | 500 | Weston, Karel (1947) |
| | 1 | 1 087 (100 %) | Moore, Gates (1946)* |
| | 1 | 250 | Chasis (1944)* |
| | 3 | 110 | Winternitz (1920)* |
| | 30 | 20 | |
| Souris | 15 | 15 | Cameron (1941)* |
| | 750 ppm.min | | Gerard (1948)* |
| | 1 | 850 | Chasis (1944)* |
| | 1 | 3 300 | Moore, Gates (1946)* |

* : EPA Health Assessment Document for Phosgene Draft 1986

** :OMS IPCS Environmental Health Criteria Document Phosgene

4.1.2 Etude des effets non létaux

4.1.2.1 Chez les Rongeurs : Rat et Souris

◆ Coman et al., (1947)

Cette équipe a évalué les lésions pulmonaires induites par diverses concentrations létales ou infralétales de phosgène chez des chiens, rats, chats et des lapins. Ils se sont penchés essentiellement sur la cinétique de développement de ces lésions et l'apparition de la mort

Les rats (5 à 11 animaux par lot) ont été exposés selon différents couples (C.t) : 74 ppm *13,5 minutes, 76,5 ppm*10,5 minutes, 299 ppm*3,5 minutes, 20 ppm*57 minutes. Pour les 4 cas d'exposition, les résultats montrent un emphysème pulmonaire, une congestion pulmonaire légère à marquée, un œdème pulmonaire et de la nécrose bronchiolaire modérée à marquée. L'apparition de ces lésions survient environ 2 heures après la fin de l'exposition et leur intensité est maximale environ 4 à 6 heures après. Cette phase de mise en place des lésions aiguës est suivie d'une phase critique (entre 6 heures et 3 jours) au cours de laquelle la mortalité est observée. A l'autopsie, les lésions pulmonaires sont associées à une dilatation cardiaque et une congestion du foie, des reins, de la rate, de la moelle osseuse, du tractus intestinal et parfois de l'encéphale.

◆ Long et Hatch (1961)

Dans cette étude, les capacités fonctionnelles pulmonaires ont été évaluées chez des rats exposés pendant 30 minutes à des concentrations de 0,5 à 5 ppm de phosgène. Le suivi des modifications de la capacité pulmonaire a été réalisé par mesure du taux de rejet de monoxyde de carbone (CO) inhalé.

Il apparaît que chez les animaux exposés, la diminution de la quantité de CO rejetée est proportionnelle à la diminution de la capacité pulmonaire totale avec une concentration critique de 2 ppm. De plus, il est observé chez ces mêmes rats une augmentation du flux sanguin pulmonaire visant à compenser les pertes fonctionnelles respiratoires en augmentant l'absorption d'oxygène.

Enfin, l'étude histologique montre une absence de différences lésionnelles par rapport aux animaux exposés à de l'air pour des concentrations en phosgène inférieures à 1,3 ppm pour une durée de 30 minutes.

◆ Rinehart et al., (1964, 1965)

Les résultats obtenus au cours d'une première étude (cf. § 4.1.1.1) ont entraîné une seconde étude dans des conditions expérimentales identiques à celles décrites précédemment chez 117 rats. Un groupe supplémentaire de 15 rats a été ajouté afin de réaliser une cinétique (1,7 ppm, 120 minutes, sacrifices sériés).

Cette étude montre que le développement et l'extension de lésions de pneumonie chronique sont fonction du couple (C.t) considéré. Pour des couples C.t compris entre 13 et 54 ppm.min, aucune lésion proliférative n'est observée. Pour de fortes concentrations d'exposition, les lésions pulmonaires sont uniquement de type aigu. Enfin, pour un même couple (C.t), le degré d'extension de lésions chroniques est avant tout dépendant de la durée d'exposition (d'autant plus importantes que l'exposition est longue).

◆ **Pawlowski (1977)**

Le mécanisme de développement des lésions pulmonaires suite à une exposition au phosgène a été étudié chez des rats. Ces animaux ont été exposés pendant 10 minutes à 100 et 200 ppm de phosgène.

Trente minutes après l'exposition, un œdème interstitiel pulmonaire est notable à 200 ppm (plus tardif à 100 ppm). 48 heures après l'exposition, tous les animaux présentent un œdème interstitiel bronchiolaire sévère résultant de la vésiculisation des cellules épithéliales et de la dissociation des jonctions cellulaires entre pneumocytes de type I et II. De plus, pour ces concentrations d'exposition, une inhibition des différentes activités enzymatiques pulmonaires (ATPase, LDH, cytochrome c oxydase,...) est observée.

◆ **Diller et al., (1985)**

Pour une même valeur de différents couples concentration-temps, la mise en place d'un œdème pulmonaire induit par le phosgène a été étudié. Le couple retenu est de 50 ppm.min avec des concentrations variant de 0,1 à 5 ppm et des temps d'exposition de 10 à 500 minutes.

Les résultats obtenus montrent que pour un même couple concentration-temps, l'absence ou la présence d'un œdème pulmonaire alvéolaire est observable. Les données sont reportées dans le tableau suivant :

| Concentration (ppm) | Temps (minutes) | Œdème pulmonaire |
|----------------------------|------------------------|-------------------------|
| 0,1 | 500 | Absence |
| 0,15 | 330 | Absence |
| 1 | 50 | Absence |
| 2,5 | 20 | Absence |
| 5 | 10 | Présence |

De plus, ils ont montré que l'augmentation du taux protéique des lavages broncho-alvéolaires est indépendant de la concentration en phosgène (pour des valeurs <5 ppm). Enfin, il n'est pas observé de variations de ce taux protéique pour un couple concentration-temps de 25 ppm.min.

◆ **Frosolono et al., (1985)**

Cette équipe a évalué l'impact d'une exposition de 4 heures au phosgène à la concentration de 1 ppm sur le surfactant pulmonaire de rats. Différents constituants biochimiques, reflétant "l'état" du surfactant pulmonaire ont été mesurés (taux protéiques, activités enzymatiques,...) pendant les 3 jours après l'exposition (phase d'œdème pulmonaire).

Les résultats montrent que les différents paramètres dosés sont augmentés suite à l'exposition au phosgène. Au troisième jour, il apparaît que la concentration en surfactant continue à augmenter. Il semble que la présence d'un excès de fluide dans les poumons (induit par le phosgène) soit un signal pour augmenter la synthèse de molécules anti-œdémateuses afin de faciliter l'élimination de ce fluide en quantité anormale.

◆ **Currie et al., (1987)**

Cette étude évalue les relations entre une exposition à de faibles concentrations en phosgène et l'apparition de modifications ou d'altérations pulmonaires. A cet effet, des rats ont été exposés pendant 4 heures à des concentrations comprises entre 0,125 et 1 ppm. Différents paramètres pulmonaires ont été déterminés soit en fin de période d'exposition, soit 3 jours après.

Chez les rats exposés à 0,5 et 1 ppm, une augmentation significative du poids des poumons est observée. A partir de 0,25 ppm, le taux protéique des lavages broncho-alvéolaires (LBA) est modifié. Une relation effet-dose peut être établie entre les modifications du poids pulmonaire, la concentration protéique du LBA et la concentration en phosgène. De plus, la cellularité des LBA chez les animaux exposés est significativement augmentée avec une neutrophilie marquée (indicateur le plus sensible d'une exposition au phosgène). L'étude de ces paramètres, 3 jours après l'exposition montre que les modifications pulmonaires sont réversibles ou rapidement réparables.

◆ **Burleson et Keyes (1989)**

Les travaux de cette équipe portent sur l'impact immunotoxicologique d'une exposition au phosgène au niveau pulmonaire. Des rats mâles ont été exposés pendant 4 heures à 0,1, 0,5 et 1 ppm de phosgène. L'activité NK (Natural Killer) pulmonaire a ensuite été étudiée 1, 2, 4 et 7 jours après l'exposition.

Les résultats montrent une inhibition de cette activité NK aux 3 premiers temps d'évaluation avec un retour à la normale à J7 pour des concentrations de 0,5 et 1 ppm. Les effets du phosgène sur l'activité NK ne semblent pas être dus à une immunosuppression par mobilisation des macrophages alvéolaires.

◆ **Ghio et al., (1991)**

Afin de préciser le rôle des polynucléaires neutrophiles dans le développement de l'œdème pulmonaire induit par le phosgène, des rats ont été exposés à 0,5 ppm pendant 90 minutes. Des souris ont été également exposées pendant 90 minutes à 2 ppm de phosgène.

Le rôle des polynucléaires a été déterminé par l'utilisation de cyclophosphamide et/ou de colchicine qui inhibe la synthèse de leucotriène B₄ ayant un effet chimiotactique sur les leucocytes. Il apparaît que la colchicine, administrée 30 minutes après l'exposition diminue la mortalité induite par le phosgène aussi bien chez le rat que chez la souris.

Ainsi, il est possible de conclure que la mortalité et les lésions pulmonaires induites par le phosgène sont étroitement associées à l'afflux des polynucléaires neutrophiles dans les poumons.

