



Seuils de Toxicité Aiguë Acide chlorhydrique (HCl)

Rapport **final**

Ministère de l'Écologie et du Développement Durable

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

Annick PICHARD

Direction des Risques chroniques (DRC)

Unité d'Expertise Toxicologique des Substances chimiques (ETSC)

Janvier 2003

Seuils de Toxicité Aiguë Acide chlorhydrique (HCl)

Rapport Final

Ministère de l'Écologie et du Développement Durable

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

janvier 2003

Annick PICHARD

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

Personnes ayant participé à l'étude

Annick Pichard - Frédéric BOIS et Amel SAHLI

	Rédaction	Vérification		Approbation
NOM	Annick PICHARD	E. VINDIMIAN	F. BOIS	M. NOMINE
Qualité	Responsable Unité ETSC	Directeur DRC	Responsable Unité TOXI	Délégué 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 l'acide chlorhydrique.

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 (minutes)	Concentration CL 1 %	
	ppm	mg/m ³
1	11 000	16 390
10	1 300	1 937
20	680	1 013
30	470	700
60	240	358

Seuils d'effets irréversibles

Durée d'exposition en minutes	Concentration en ppm	Concentration en mg/m ³
1	2 410	3 590
10	240	358
20	120	179
30	80	119
60	40	60