◆ **Jaskot et al., (1991)**

Les effets sur diverses activités enzymatiques pulmonaires d'une exposition au phosgène ont été évalués chez des rats exposés à des concentrations de 0,1 à 1 ppm pour un même couple concentration-temps de 120 ppm.min.

Pour les différents couples testés, il apparaît que les effets sont dose-dépendants avec une forte augmentation des activités enzymatiques anti-oxydantes pour le couple 0,25 ppm*8 heures (2 fois supérieure à l'augmentation induite par le couple 0, 5 ppm*4 heures). Ces modifications d'activités enzymatiques anti-oxydantes semblent importantes dans la capacité du poumon à récupérer son homéostasie après une exposition aiguë au phosgène.

4.1.2.2 Chez le Lapin

◆ Ivanhoe et Meyers (1964)

Dans cette étude, des lapins ont été exposés au phosgène à des concentrations de 50 ppm pendant 14 minutes à 200 ppm pendant 25 minutes. Cette exposition entraîne une diminution marquée et immédiate de l'activité du nerf sympathique cervical caractérisée par une bradycardie et une hypotension systémique artérielle. Les effets observés sont liés à l'anoxie et l'hypercapnie résultant de l'exposition et induisant une stimulation des centres nerveux respiratoires. Le niveau d'activation de ces centres détermine l'importance des effets cardiorespiratoires provoquant ou non la mort des animaux.

4.1.2.3 Chez le chien

◆ Weston et Karel (1946, 1947)

Dans une première étude, des lots de 30 chiens ont été exposés pendant 10 minutes à 2, 5 et 10 mg/l de phosgène afin d'évaluer l'apparition et la durée de l'apnée transitoire induite par l'action irritante du produit. Ils ont également déterminé la proportion de rétention pulmonaire du toxique ainsi générée qui s'élève à 74 % de la quantité inhalée.

Le tableau ci-après résume les données recueillies (pourcentage d'observation) concernant les phénomènes d'apnée chez les chiens dans la minute suivant l'exposition :

| Concentration (mg/l) / ppm | | % d'animaux en apnée en fonction du temps | | |
|-------------------------------|-------|---|----------------|----------------|
| | | 0-15 secondes | 15-30 secondes | 30-45 secondes |
| 10 | 2 430 | 82 | 18 | - |
| 5 | 1 215 | 70 | 13 | 7 |
| 2 | 486 | 80 | 17 | 3 |

Les études suivantes ont permis une comparaison interspécifique entre des chiens, des chèvres et des singes. Il apparaît que la dose létale 50 % est identique pour les chiens et les chèvres. Néanmoins, le pourcentage de rétention pulmonaire du phosgène est plus important chez le chien (74 % vs 62,8 %) alors que l'apnée d'irritation est plus longue chez la chèvre (supérieure à 60 secondes pour les faibles concentrations).

◆ **Coman et al.**, (1947)

Cette équipe a évalué les lésions pulmonaires induites par diverses concentrations létales ou infralétales de phosgène chez des chiens, rats, chats et des lapins. Ils se sont penchés essentiellement sur la cinétique de développement de ces lésions et l'apparition de la mort. (Cf. § 4.1.1.3). Rappelons que chez les chiens survivants, une régression des lésions est observée deux mois après l'exposition (sauf de l'emphysème persistant).

◆ **Clay et Rossing** (1964)

Des études histologiques ont été effectuées par cette équipe chez des chiens exposés au phosgène (de 24 à 40 ppm) pendant 30 minutes. Les prélèvements pulmonaires ont été réalisés soit un à 2 jours après l'exposition, soit 7 jours après.

Chez les chiens ayant subi une exposition unique, l'examen microscopique montre une bronchiolite aiguë œdémateuse en zone terminale avec une nécrose de l'épithélium bronchiolaire. Aucune lésion significative n'est observée au niveau des voies aériennes supérieures, ni de la trachée.

Chez les chiens multi-exposés (4 à 10 fois), une bronchiolite chronique évolutive en zone proximale et intermédiaire des bronchioles respiratoires est observée. De plus, la prolifération fibroblastique entraîne l'apparition d'une "membrane" obstruant la lumière bronchiolaire et donc une diminution des capacités de respiration collatérale. Aucune atteinte du septum alvéolaire n'est enregistrée.

4.1.2.4 Chez le Chat

◆ **Cordier et Cordier** (1953)

Les travaux de cette équipe ont porté sur la détermination des limites de la loi de Haber pour des faibles concentrations en phosgène ("n" différent de 1) ainsi que sur les effets d'expositions répétées au phosgène. Les expérimentations ont été effectuées chez des chats exposés pendant des phases de 10 minutes à des concentrations de 5-6 ppm et 2,5-3,5 ppm de phosgène.

Pour les concentrations comprises entre 5 et 6 ppm répétées quotidiennement (jusqu'à 36 inhalations successives), un seul cas mortel a été observé après 7 jours d'administration. Les autres animaux ont présenté des lésions de broncho-pneumonie sans toutefois avoir présenté de signes cliniques respiratoires.

Pour les concentrations comprises entre 2,5 et 3,5 ppm, les animaux n'ont pas présenté de signes cliniques respiratoires. L'étude histologique n'a pas montré d'atteinte alvéolaire mais des lésions de pneumonie interstitielle ont néanmoins été observées.

Les conclusions de ces études sont que l'atteinte pulmonaire est indépendante du nombre d'expositions pour de faibles concentrations en phosgène et une durée d'exposition de 10 minutes.

4.1.2.5 Chez les Primates non humains

◆ Weston et Karel (1946, 1947)

Les études comparatives de 1947 (cf. § 4.1.2.3) ont montré que les primates sont beaucoup plus sensibles à l'inhalation de phosgène que les chiens et les chèvres. Ils présentent également le taux de rétention pulmonaire de la quantité de phosgène inhalée le plus élevé soit 79,2%.

4.2 ANALYSE DES DONNEES DE MORTALITE

4.2.1 Etudes qualitatives

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

- ◆ Zwart, Arts (1990)
- ◆ Boyland (1946)
- ◆ Van Eick (1981)
- ◆ Blagden (1994)

Les résultats de ces études sont présentés dans les tableaux en annexe (§8. Tableau 1).

4.2.2 Analyse quantitative

Cette analyse quantitative a été effectuée à partir des études retenues en § 4.2.1.

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

L'utilisation du logiciel de statistiques (MCSim[®]) a permis d'obtenir les paramètres des équations probit. Le calcul des CL₅₀ et CL₀₁ en fonction du temps d'exposition, s'est basé sur l'estimation des paramètres de régression ainsi obtenus. Les intervalles de confiance sont déterminés sous l'hypothèse d'une fonction de vraisemblance binomiale [FINNEY (1971)] et les tableaux 2, 3 et 4 en annexe (§ 8.) donnent les valeurs obtenues.

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

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

- **Souris** $Y = 1,58 \log C + 2,03 \log T - 11,1$ $n = 1,58/2,03 = 0,78$
- **Rat** $Y = 0,832 \log C + 1,22 \log T - 11,3$ $n = 0,83/1,22 = 0,68$
- **Cobaye** $Y = 1,67 \log C + 2,01 \log T - 10,6$ $n = 1,67/2,01 = 0,83$

Avec C = concentration d'exposition et T = durée d'exposition

Il est intéressant de noter que le phosgène a été utilisé par Haber pour la détermination de son équation $C^n \cdot t = k$, avec une valeur de n égale à 1. Pour cette substance, la létalité est d'ailleurs le plus souvent exprimée par le produit de la concentration par le temps, en ppm.minute ou $\text{mg}/\text{m}^3 \cdot \text{minute}$.

Pour la détermination de la valeur AEGL-3 (Federal Register, Janvier 2001), les données expérimentales de Zwart (1990) ont été utilisées afin de déterminer les seuils létaux en utilisant comme valeur n , celle calculée par Haber.

De plus, dans le Green Book (TNO, 1992), d'autres équations probit ont été établies qui sont les suivantes :

- **Espèce animale non connue** $Y = 3,69 \ln C + 3,69 \ln T - 24,49$ $n = 3,69/3,69 = 1$
- **Rat** $Y = 4,35 \ln C + 5,44 \ln T - 32,87$ $n = 4,35/5,44 = 0,8$

Les valeurs publiées dans le Green Book et par Haber présentent des valeurs pour les paramètres de régression et la constante n de Haber différentes des valeurs déterminées dans cette présente synthèse (nombre de données expérimentales différent). Les résultats que l'on peut obtenir sont donc fortement liés aux études retenues et à leurs données expérimentales.

4.3 ANALYSE DES EFFETS NON LETAUX

De très nombreuses études ont été menées pour de faibles concentrations d'exposition en phosgène. Ces études peuvent être utilisées pour la détermination du seuil des effets réversibles/irréversibles. Néanmoins, certaines d'entre elles s'attachent plus à la détermination des mécanismes physiopathogéniques.

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

| Espèce | Concentration (ppm) | Durée d'exposition (min) | Effets | Références |
|--------|---------------------|--------------------------|--|----------------------|
| Rat | 1,3 | 30 | Absence de lésions histologiques pulmonaires | Long (1961) |
| Rat | 74 | 13,5 | Mortalité | Coman (1947) |
| | 76,5 | 10,5 | Emphysème, œdème et congestion pulmonaires | |
| | 299 | 3,5 | Nécrose bronchiolaire | |
| | 20 | 57 | | |
| Rat | 2,5 | 20 | Absence d'œdème pulmonaire | Diller (1985) |
| | 5 | 10 | Présence d'œdème pulmonaire | |
| Rat | C.t = 13-54 ppm.min | | Absence de lésions prolifératives | Rinehart (1964,1965) |
| | C.t = 180 ppm.min | | Seuil de létalité | |
| Rat | 0,5-1 | 240 | Augmentation du poids pulmonaire | Currie (1987) |
| | 1 | 240 | Modifications pulmonaires réversibles | |
| Chien | 24-40 | 30 (1 exposition) | Bronchiolite aiguë oedémateuse, nécrose bronchiolaire | Clay (1964) |
| | 24-40 | 30 (4-10 expositions) | Bronchiolite chronique évolutive, diminution des capacités respiratoires | |
| Chat | 2,5-3,5 | 10 | Absence de signes cliniques respiratoires mais lésions de pneumonie interstitielle | Cordier (1953) |

5. REVUE DES RESULTATS

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

Les études de létalité chez l'animal sont très nombreuses, de qualité variable et parfois incomplètes. La mortalité induite par le phosgène a été étudié chez de nombreuses espèces animales (rongeurs, chiens, chats, ovins, ...). Il apparaît qu'il y a peu de variabilité interspécifique entre les rongeurs et que la relation $C.t = k$ soit applicable en général (sauf pour les très fortes ou très faibles concentrations).

Pour les nombreuses études d'expositions non-létales disponibles, il apparaît également qu'il n'y a pas ou peu de différences interspécifiques après une exposition aiguë au phosgène. De plus, les données disponibles chez l'homme permettent de constater que les effets pulmonaires induits par le phosgène et leur physiopathogénie sont identiques chez l'homme et l'animal. Le caractère similaire des mécanismes d'action toxique de cette substance permet donc d'extrapoler aisément les données animales à l'homme.

5.2 SEUILS DES EFFETS LETAUX CHEZ L'HOMME

Les tableaux N°2, 3 et 4 (en Annexe) donnent pour chaque espèce (rat, souris, cobaye) la CL_{50} et la CL_{01} pour des durées d'exposition pour 1, 10, 20, 30 et 60 minutes. L'analyse des résultats montre que le cobaye est l'espèce animale la plus sensible. Les valeurs de $CL_{1\%}$ obtenues en fonction du temps pour ces trois espèces animales sont les suivantes :

| CL _{1%} (ppm) | | | |
|------------------------|------|--------|--------|
| Temps (minutes) | Rat | Souris | Cobaye |
| 1 | 336 | 265 | 145 |
| 10 | 11 | 13,6 | 9 |
| 20 | 3,97 | 5,60 | 3,90 |
| 30 | 2,17 | 3,32 | 2,39 |
| 60 | 0,78 | 1,36 | 1,03 |

D'un point de vue statistique, le nombre restreint de données analysées chez le cobaye (une seule étude) rend les valeurs de CL_{50} et $CL_{1\%}$ obtenues chez le rat et la souris plus pertinentes.

Pour la détermination des seuils d'effets létaux, il est alors nécessaire de s'appuyer sur les données retenues afin de proposer une solution intermédiaire. Ces seuils reposent sur les valeurs de $CL_{1\%}$ pour des temps d'exposition de 1, 10, 20, 30 et 60 minutes.

Les résultats sont reportés dans le tableau ci-après :

| CL_{1%} | | | |
|----------------------------|-------------------------|----------------------|---|
| Temps (minutes) | Cobaye (ppm) | Rat (ppm) | Solution intermédiaire (ppm) |
| 1 | 145 | 336 | 150 |
| 10 | 9 | 11 | 10 |
| 20 | 3,90 | 3,97 | 4 |
| 30 | 2,39 | 2,17 | 2,2 |
| 60 | 1,03 | 0,78 | 1 |

D'après l'équation Probit $Y = 0,832\log(\text{dose}) + 1,22\log(\text{temps}) - 11,3$

La solution intermédiaire qui tient compte de la sensibilité du cobaye et du rat est confortée par l'étude de Boyland qui montre chez le rat :

- une absence de mortalité pour une exposition de 1 minute à 705 ppm (facteur de 4 par rapport au 150 ppm retenus),
- 25% de mortalité pour une exposition de 2 minutes à 304-407 ppm.

Ainsi, les seuils des effets létaux pour le phosgène retenus par le groupe de consensus sont les suivants :

| TEMPS (min) | CL_{1%} (ppm) |
|--------------------|------------------------------|
| 1 | 150 |
| 10 | 10 |
| 20 | 4 |
| 30 | 2 |
| 60 | 1 |

5.3 SEUILS DES EFFETS REVERSIBLES / IRREVERSIBLES

Au regard de la littérature disponible, il est possible de retenir entre autre, comme effets critiques irréversibles, l'impact sur les épithéliums respiratoires. Pour les experts toxicologues du groupe de consensus, l'irritation respiratoire provoque plutôt de l'incapacitation. Elle n'a donc pas été retenue comme effet critique.

L'analyse des données publiées permet de souligner l'absence de lésions histo-pathologiques de l'appareil respiratoire, chez le rat pour une exposition de 1,3 ppm pendant 30 minutes (Long et Hach, 1961). De plus, l'étude de Diller (1985) montre pour le couple 30 ppm/1mn, une initiation des lésions pulmonaires.

Ainsi, en appliquant la loi de Haber à partir des résultats de l'étude de Diller en retenant comme valeur de "n" celle de Haber (soit n=1), il est possible de retenir les seuils suivants pour l'apparition des effets irréversibles :

| Durée d'exposition (minutes) | Concentration (ppm) |
|---|--------------------------------|
| 1 | 30 |
| 10 | 3 |
| 20 | 1,5 |
| 30 | 1 |
| 60 | 0,5 |

6. CONCLUSION

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

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

◆ Seuils d'effets létaux

| TEMPS (min) | CL _{1%} (ppm) |
|-------------|------------------------|
| 1 | 150 |
| 10 | 10 |
| 20 | 4 |
| 30 | 2 |
| 60 | 1 |

◆ Seuils d'effets irréversibles

| TEMPS (min) | CONCENTRATION (ppm) |
|-------------|---------------------|
| 1 | 30 |
| 10 | 3 |
| 20 | 1,5 |
| 30 | 1 |
| 60 | 0,5 |

7. REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

1. **ACGIH** (1991) Documentation of the threshold limit values and biological exposure indices. Vol , In: Eds, .
2. **Arts J.H., Zwart A., Schoen E.D. and Klokman-Houweling J.M.** (1989) - Determination of concentration-time-mortality relationships versus LC50s according to OECD guideline 403. *Exp Pathol*, **37**, 1-4, 62-66.
3. **Assad A., Nold J., Petrali J., Moore D., Mitcheltree L. and Corcoran K.** (1991 - Atlanta) Pulmonary pathological alterations in sheep exposed to lethal dose of phosgene. In: *75th Annual Meeting of the American Societies for Experimental Biology*, , Eds, A484.
4. **Assad A., Trotz M., Moore D., Nold J., Corcoran K., Hurt H., Keeler J., Phillips K. and Said S.I.** (1990 - Boston) Aracidonic acid metabolites as early markers of phosgene-induced acute lung injury and pulmonary edema. In: *World Conference on Lung Health*, , Eds, A420.
5. **Beard R.R.** (1982) - Inorganic compounds of oxygen, nitrogen, and carbon. New York, John Wiley & Sons, vol 2C, pp. 4126-4128.
6. **Blagden S.M.** (1994) - Phosgene: Multiple exposure time acute inhalation toxicity study in the rat. Rhone Poulenc - Secteur Agro. Sophia Antipolis. rapport non publié. Projet :282/391.
7. **Box G.E.P.** (1947a) - The relationship between survival time and dosage with certain toxic agents. *Br J Pharmacol*, **2**, 27-37.
8. **Box G.E.P. and Cullumbine H.** (1947b) - The effect of exposure to sub-lethal doses of phosgene on the subsequent L (Ct) 50 for rats and mice. *Br J Pharmacol.*, **2**, 38-55.
9. **Boyd E.M. and Perry W.F.** (1960) - Respiratory tract fluid and inhalation of phosgene. *J.Pharm.Pharmacol.*, **12**, 726-732.
10. **Boyland E., McDonald F.F. and Rumens** (1946) - The variation in the toxicity of phosgene for small animals with the duration of exposure. *Br J Pharmacol.*, **2**, 81-89.
11. **Bradley B.L. and Unger K.M.** (1982) - Phosgene inhalation: A case report. *Texas Med.*, **78**, 51-43.
12. **Buffat J.J., Skonieczny M., Bizouarn P., Petit X. and Vassort E.** (1988) - Les blessés chimiques par les suffocants. *Médecines et armées*, **16**, 3, 181-188.
13. **Burleson G.R. and Keyes L.L.** (1989) - Natural killer activity in Fischer-344 rat lungs as a method to assess pulmonary immunocompetence: immunosuppression by phosgene inhalation. *Immunopharmacol Immunotoxicol*, **11**, 2-3, 421-443.
14. **Cameron G.R. and Courtice F.C.** (1946) - The production and removal of oedema fluid in the lung after exposure to carbonyl chloride (phosgene). *J Physiolol*, **105**, 175-185.
15. **Cameron G.R., Courtice F.C. and Foss G.L.** (1942) - Effect of exposing different animals to a low concentration of phosgene 1:1,000,000 (4 mg/m³) for 5 hours. Washington. 2339.
16. **Cameron G.R. and Foss G.L.** (1941) - Effect of low concentrations of phosgene for 5 hours on 5 consecutive days in groups of different animals. Washington. 2316.
17. **Chassis H.** (1944) - Phosgene: review of literature on the effect of exposure in man and experimental animals. Contract W-49-036-CWS-1.