Graphe récapitulatif des seuils de toxicité aiguë

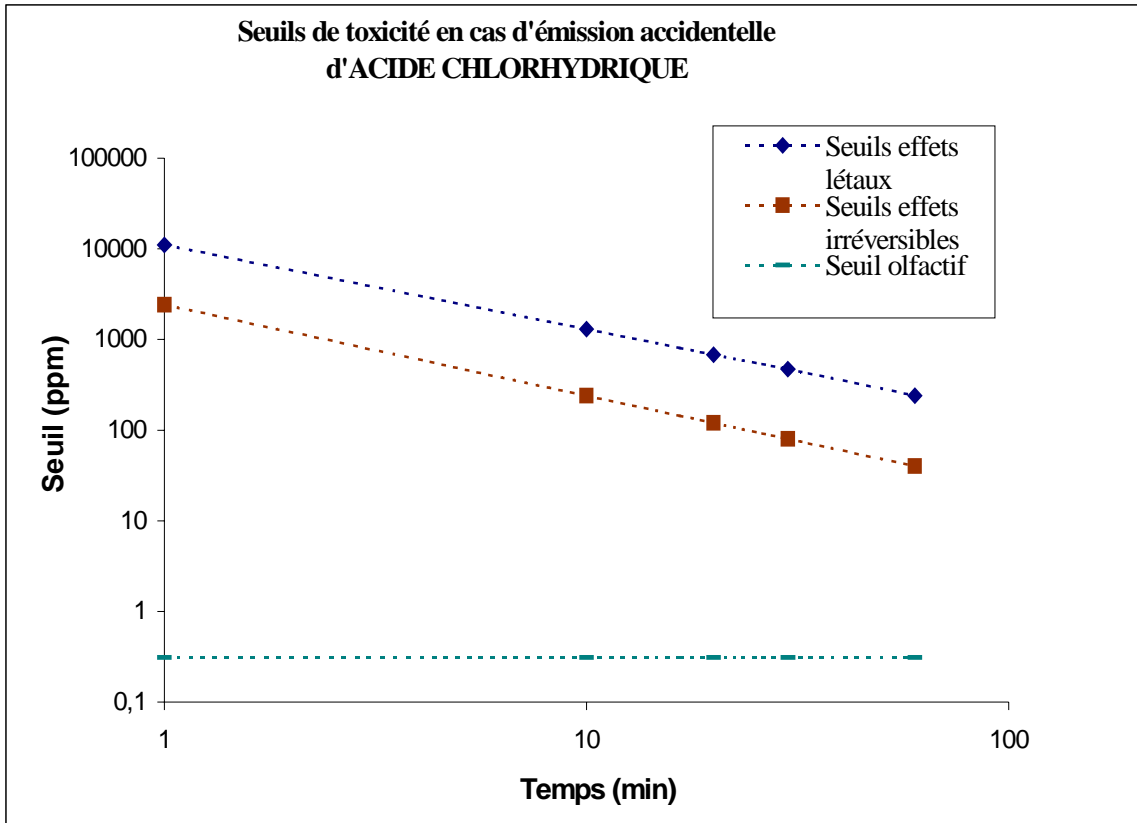


TABLE DES MATIERES

1. INTRODUCTION	6
2. VALEURS OFFICIELLES EXISTANTES	7
3. DONNÉES DE TOXICITÉ CHEZ L'HOMME	8
3.1. Données épidémio-cliniques	8
3.2. Etudes expérimentales chez des volontaires sains	9
4. DONNÉES DE TOXICITÉ CHEZ L'ANIMAL	9
4.1. Descriptions des études expérimentales	9
4.1.1. Etudes des effets létaux	9
4.1.2. Etudes des effets non létaux, réversibles/irréversibles	12
4.2. Analyse des données de mortalité	14
4.2.1. Etudes qualitatives	14
4.2.2. Analyse quantitative	15
4.3. Analyses des effets non létaux	16
5. REVUE DES RÉSULTATS	17
5.1. Extrapolation des données expérimentales de l'animal à l'homme	17
5.2. Seuils d'effets létaux chez l'homme	17
5.3. Seuils d'effets réversibles/irréversibles chez l'homme	17
6. CONCLUSION	19
7. ANNEXES	20
8. REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES	36

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 l'acide chlorhydrique.

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

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

MM. Christ de Rooij (SOLVAY) - Floch (RHODIA)- Dr Levy (RHODIA) - Lombard (ATOFINA) - Moché (MATE) - Monzain (SHD) – Pierrat (UIC) - Salomon (UFIP).

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

- 1 mg/m³ = 0,670 ppm
- 1 ppm = 1,49 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 l'acide chlorhydrique 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 :

	AEROSOLS			GAZ		
TEMPS (MN)	10	20	30	10	20	30
EFFETS LETAUX S.E.L.	Pr=2,21 LnC ^{1,14} t-22,8(*)			Pr=1,16 LnC ^{1,21} t-10,5(*)		
	3261 mg/m ³	1775mg/m ³	1244mg/m ³	1187 ppm	669 ppm	479 ppm
EFFETS IRREVERSIBLES S.E.I.				Extrapolation de l'IDLH (HCl anhydre) (1987)		
				248 ppm	140 ppm	100 ppm (IDLH)
ODEUR	Valeurs tirées des fiches INRS					
	1,15 mg/m ³ (0,770 ppm)			0,77 mg/m ³ (0,516 ppm)		

(*) équation LogProbit tirée du Green Book TNO (organisme hollandais)

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) de substances toxiques pour une exposition d'une heure.

L'A.I.H.A. a défini trois zones d'effets correspondant à E.R.P.G -1, E.R.P.G. -2, E.R.P.G. -3.

Les définitions en anglais sont données ci-après :

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

Pour l'acide chlorhydrique les valeurs E.R.P.G. publiées (1998) sont :

- ☞ E.R.P.G.-1 = 3 ppm
- ☞ E.R.P.G.-2 = 20 ppm
- ☞ E.R.P.G.-3 = 150 ppm

De plus, le comité **A.E.G.Ls** (Acute Exposure Guideline Levels) a publié au Federal Register du 15 mars 2000 les valeurs AEGLs de l'acide chlorhydrique. Ces valeurs ont le statut de « proposed » AEGLs et peuvent faire l'objet de commentaires :

Durée exposition (mn) AEGL en ppm	10	30	60
A.E.G.L-1	1,8	1,8	1,8
A.E.G.L-2	130	43	22
A.E.G.L-3	620	210	104

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 otherserious, 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.

3. DONNEES DE TOXICITE CHEZ L'HOMME

3.1. DONNEES EPIDEMIO-CLINIQUES

L'effet majeur de l'acide chlorhydrique est son potentiel d'irritation. Il est extrêmement irritant pour les yeux et la partie supérieure de l'appareil respiratoire.

A faibles concentrations, les effets aigus sont limités à la perception de l'odeur et à l'irritation des voies respiratoires.

A fortes concentrations dans l'atmosphère, l'acide chlorhydrique est décrit comme fortement irritant et corrosif - (OMS IPCS, 1982 - PATHY'S, 1981).

L'acide chlorhydrique est un irritant oculaire qui peut causer des altérations visuelles, voire une cécité permanente. (PATTY'S, 1981 ; DYER et ESCH, 1976 ; SITTIG, 1985 ; MARHOLD, 1964).