18. **Clay J.R., and Rossing R.G.** (1964) - Histopathology of exposure of phosgene: an attempt to produce pulmonary emphysema experimentally. *Arch Pathol*, **78**, 544-551.
19. **Coman D.R., Bruner H.D., Horn R.C., Friedman M., Boche R.D., McCarthy M.D., Gibbon M.H. and Schultz J.** (1947) - Pulmonary alterations in rats due to acute phosgene inhalation. *Fundam Appl Toxicol*, **8**, 1, 107-114.
20. **Cordier D. and Cordier G.** (1953a) - Do repeated inhalation of weak concentration of phosgene sensitize the organism to a stronger concentration? *CR Sci Biol*, **147**, 327-330.
21. **Cordier D. and Cordier G.** (1953b) - The toxicity of weak concentration of phosgene after repeated inhalations. *J Physiol*, **45**, 421-428.
22. **Currie W.D., Hatch G.E. and Frosolono M.F.** (1987) - Pulmonary alterations in rats due to acute phosgene inhalation. *Fundam Appl Toxicol*, **8**, 1, 107-114.
23. **Currie W.D., Pratt P.C. and Frosolono M.F.** (1985) - Response of pulmonary energy metabolism to phosgene. *Toxicol Ind Health*, **1**, 2, 17-27.
24. **Delepine S.** (1922) - Summary notes on two fatalities due to inhaling phosgene. *J Ind Hyg*, **IV**, 433-440.
25. **Diller W.F.** (1974) - [Clinical course and pathology of phosgene poisoning (author's transl)]. *Pneumonologie*, **150**, 2-4, 139-148.
26. **Diller W.F.** (1985) - Pathogenesis of phosgene poisoning. *Toxicol Ind Health*, **1**, 7-15.
27. **Diller W.F., Bruch J. and Dehnen W.** (1985) - Pulmonary changes in the rats following low phosgene exposure. *Arch Toxicol*, **57**, 184-190.
28. **Diller W.F., Schnellbacher F. and Wustefeld E.** (1979) - [Late pulmonary sequelae of phosgene poisoning or inhalation-toxic pulmonary edema resp.]. *Zentralbl Arbeitsmed Arbeitsschutz Prophyl*, **29**, 1, 5-16.
29. **Diller W.F. and Zante R.** (1982) - [Dose-response relations in the phosgene effect on humans and animals (literature study)]. *Zentralbl Arbeitsmed Arbeitsschutz Prophyl Ergonomie*, **32**, 10, 360-368.
30. **Durlacher S.H. and Bunting H.** (1947) - Pulmonary changes following exposure to phosgene. *Am J Pathol*, **23**, 679-693.
31. **EPA** (1986) - Health Assessment Document for phosgene - Review Draft. NTIS. Washington. PB87-147039.
32. **Everett E.D. and Overholt E.L.** (1968) - Phosgene poisoning. *JAMA*, **205**, 4, 103-105.
33. **Fabre M., Boudet F., Boe M., Beyria B. and Lareng L.** (1983) - [Phosgene poisoning]. *Toxicol Eur Res*, **5**, 4, 185-188.
34. **Flury F. and Zernik F.** (1931) - Phosgene. In: Noxious gases--Vapors, Mist smoke and dust Particles. *Verlag von Julius Springer.*, 400-415.
35. **Franch S. and Hatch G.E.** (1986) - Pulmonary biochemical effects of inhaled phosgene in rats. *J Toxicol Environ Health*, **19**, 3, 413-423.
36. **Frosolono M.F.** (1976) - Basic mechanism, diagnostic procedures and therapeutic countermeasures for phosgene poisoning in animals. Final report MCA.
37. **Frosolono M.F.** (1977) - Basic mechanism, diagnostic procedures and therapeutic countermeasures for phosgene poisoning in animals. Final report MCA.

38. **Frosolono M.F. and Currie W.D.** (1985) - Effect of phosgene on the pulmonary surfactant system (PSS) Dose-response relationships. *Biochemistry*, **24**, 3386.
39. **Frosolono M.F. and Currie W.D.** (1985) - Response of the pulmonary surfactant system to phosgene. *Toxicol Ind Health*, **1**, 2, 29-35.
40. **Frosolono M.F. and Pawlowski R.** (1977) - Effect of phosgene on rat lungs after single high-level exposure. *Arch Environ Health*, **32**, 6, 271-277.
41. **Galdston M., Leutscher J.A. and Longcope W.T.** (1947a) - A study of the residual effects of phosgene poisoning in human subjects: I after acute exposure. *J Clin Invest*, **26**, 145-168.
42. **Gerritsen W.B. and Buschmann C.H.** (1960) - Phosgene poisoning caused by the use of chemical paint removers containing methylene chloride in ill-ventilated rooms heated by kerosene stoves. *Br J Ind Med*, **17**, 187-189.
43. **Ghio A.J., Kennedy T.P., Hatch G.E. and Tepper J.S.** (1991) - Reduction of neutrophil influx diminishes lung injury and mortality following phosgene inhalation. *J Appl Physiol*, **7**, 2, 657-665.
44. **Glass W.L., Harris E.A. and Whitlock R.M.** (1971) - Phosgene poisoning: case report. *N Z Med J*, **74**, 386-389.
45. **Gross P., Rinehart W.E. and Hatch T.** (1965) - Chronic pneumonitis caused by phosgene. *Arch Environ Health*, **10**, 768-775.
46. **Halpern B.N., Cruchoaud S., Vermeil G. and Roux J.L.** (1950) - Experimental study on the pathogenesis and treatment of acute pulmonary edema. *Arch Int Pharmacodyn Ther*, **82**, 425-476.
47. **Hatch G.E., Slade R., Stead A.G. and Graham J.A.** (1986) - Species comparison of acute inhalation toxicity of ozone and phosgene. *J Toxicol Environ Health*, **19**, 1, 43-53.
48. **Henderson Y. and Haggard H.W.** (1943) - Noxious gases and the principles of respiration influencing their action Phosgene. New York, Reinhold Publishing Corp. 2nd Ed, Andrew.ed, pp. 137-138.
49. **Henschler D. and Laux W.** (1960) - On the specificity of a tolerance increase by repeated inhalation of pulmonary edema-producing gases. *Arch Exp Pathol Pharmacol*, **239**, 433-441.
50. **Illing J.W., Mole M.L. and Graham J.A.** (1988) - Influence of phosgene inhalation on extrapulmonary effects in mice. *Inhal Toxicol*, **1**, 13-20.
51. **INRS** (2000) - Fiche toxicologique n° 72 - Phosgene. Institut National de Recherche et de Sécurité. http://www.inrs.fr/index_fla.html.
52. **Ivanhoe F. and Meyers F.H.** (1964) - Phosgene poisoning as an example of neuropralytic acute pulmonary adema: The symathetic vasomotor reflex invoved. *Dis Chest*, **46**, 211-218.
53. **Jaskot R.H., Grose E.C., Richards J.H. and Doerfler D.L.** (1991) - Effects of inhaled phosgene on rat lung antioxidant systems. *Fundam Appl Toxicol*, **17**, 4, 666-674.
54. **Karel L. and Weston R.E.** (1947) - The biological assay of inhaled substance by the dosimetric method: the retained median lethal dose and the respiratory response in unanesthetized normal goats exposed to different concentrations of phosgene. *J Ind Hyg Toxicol*, **29**, 23-28.
55. **Keeler J.R., Hurt H.H., Nold J.B., Corcoran K.D. and Tezak-Reid T.M.** (1990a) - Phosgene-induced lung injury in sheep. *Inhal Toxicol*, **2**, 391-406.