KANE *et al.*, (1979) ont montré une modification de la sensibilité à la lumière après une exposition à 0,2 mg/m³.

Enfin, il existe de nombreuses études (OMS IPCS, 1982) et une grande variété de résultats relatifs au seuil de perception de l'acide chlorhydrique.

La plupart de ces variations dépendent de la durée de l'exposition et du niveau de formation des personnes.

Ce seuil de détection varie de 0,1 mg/m³ (0,07 ppm) à 462 mg/m³ (308 ppm).

Les tests d'activité neurologique ont les mêmes seuils que ceux de la perception de l'odeur.

Pour résumer les différents effets, STEVENS *et al.*, (1992) ont publié un tableau de STAHL (1965) qui présente les effets par inhalation chez l'homme exposé à l'acide chlorhydrique.

Concentration		Exposure Time	Effects/Comments	Reference
mg/m ³	ppm			
0.1-0.2	0.067-0.134	Non rapporté	Seuil détection odeur et respiration	ELFIMOVA EV, 1959
0.2	0.134		Adaptation lumière	
0.6	0.4		Effets chronaxies optiques	
1.5-7.5	1.0-5.0		Seuil détection odeur	
15	10		Travail non perturbé	
15-75	10-50	60 min	Difficulté au travail	HEYROTH FF, 1963
75-150	50-100		Travail impossible	
75-150	50-100		Intolérable	
1500-1950	1 000-1 300	0.5-1h	Dangereux	JACOBS MB, 1967
1950-3000	1 300-2 000	quelques min	Mort	SAX NI, 1966
HCl mists			1h	Constriction transitoire de l'appareil respiratoire – diminution de la fréquence respiratoire

Tableau 2

3.2. ETUDES EXPERIMENTALES CHEZ DES VOLONTAIRES SAINS

En 1990, lors d'un séminaire (KAMRI, 1992) sur les effets sur la santé de l'acide chlorhydrique dans l'air ambiant, les participants ont remarqué l'absence d'études épidémiologiques en milieu de travail et pour les populations les plus sensibles (jeunes enfants, asthmatiques...).

Aussi, en 1992, STEVENS et al. ont étudié les effets de l'acide chlorhydrique chez de jeunes asthmatiques (18-25 ans) exposés à des faibles doses (0.8 ppm et 1.8 ppm) pendant 3 périodes de 45 minutes, comprenant 15 minutes d'exercices.

Dans ces conditions d'exposition, les sujets asthmatiques n'ont pas présenté d'altération de la fonction respiratoire.

Il convient de noter que les travaux concernant les populations sensibles ne sont pas retenus lors de la fixation des seuils de toxicité.

4. DONNEES DE TOXICITE CHEZ L'ANIMAL

4.1. DESCRIPTIONS DES ETUDES EXPERIMENTALES

4.1.1. Etudes des effets létaux

☞ ETUDES CHEZ LE RAT

DARMER *et al.*, (1974) ont déterminé les valeurs de CL₅₀ de l'acide chlorhydrique sous forme de gaz et d'aérosols chez le rat pour des expositions de 5 et 30 minutes et à différentes concentrations.

Les résultats sont les suivants :

HCL gaz : 5 minutes ; concentrations de 30 000 à 57 290 ppm

CL₅₀ = 40 989 ppm.

HCL gaz : 30 minutes ; concentrations de 2 078 à 6 681 ppm
CL₅₀ = 4 701 ppm.

HCL aérosol : 5 minutes ; concentrations de 6 571 à 62 042 ppm
CL₅₀ = 31 008 ppm.

HCL aérosol : 30 minutes ; concentrations de 2 910 à 6 640 ppm
CL₅₀ = 5 666 ppm.

Les symptômes observés sont identiques pour le gaz et les aérosols et se manifestent par une forte irritation des yeux (atteinte de la cornée et opacité), des muqueuses et de la peau.

La fourrure des animaux devient légèrement rousse et se décolore en une teinte verdâtre. Ceci est plus accentué pour l'aérosol que le gaz.

L'examen macroscopique montre une atteinte des poumons, de l'emphysème, de l'atélectasie et l'œdème, et une sévère irritation des voies respiratoires supérieures. Le tissu épithélial des fosses nasales et de la trachée était fortement altéré.