56. **Keeler J.R., Hurt H.H., Nold J.B. and Lennox W.J.** (1990b) - Estimation of the LCt50 of phosgene in sheep. *Drug Chem Toxicol.*, **13**, (2-3), 229-239.
57. **Laqueur E. and Magnus R.** (1921) - Combat gas poisoning III Experimental pathology of phosgene poisoning. *Z. Gesamte Exp Med*, **13**, 31-107.
58. **Lim S.C., Yang J.Y., Jang A.S., Park Y.U., Kim Y.C., Choi I.S. and Park K.O.** (1996) - Acute lung injury after phosgene inhalation. *Korean J Intern Med*, **11**, 1, 87-92.
59. **Lipsett M.J., Shusterman D.J. and Beard R.R.** (1994) Phosgene. In: Industrial hygiene and toxicology poisoning. *Z. vol II*, In: G. D. and C. Clayton, F.E. Eds, 4557-4563.
60. **Long J.E. and Hacht T.F.** (1961) - A method for assessing the physiological impairment produced by low-level exposure to pulmonary irritants. *Am Ind Hyg Assoc J*, **22**, 6-13.
61. **Mautone A.J., Katz Z. and Scarpelli E.M.** (1985) - Acute responses to phosgene inhalation and selected corrective measures (including surfactant). *Toxicol Ind Health*, **1**, 2, 37-57.
62. **Meek W.J. and Eyster J.A.E.** (1920) - Experiments on the pathological physiology of acute phosgene poisoning. *Am J Physiol*, **51**, 303-320.
63. **Misra N.P., Manoria P.C. and Saxena K.** (1985) - Fatal pulmonary oedema with phosgene poisoning. *J Assoc Physicians India*, **33**, 6, 430-431.
64. **NIOSH** (1976) - Criteria for a recommended standard: occupational exposure to phosgene, .
65. **NIOSH** (1994) - Phosgene. *NIOSH Pocket Guide to chemical Hazards*, 252-253.
66. **NIOSH** (1997) Phosgene. *vol* , In: *NIOSH pocket guide to chemical hazards*, Eds, 252-253.
67. **Patty's** (1994) Phosgene. *vol* , In: *Patty's industrial hygiene and toxicology*, Eds, 4558-4563.
68. **Pawlowski R. and Frosolono M.F.** (1977) - Effect of phosgene on rat lungs after single high-level exposure. II. Ultrastructural alterations. *Arch Environ Health*, **32**, 6, 278-283.
69. **Polednak A.P.** (1980) - Mortality among men occupationally exposed to phosgene in 1943--1945. *Environ Res*, **22**, 2, 357-367.
70. **Polednak A.P. and Hollis D.R.** (1985) - Mortality and causes of death among workers exposed to phosgene in 1943-45. *Toxicol Ind Health*, **1**, 2, 137-151.
71. **Regan R.A.** (1985) - Review of clinical experience in handling phosgene exposure cases. *Toxicol Ind Health*, **1**, 2, 69-72.
72. **Rinehart W.E.** (1962) - A study of the concentration x time (CT) relationship insub-lethal exposures to phosgene (dissertation). University Microfilms, Inc. Ann Arbor MI. Pittsburg. 62-6675.
73. **Rinehart W.E. and Hatch T.** (1964) - Concentration-time product (CT) as an expression of dose in sublethal exposures to phosgene. *AIHA Journal*, **25**, 545-553.
74. **Sandall T.E.** (1922) - The later effects of gas poisoning. *Lancet*, **203**, 857-859.
75. **Schroeder S. and Gurtner G.H.** (1992) - Evidence for a specific difference in susceptibility and mechanisms of phosgene toxicity between rabbits and dogs. *Am Rev Respir Dis*, **145**, (4 Part 2), A606.

76. **Sciuto A.M.** (1998) - Assessment of early acute lung injury in rodents exposed to phosgene. *Arch Toxicol*, **72**, 5, 283-288.
77. **Sciuto A.M., Guo L., Kennedy T.P., Michael J.R. and Gurtner G.H.** (1987) - Phosgene exposure causes acute bronchoconstriction which is abolished by leukotriene synthesis or function. *Am Rev Respir Dis*, **135**, (4 Part 2), A95.
78. **Selgrade M.K., Starnes D.M., Illing J.W., Daniels M.J. and Graham J.A.** (1989) - Effects of phosgene exposure on bacterial viral, and neoplastic lung disease susceptibility in mice. *Inhal Toxicol*, **1**, 243-259.
79. **Slade R., Highfill J.W. and Hatch G.E.** (1989) - Effects of depletion of ascorbic acid on the acute inhalation toxicity of nitrogen dioxide, ozone, and phosgene. *Inhal Toxicology*, **1**, 261-271.
80. **Steel J.P.** (1942) - Phosgene poisoning. *Lancet*, **1**, 316-317.
81. **TEMIS** (1997) - Phosgene.
82. **Ten Berge W.F., Zwart A. and Appelman L.M.** (1986) - Concentration-time mortality response relationship of irritant and systemically acting vapours and gases. *J Hazard Mater*, **13**, 301-309.
83. **Tobias J.M.** (1945) - The pathological physiology of the lung after phosgene. In: fasciculus of chemical warfare medicine: v. II, respiratory tract. DC: National Research Council Committee on treatment of gas Casualties. Washington, 331-391.
84. **Underhill F.P.** (1920) - The lethal war gases. Physiology and experimental treatment. New Haven Yale, University Press.
85. **US EPA** (1986) - Health assessment document for phosgene, Office of Health and Environmental Assessment, .
86. **Van Eick A.J., de Rooij C.G. and Bogaerts W.J.C.** (1981) - Comparative study of the acute inhalation toxicity of methyl fluorosulfate and phosgene in mice. TNO. Rijswijk.
87. **Van Eick A.J., de Rooij C.G. and Bogaerts W.J.C.** (1981) - Glucocorticosteroids in the therapy of acute phosgene poisoning in rats and mice. TNO. Rijswijk. A76/K/094.
88. **Weston R.E. and Karel L.** (1946) - An application of the dosimetric method for biologically assaying inhaled substances: the determination of the retained median lethal dose percentage retention and respiratory response in dogs exposed to different concentrations of phosgene. *J Pharmacol Exptl Ther*, **88**, 195.
89. **Weston R.E. and Karel L.** (1947) - An adaptation of the dosimetric method for use in smaller animals. The retained median lethal dose and the respiratory response in normal, unanesthetized, rhesus monkeys (*Macaca mulatta*) exposed to phosgene. *J Ind Hyg Toxicol*, **29**, 29-33.
90. **Winternitz M.C., Lambert R.A. and Jackson L.** (1920) - The pathology of phosgene poisoning. In: collected studies on the pathology of was gas poisoning. New haven, CT: Yale Univ.Press, pp. 35-66.
91. **Yang Y.G., Gilmour M.I., Lange R., Burleson G.R. and Selgrade M.K.** (1995) - Effects of acute exposure to phosgene on pulmonary host defenses and resistance to infection. *Inhal Toxicol*, **7**, 3, 393-404.
92. **Zielhuis R.L.** (1970) - Tentative emergency exposure limits for sulphur dioxide, sulphuric acid, chlorine and phosgene. *Ann Occup Hyg*, **13**, 171-176.

93. **Zwart A., Arts J.H.E. and Klokman -H., J.M.** (1990) - Determination of concentration time mortality relationships to replace LC50 values. *Inhal Toxicol*, **2**, 105-117.

8. ANNEXES

Tableau 1 : principales données expérimentales sur la mortalité induite par le phosgène.

| Etudes | Espèces | Durée d'exposition (min) | Concentration (ppm) | Nombre de décès | Nombre d'animaux par lot | Valeur |
|----------------------|---------|--|---------------------|-----------------|--------------------------|--------|
| ZWART, ARTS (1990) | Rat | 5 | 12,1 | 0 | 10 | 1 |
| | | | 50,4 | 0 | 10 | |
| | | | 96,3 | 0 | 10 | |
| | | | 139 | 0 | 10 | |
| | | | 172,3 | 0 | 10 | |
| | | | 195,3 | 0 | 10 | |
| | | | 207 | 9 | 10 | |
| | | 10 | 12,3 | 0 | 10 | |
| | | | 36,3 | 0 | 10 | |
| | | | 74,3 | 3 | 10 | |
| | | | 79 | 1 | 10 | |
| | | | 87,2 | 4 | 10 | |
| | | | 91,4 | 9 | 10 | |
| | | | 104,7 | 9 | 10 | |
| | | 30 | 12,3 | 0 | 10 | |
| | | | 15 | 0 | 10 | |
| | | | 16 | 1 | 10 | |
| | | | 17,3 | 5 | 10 | |
| | | | 24,7 | 9 | 10 | |
| | | 60 | 6,4 | 1 | 10 | |
| | | | 8,9 | 2 | 10 | |
| | | | 9,1 | 0 | 10 | |
| | | | 12,3 | 9 | 10 | |
| | | CL₅₀ 10 min = 82,5 ppm CL₅₀ 30 min = 20,7 ppm CL₅₀ 60 min = 12,1 ppm | | | | |
| RHONE-POULENC (1994) | Rat | 15 | 9,13 | 0 | 10 | 1 |
| | | 30 | 9,13 | 5 | 10 | |
| | | 60 | 3,83 | 0 | 10 | |
| | | | 9,13 | 10 | 10 | |
| | | | 11,52 | 10 | 10 | |
| | | | 17,57 | 10 | 10 | |