Sept jours après la fin de l'exposition, les poumons montraient encore une altération.

WOHSLAGEL *et al.*, (1976) ont exposé à l'acide chlorhydrique sous forme de gaz, 5 groupes de 10 rats à différentes concentrations (1 813 à 4 455 ppm) pendant 60 minutes. La CL₅₀ a été déterminée à 3 124 ppm.

Les symptômes observés sont une irritation des muqueuses et des yeux, une détresse respiratoire, une opacité cornéenne et un érythème de la peau exposée.

L'examen macroscopique montre une congestion pulmonaire, un œdème intraalvéolaire et quelques cas d'hémorragie du thymus.

VERNOT et col. (1977) ont publié un article de synthèse rassemblant les valeurs de toxicité aiguë (DL₅₀ et CL₅₀) pour 110 substances chimiques organiques et inorganiques.

La CL₅₀ de l'acide chlorhydrique est de 1126 ppm pour une durée d'exposition de 60 minutes.

Cet article ne décrit pas les conditions techniques dans lesquelles ces valeurs ont été obtenues et il ne nous a pas été possible d'obtenir le rapport technique.

HARTZELL *et al.*, (1985) ont exposé des rats mâles adultes (Sprague-Dawley) pendant 5,10,15,22,5,30 et 60 minutes à des concentrations variables en HCl. Les effets létaux sont notés après 14 jours d'observation des animaux.

Les CL₅₀ sont déterminées pour chaque durée d'exposition (tableau n° 1 en annexe).

Les auteurs comparent les effets d'irritation sensorielle et respiratoire du rat et du primate (babouin) et de l'homme.

Pour eux, le rat est un modèle raisonnable pour évaluer les effets létaux de l'acide chlorhydrique.

☞ ETUDES CHEZ LA SOURIS

DARMER *et al.*, (1974) ont déterminé les valeurs de CL₅₀ de l'acide chlorhydrique sous forme de gaz et d'aérosols chez la souris pour des expositions de 5 et 30 minutes à différentes concentrations.

Les résultats sont les suivants :

HCL gaz : 5 minutes ; concentrations 3 200 à 30 000 ppm
CL₅₀ = 13 745 ppm.

HCL gaz : 30 minutes ; concentrations de 410 à 5 363 ppm

CL₅₀ = 2 644 ppm.

HCl aérosol : 5 minutes ; concentrations de 9 058 à 13 773 ppm.

CL₅₀ = 11 238 ppm.

HCl aérosol : 30 minutes ; concentrations de 1 204 ppm à 4 432 ppm

CL₅₀ = 2 142 ppm.

Les symptômes et l'examen macroscopique sont identiques à ceux observés chez le rat.

WOHLSLAGEL *et al.*, (1976) ont exposé à l'acide chlorhydrique sous forme de gaz, des groupes de 10 souris à différentes concentrations variant de 557 ppm à 2 476 ppm pendant 60 minutes.

La CL₅₀ a été déterminé à 1 108 ppm.

Les symptômes observés sont identiques à ceux observés chez le rat. L'examen macroscopique montre essentiellement une congestion pulmonaire et un aspect hémorragique.

☞ *ETUDE CHEZ LE LAPIN ET LE COBAYE*

Dans une étude de **MACHLE** (1942) chez le lapin et le cobaye exposés à l'acide chlorhydrique à des concentrations variant de 34 à 13 756 ppm pour des durées d'exposition de 5, 15 minutes, 1, 2, 6, 12, 30 et 120 heures, les décès sont observés.

Une détresse aiguë est observée à forte concentration. Quelques animaux des deux espèces sont morts, semble-t-il, suite à une atteinte hépatique. Des concentrations de 4 361 ppm pendant 30 minutes ou de 1 650 ppm pendant 60 minutes tuent à la fois les lapins et les cobayes.

Le même résultat est observé après une exposition de 672 ppm pendant 2-6 heures, mais aucun décès n'est observé après une exposition de 5 minutes à une concentration de 3 690 ppm et après une exposition de 60 minutes à 1 208 ppm.

Des sévères réactions inflammatoires sont observées dans le tractus respiratoire des animaux qui sont survivants après des expositions à fortes concentrations pendant quelques heures ou quelques jours.