Tableau 1 (suite) : principales données expérimentales sur la mortalité induite par le phosgène.

| Etudes | Espèces | Durée d'exposition (min) | Concentration (ppm) | Nombre de décès | Nombre d'animaux par lot | Valeur |
|---|---------|--------------------------|---------------------|-----------------|--------------------------|--------|
| VAN EICK (1981) | Rat | 10 | 93 | 2 | 6 | 1 |
| | | | 96 | 6 | 7 | |
| | | | 98,4 | 9 | 9 | |
| | | | 100,8 | 6 | 7 | |
| BOX (1947) | Rat | 10 | 37,3 | 7 | 12 | 2 |
| | | | 38,5 | 14 | 20 | |
| | | | 74 | 6 | 12 | |
| | | | 101,5 | 10 | 12 | |
| | | | 145,4 | 12 | 12 | |
| | | | 173,3 | 12 | 12 | |
| | | | 228 | 20 | 20 | |
| | | | 19,7 | 0 | 12 | |
| | | | 56,8 | 8 | 12 | |
| | | | 61,7 | 7 | 11 | |
| | | | 77,8 | 9 | 12 | |
| | | | 108,6 | 11 | 12 | |
| | | | 123,5 | 9 | 9 | |
| CL₅₀ 10 min = 38-75 ppm | | | | | | |
| BOYLAND (1946) | Rat | 0,25 | 3 110 | 0 | 4 | 1 |
| | | | 6 026 | 0 | 4 | |
| | | | 9 720 | 1 | 4 | |
| | | | 15 552 | 2 | 8 | |
| | | | 19 440 | 5 | 16 | |
| | | | 28 188 | 3 | 12 | |
| | | | 40 338 | 7 | 12 | |
| | | 0,5 | 2 819 | 0 | 4 | |
| | | | 4 666 | 4 | 12 | |
| | | | 6 804 | 8 | 20 | |
| | | 12 490 | 13 | 20 | | |
| | | 15 552 | 7 | 8 | | |

Tableau 1 (suite) : principales données expérimentales sur la mortalité induite par le phosgène.

| Etudes | Espèces | Durée d'exposition (min) | Concentration (ppm) | Nombre de décès | Nombre d'animaux par lot | Valeur | |
|-------------------------|---------|--------------------------|---------------------|-----------------|--------------------------|--------|--|
| BOYLAND (1946) Suite | Rat | 1 | 705 | 0 | 4 | 2 | |
| | | | 1 385 | 0 | 4 | | |
| | | | 3 037 | 3 | 12 | | |
| | | | 5 273 | 10 | 12 | | |
| | | | 6 561 | 7 | 8 | | |
| | | | 7 776 | 3 | 4 | | |
| | | | 13 608 | 8 | 8 | | |
| | | | 2 | 304 | 1 | 4 | |
| | | | | 407 | 1 | 4 | |
| | | | | 717 | 3 | 8 | |
| | | | | 1 422 | 6 | 8 | |
| | | | 4 | 150 | 1 | 10 | |
| | | | | 176 | 3 | 10 | |
| | | | | 316 | 3 | 4 | |
| | | | | 371 | 10 | 12 | |
| | | | 8 | 73 | 2 | 10 | |
| | | | | 87,5 | 12 | 30 | |
| | | | | 105 | 1 | 10 | |
| | | | | 110 | 8 | 10 | |
| | | 113 | | 24 | 40 | | |
| | | 124 | | 7 | 10 | | |
| | | 16 | 21 | 1 | 10 | | |
| | | | 26,5 | 0 | 10 | | |
| | | | 29 | 3 | 10 | | |
| | | | 44,5 | 14 | 20 | | |
| | | 32 | 13 | 4 | 10 | | |
| | | | 13,5 | 2 | 10 | | |
| | | | 15 | 2 | 10 | | |
| 16,9 | | | 5 | 10 | | | |
| 17,3 | | | 7 | 10 | | | |
| 20 | | | 7 | 10 | | | |

Tableau 1 (suite) : principales données expérimentales sur la mortalité induite par le phosgène

| Etudes | Espèces | Durée d'exposition (min) | Concentration (ppm) | Nombre de décès | Nombre d'animaux par lot | Valeur |
|-------------------------|---------|--|---------------------|-----------------|--------------------------|--------|
| BOYLAND (1946) Suite | Rat | 64 | 9,5 | 4 | 10 | 2 |
| | | | 9,7 | 2 | 10 | |
| | | | 10,9 | 2 | 10 | |
| | | | 11,3 | 21 | 30 | |
| | | | 13,2 | 10 | 10 | |
| | | | 13,3 | 10 | 10 | |
| ZWART, ARTS (1990) | Souris | 5 | 12,1 | 0 | 10 | 1 |
| | | | 50,4 | 0 | 10 | |
| | | | 96,3 | 0 | 10 | |
| | | | 139 | 7 | 10 | |
| | | | 172,3 | 5 | 10 | |
| | | | 195,3 | 4 | 10 | |
| | | | 207 | 8 | 10 | |
| | | 10 | 12,3 | 0 | 10 | |
| | | | 36,3 | 0 | 10 | |
| | | | 74,3 | 2 | 10 | |
| | | | 79 | 4 | 10 | |
| | | | 87,2 | 7 | 10 | |
| | | | 91,4 | 10 | 10 | |
| | | | 104,7 | 10 | 10 | |
| | | 30 | 12,3 | 1 | 10 | |
| | | | 15 | 1 | 10 | |
| | | | 16 | 9 | 10 | |
| | | | 17,3 | 9 | 10 | |
| | | | 24,7 | 5 | 10 | |
| | | 60 | 6,4 | 6 | 10 | |
| | | | 8,9 | 8 | 10 | |
| | | | 9,1 | 8 | 10 | |
| | | | 12,3 | 9 | 10 | |
| | | <p>CL₅₀ 10 min = 79,5 ppm (mâles) et 63 ppm (femelles) CL₅₀ 30 min = 18,8 ppm (mâles) et 11,6 ppm (femelles) CL₅₀ 60 min = 9,4 ppm (mâles) et 5,2 ppm (femelles)</p> | | | | |

Tableau 1 (suite) : principales données expérimentales sur la mortalité induite par le phosgène

| Etudes | Espèces | Durée d'exposition (min) | Concentration (ppm) | Nombre de décès | Nombre d'animaux par lot | Valeur |
|--|---------|--------------------------|---------------------|-----------------|--------------------------|--------|
| VAN EICK (1981) | Souris | 10 | 103,3 | 4 | 10 | 1 |
| | | | 104,7 | 4 | 5 | |
| | | | 105 | 9 | 10 | |
| | | | 107 | 7 | 10 | |
| | | | 108,5 | 5 | 10 | |
| | | | 109,8 | 5 | 5 | |
| | | | 111,3 | 8 | 10 | |
| | | | 113 | 13 | 15 | |
| | | | 114,3 | 7 | 10 | |
| | | | 116,7 | 5 | 10 | |
| BOX (1947) | Souris | 10 | 14,8 | 0 | 16 | 2 |
| | | | 37 | 14 | 16 | |
| | | | 60,5 | 16 | 16 | |
| CL₅₀ 10 min = 25,2 ppm | | | | | | |
| BOYLAND (1946) | Souris | 0,25 | 11 178 | 7 | 20 | 2 |
| | | | 19 148 | 20 | 20 | |
| | | 0,5 | 3 839 | 3 | 20 | |
| | | | 5 443 | 15 | 20 | |
| | | | 8 262 | 20 | 20 | |
| | | 1 | 1 021 | 5 | 20 | |
| | | | 2 236 | 19 | 20 | |
| | | | 2 309 | 20 | 20 | |
| | | 2 | 234 | 2 | 20 | |
| | | | 316 | 3 | 20 | |
| | | | 377 | 6 | 20 | |
| | | | 419 | 24 | 40 | |
| | | | 450 | 13 | 20 | |
| | | | 607,5 | 19 | 20 | |
| 693 | 20 | | 20 | | | |

Tableau 1 (suite) : principales données expérimentales sur la mortalité induite par le phosgène

| Etudes | Espèces | Durée d'exposition (min) | Concentration (ppm) | Nombre de décès | Nombre d'animaux par lot | Valeur |
|-------------------------|---------|--------------------------|---------------------|-----------------|--------------------------|--------|
| BOYLAND (1946) Suite | Souris | 4 | 150 | 1 | 10 | 1 |
| | | | 176 | 8 | 20 | |
| | | | 214 | 17 | 20 | |
| | | 8 | 51 | 4 | 10 | |
| | | | 73 | 1 | 10 | |
| | | | 89 | 14 | 20 | |
| | | | 105 | 17 | 20 | |
| | | | 110 | 16 | 20 | |
| | | | 16 | 21 | 0 | |
| | | 16 | 23 | 2 | 10 | |
| | | | 26,5 | 2 | 10 | |
| | | | 29 | 9 | 10 | |
| | | | 29,6 | 8 | 20 | |
| | | | 31 | 8 | 20 | |
| | | | 35 | 12 | 20 | |
| | | | 44,5 | 20 | 20 | |
| | | | 46 | 10 | 20 | |
| | | | 46,3 | 20 | 20 | |
| | | | 52,5 | 14 | 20 | |
| | | | 32 | 13 | 7 | |
| | | 13,5 | | 3 | 10 | |
| | | 13,7 | | 5 | 20 | |
| | | 17,3 | | 8 | 10 | |
| | | 64 | 6,3 | 3 | 20 | |
| | | | 6,7 | 7 | 20 | |
| | | | 7,9 | 15 | 20 | |
| | | | 9,7 | 10 | 10 | |
| 13,2 | 10 | | 10 | | | |

Tableau 1 (suite) : principales données expérimentales sur la mortalité induite par le phosgène

| Etudes | Espèces | Durée d'exposition (min) | Concentration (ppm) | Nombre de décès | Nombre d'animaux par lot | Valeur |
|---|---------|--------------------------|---------------------|-----------------|--------------------------|--------|
| UNDERHILL (1920) | Chien | 15 | 41-50 | 8 | 25 | 1 |
| | | | 51-60 | 18 | 39 | |
| | | | 61-70 | 38 | 79 | |
| | | | 71-80 | 34 | 53 | |
| | | | 81-90 | 39 | 56 | |
| | | | 91-100 | 22 | 36 | |
| | | | 101-110 | 28 | 33 | |
| | | | 111-125 | 6 | 6 | |
| CL₅₀ 15 min = 60-70 ppm | | | | | | |
| BOYLAND (1946) | Cobaye | 0,25 | 2 624 | 0 | 6 | 1 |
| | | | 4 082 | 1 | 6 | |
| | | | 6 221 | 2 | 3 | |
| | | | 7 193 | 6 | 6 | |
| | | 0,5 | 1 142 | 3 | 6 | |
| | | | 2 041 | 2 | 3 | |
| | | | 2 479 | 4 | 6 | |
| | | | 3 742 | 6 | 6 | |
| | | 1 | 413 | 2 | 6 | |
| | | | 753 | 8 | 9 | |
| | | | 972 | 3 | 3 | |
| | | | 1 106 | 5 | 6 | |
| | | | 1 823 | 3 | 3 | |
| | | | 2 163 | 3 | 3 | |
| | | 2 | 190,5 | 2 | 7 | |
| | | | 219 | 3 | 6 | |
| | | | 535 | 6 | 6 | |
| | | | 1 032 | 6 | 6 | |
| | | 4 | 86,5 | 4 | 10 | |
| | | | 102 | 8 | 10 | |
| 116 | 9 | | 10 | | | |
| 151 | 4 | | 6 | | | |

Tableau 1 (suite) : principales données expérimentales sur la mortalité induite par le phosgène

| Etudes | Espèces | Durée d'exposition (min) | Concentration (ppm) | Nombre de décès | Nombre d'animaux par lot | Valeur |
|---|---------|--------------------------|---------------------|-----------------|--------------------------|--------|
| BOYLAND (1946) Suite | Cobaye | 8 | 36,5 | 2 | 10 | 1 |
| | | | 49 | 8 | 10 | |
| | | | 51,5 | 13 | 16 | |
| | | | 53 | 9 | 10 | |
| | | | 73 | 6 | 6 | |
| | | 16 | 21 | 2 | 10 | |
| | | | 25 | 5 | 10 | |
| | | | 26,5 | 4 | 6 | |
| | | | 29 | 11 | 16 | |
| | | 32 | 12 | 2 | 10 | |
| | | | 13 | 6 | 10 | |
| | | | 13,5 | 11 | 16 | |
| | | | 13,7 | 8 | 10 | |
| | | | 14 | 8 | 10 | |
| | | | 17 | 6 | 6 | |
| | | 64 | 10 | 2 | 6 | |
| 12 | 6 | | 10 | | | |
| 13 | 9 | | 10 | | | |
| 13,2 | 5 | | 6 | | | |
| HALPERN (1950) | Lapin | 30 | 97 | 4 | 7 | 1 |
| | | | | 3 | 5 | |
| | | | 121,5 | 6 | 8 | |
| | | | 134 | 7 | 8 | |
| CL₇₀ 30 min = 100-135 ppm | | | | | | |
| KEELER (1990) | Mouton | 10 | 136,6 | 0 | 2 | 2 |
| | | | 245 | 0 | 2 | |
| | | | 432,5 | 2 | 2 | |
| | | | 768 | 2 | 2 | |
| CL₅₀ 10 min = 333 ppm | | | | | | |
| KEELER (1990) | Mouton | 10 | 547 | 5 | 5 | 2 |

Tableaux 2, 3 et 4 : Seuils des effets létaux déterminés pour le phosgène

Tableau 2 : Résultats pour les Souris

| Temps | CL1 % [IC95] | CL50 % [IC95] |
|-------|---|---|
| 1 | 265[2.08.10 ⁺⁰² ;3.36.10 ⁺⁰²] | 1170[1.07.10 ⁺⁰³ ;1.27.10 ⁺⁰³] |
| 10 | 13.6[1.09.10 ⁺⁰¹ ;1.72.10 ⁺⁰¹] | 60.6[5.73.10 ⁺⁰¹ ;6.39.10 ⁺⁰¹] |
| 20 | 5.60[4.46.10 ⁺⁰⁰ ;7.07.10 ⁺⁰⁰] | 24.8[2.33.10 ⁺⁰¹ ;2.64.10 ⁺⁰¹] |
| 30 | 3.32[2.63.10 ⁺⁰⁰ ;4.19.10 ⁺⁰⁰] | 14.7[1.37.10 ⁺⁰¹ ;1.58.10 ⁺⁰¹] |
| 60 | 1.36[1.08.10 ⁺⁰⁰ ;1.72.10 ⁺⁰⁰] | 6.03[5.52.10 ⁺⁰⁰ ;6.58.10 ⁺⁰⁰] |

Unités: temps (T) en minutes, Concentration (C) et Concentration Létale (CL) en ppm

Equation probit : $P = \Phi (1.58 \times \log(C) + 2.03 \times \log(T) - 11.1)$

Tableau 3 : Résultats pour les Rats

| Temps | CL 1% [IC95] | CL 50% [IC95] |
|-------|---|---|
| 1 | 336[2.36.10 ⁺⁰² ;4.48.10 ⁺⁰²] | 2590[2.28.10 ⁺⁰³ ;2.93.10 ⁺⁰³] |
| 10 | 11.0[7.88.10 ⁺⁰⁰ ;1.49.10 ⁺⁰¹] | 85.5[7.93.10 ⁺⁰¹ ;9.20.10 ⁺⁰¹] |
| 20 | 3.97[2.80.10 ⁺⁰⁰ ;5.38.10 ⁺⁰⁰] | 30.6[2.81.10 ⁺⁰¹ ;3.32.10 ⁺⁰¹] |
| 30 | 2.17[1.53.10 ⁺⁰⁰ ;2.96.10 ⁺⁰⁰] | 16.7[1.52.10 ⁺⁰¹ ;1.84.10 ⁺⁰¹] |
| 60 | 0.78[5.39.10 ⁻⁰¹ ;1.06.10 ⁺⁰⁰] | 6.01[5.34.10 ⁺⁰⁰ ;6.75.10 ⁺⁰⁰] |

Unités: temps (T) en minutes, Concentration (C) et Concentration Létale (CL) en ppm