Des concentrations supérieures à 672 ppm provoquent une nécrose de l'épithélium de la trachée, des bronches et des alvéoles accompagnés d'un œdème pulmonaire important et d'emphysème. Des altérations vasculaires sont observées avec formation de thrombus et des lésions de type embolie avec des infarctus du cœur, du foie, des reins et de la rate.

Des cobayes semblent être davantage atteints par les effets aigus irritants de l'acide chlorhydrique.

Près de 40% des animaux sont morts suite à une déficience aiguë de la respiration. Les lapins sont plus résistants et sont morts à la suite d'une infection nasale et pulmonaire.

4.1.2. Etudes des effets non létaux, réversibles/irréversibles

☞ ETUDE DE LA SOURIS

Dans une étude **Craig S. BARROW** et col (1977) ont comparé le pouvoir irritant de l'acide chlorhydrique et du chlore selon le protocole de Alarie. Les souris étaient exposées à des concentrations variant de 40 à 943 ppm. La RD₅₀ pour une exposition de 10 minutes est de 309 ppm. La RD₅₀ est la concentration à laquelle une diminution de la fréquence respiratoire est observée. L'effet d'irritation sensorielle semble dû à une réaction de différents groupes fonctionnels dans les membranes des nerfs trijumeaux de la muqueuse nasale.

Ces résultats ont été confirmés par **LAUREL E. KANE** *et al.*, (1979) ont évalué pour différents gaz, chez des souris males Swiss-Weber, l'irritation sensorielle et définissent la RD₅₀.

Dans le cas de l'acide chlorhydrique les auteurs ont confirmé la valeur de la RD₅₀ à 309 ppm.

Par ailleurs, dans une autre étude (1978), les mêmes auteurs ont comparé chez le mâle Swiss-Weber, exposé pendant 10 minutes à des concentrations de 20 à 20 000 ppm (0,025 à 29 mg/l), la toxicité aiguë par inhalation de l'acide chlorhydrique et les produits de décomposition thermique d'une formulation de chlorure de polyvinyle.

L'effet irritant sensoriel était particulièrement observé.

Pour l'acide chlorhydrique, les observations sont les suivantes :

- Les organes cibles principaux sont l'appareil respiratoire supérieur, les yeux et secondairement une congestion des poumons, des intestins, du foie et des reins.
- A la concentration de 127 ppm tous les animaux présentent des altérations de l'épithélium nasal.
- A la concentration de 710 ppm, une altération de la structure osseuse et une nécrose sont observées.
- A la concentration de 489 ppm l'altération oculaire est modérée, marquée par une infiltration des polynucléaires neutrophiles (PMN) au niveau de la paupière et de la conjonctive.
- A la concentration de 1 071 ppm on observe une nécrose de la cornée et une infiltration en PMN des paupières.
- A la concentration de 3 061 ppm l'œil est largement altéré et une rupture du globe oculaire est notée.
- A la concentration de 7 167 ppm l'atteinte nasale est importante avec une nécrose de la muqueuse, du cartilage et de l'os sous-jacent.

☞ ETUDE CHEZ LE RAT

STAVERT et col. (1991) ont fait une étude comparative des effets suite à une exposition respiratoire par le nez seul ou par la bouche chez le rat exposé à 1 300 ppm d'acide chlorhydrique pendant 30 minutes. Les mêmes essais ont été réalisés pour HF et HBr.

Les rats sont des animaux respirant exclusivement par le nez. Pour développer un modèle d'animaux respirant par la bouche, les auteurs ont implanté chez le rat des pièces buccales maintenues aux incisives se prolongeant par une canule intra trachéale. Pendant l'exposition les animaux respirant par le nez ou par la bouche étaient maintenus dans des cylindres de contention oronasaux. Le sacrifice a été réalisé 24 heures après l'exposition des animaux. Il s'agit d'un protocole très complet avec exploration fonctionnelle et lésionnelle très détaillée.

Chez les animaux respirant par le nez seul, les lésions sont principalement localisées à la région nasale. Chez les animaux respirant par la bouche, les effets sont plus sévères et les lésions plus étendues (trachée, poumon). La voie d'exposition buccale ou nasale paraît donc significativement différente. Cette étude ne donne pas d'indications en terme de mortalité, ni de relation dose-effet.

☞ *ETUDE CHEZ LE CHIEN*

HALES et col. (1988) ont exposé 25 chiens sous anesthésie à un aérosol constitué de particules de carbone auquel était ajouté un aérosol d'acroléine ou d'HCL.