Equation probit : $P = \Phi (0.832 \times \log(C) + 1.22 \times \log(T) - 11.3)$

Tableau 4 : Résultats pour les Cobayes

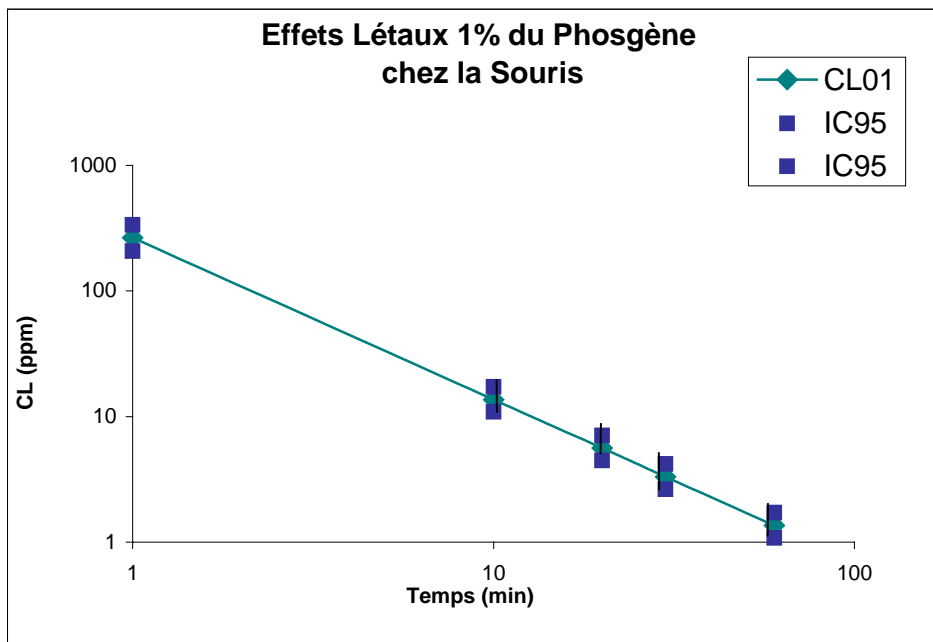
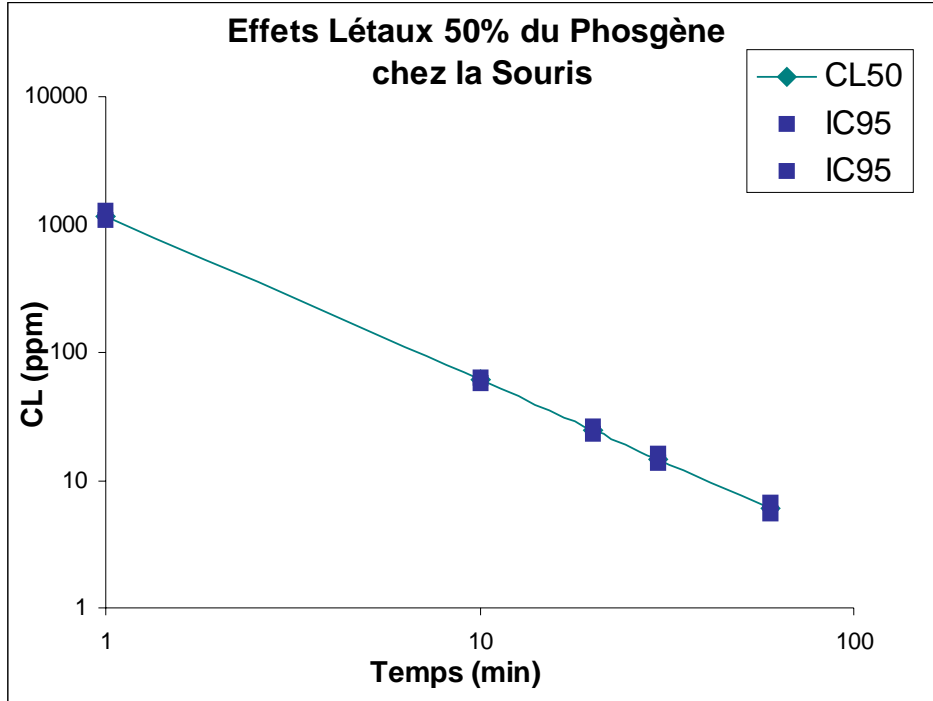
| Temps | CL 1% [IC95] | CL 50% [IC95] |
|-------|---|---|
| 1 | 145[6.72.10 ⁺⁰¹ ;2.18.10 ⁺⁰²] | 568[4.70.10 ⁺⁰² ;6.58.10 ⁺⁰²] |
| 10 | 9.00[4.30.10 ⁺⁰⁰ ;1.36.10 ⁺⁰¹] | 35.4[3.01.10 ⁺⁰¹ ;4.04.10 ⁺⁰¹] |
| 20 | 3.90[1.86.10 ⁺⁰⁰ ;5.98.10 ⁺⁰⁰] | 15.3[1.26.10 ⁺⁰¹ ;1.81.10 ⁺⁰¹] |
| 30 | 2.39[1.13.10 ⁺⁰⁰ ;3.70.10 ⁺⁰⁰] | 9.41[7.60.10 ⁺⁰⁰ ;1.14.10 ⁺⁰¹] |
| 60 | 1.03[4.83.10 ⁻⁰¹ ;1.63.10 ⁺⁰⁰] | 4.07[3.17.10 ⁺⁰⁰ ;5.19.10 ⁺⁰⁰] |

Unités: temps (T) en minutes, Concentration (C) et Concentration Létale (CL) en ppm

Equation probit : $P = \Phi (1.67 \times \log(C) + 2.01 \times \log(T) - 10.6)$

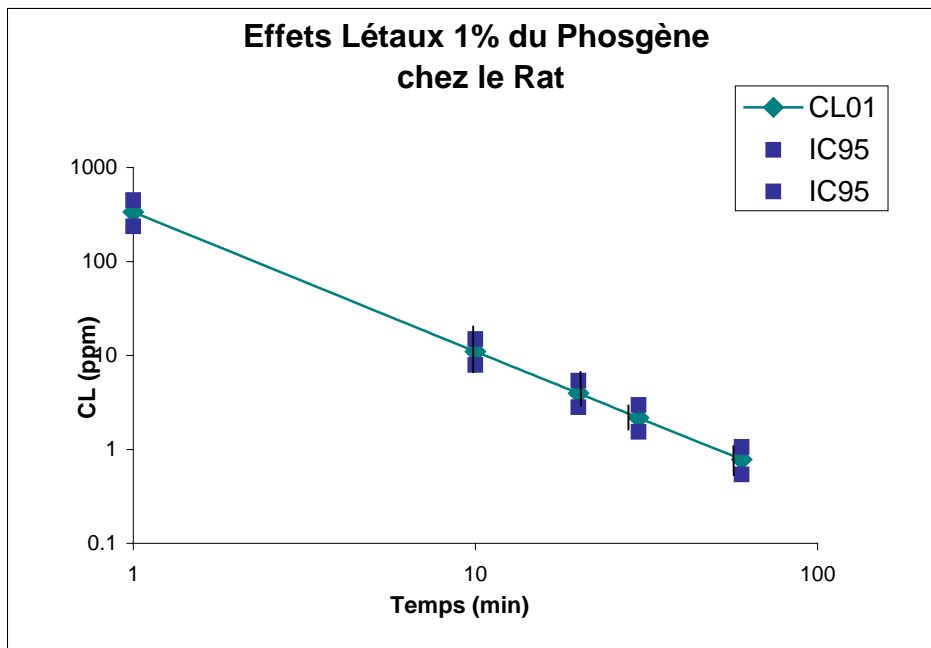
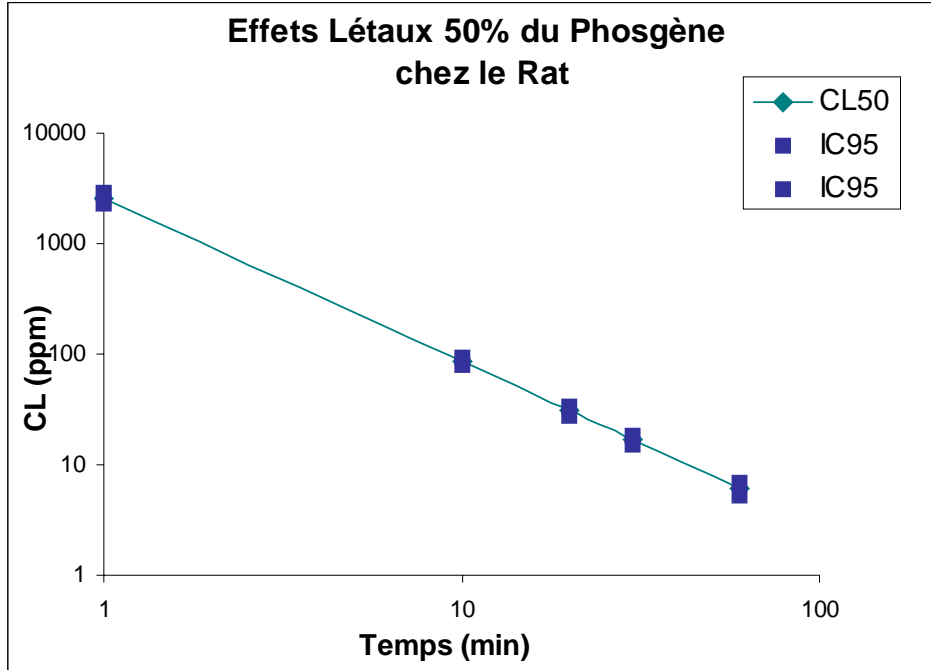
Graphes : Seuils des effets létaux déterminés pour le Phosgène

Effets Létaux chez la SOURIS



Graphes : Seuils des effets létaux déterminés pour le Phosgène

Effets Létaux chez le RAT



Graphes : Seuils des effets létaux déterminés pour le Phosgène

Effets Létaux chez le COBAYE