Il n'a pas été noté de changement significatif pour les paramètres physiologiques pour HCl.

Histologiquement, ont été observées une nécrose de la paroi des grosses bronches, une nécrose de la paroi de la trachée et des thromboses vasculaires des artères pulmonaires adjacentes et des alvéoles justabronchiolaires. Cependant, cette étude est difficilement exploitable en l'absence de mesures de la concentration en HCl dans la chambre d'exposition.

☞ *ETUDE CHEZ LE BABOUIN*

KAPLAN et col. (1987) ont étudié les effets irritants de l'acide chlorhydrique chez le babouin par la mesure des paramètres respiratoires fonctionnels et fait une comparaison avec les résultats d'irritation chez le rongeur publiés par ALARIE et BARROW.

Trois doses ont été testées 500, 5 000 et 10 000 ppm pendant 15 minutes, ce qui représente l'utilisation de 9 animaux.

L'exposition à HCl chez le babouin se traduit par une augmentation de la fréquence respiratoire : + 50 % à 5 000 ppm, + 100 % à 10 000 ppm allant jusqu'à des arrêts respiratoires. Il n'a pas été constaté de modification significative du volume tidal. La PaO₂ diminue à 40 et 50 mmHg puis revient à la normale après 10 minutes. La PaCO₂ augmente et le pH sanguin diminue. A 3 jours et à 3 mois, l'ensemble des paramètres mesurés sont redevenus normaux.

Cette étude avait pour but de démontrer une réponse aux gaz irritants tout à fait différente entre les rongeurs et le babouin/primates. Le rongeur réagit par une inhibition réflexe de la fréquence respiratoire, liée à une stimulation des terminaisons nerveuses du nerf trijumeau dans la muqueuse nasale. Le babouin semble réagir par une stimulation ventilatoire à la sévère hypoxémie mesurée, d'origine inconnue. Cet article remet en question l'utilisation des données d'irritation respiratoire chez le rongeur largement publiées par ALARIE *et col.* en vue de leur extrapolation à l'homme.

☞ *ETUDE CHEZ LE COBAYE*

BURLEIGH-FLAYER H. et col. (1985) ont observé que l'exposition de cobayes à des concentrations en acide chlorhydrique variant de 320 à 1 380 ppm provoque une irritation sensorielle. L'irritation sensorielle est observée par une augmentation de la fréquence respiratoire associée à un allongement de la phase expiratoire due à une stimulation du nerf trijumeau.

A la concentration de 680 ppm et plus, l'irritation sensorielle est observée presque immédiatement (délai inférieur à une minute), tandis qu'à 320 ppm le délai d'apparition est de 6 minutes.

Une relation linéaire concentration-effet est observée entre la concentration en acide chlorhydrique et le délai d'apparition de l'irritation respiratoire.

Les délais d'apparition sont respectivement de 4, 8, 13 et 20 minutes pour des concentrations de 1 380, 1 040, 680 et 320 ppm.

Tous les groupes d'animaux exposés montrent une réduction significative de la fréquence respiratoire pendant l'induction au CO₂ et une demi-heure après l'exposition. Les deux concentrations les plus élevées montrent cet effet jusqu'à 10 jours après l'exposition.

L'observation clinique montre que l'acide chlorhydrique peut provoquer des opacités cornéennes (tableau N°1).

HCl concentration (ppm)	Total No. of animals exposed	No. of animals surviving 15 days postexposure	No. of animals with corneal opacities
0	4	4	0
320	4	4	0
680	4	4	1
1 040	8	6	4
1 380	8	5	5

4.2. ANALYSE DES DONNEES DE MORTALITE

4.2.1. Etudes qualitatives

Plusieurs études répondant à des critères de qualité de données (espèces, condition expérimentales) et des résultats ont été retenus. Ce sont :

☞ Les études de HARTZELL (1985) ; DARMER (1974) ; WOHLSLAGEL (1976).

Ces études ont exposé des rats et des souris à l'acide chlorhydrique sous forme de gaz et d'aérosol.

Les résultats de ces études sont présentés dans les tableaux N°1 à 2 en annexe.

Pour le calcul des CL₅₀, seules les études de Darmer et Wohlslagel ont été retenues. En effet la publication de Hartzell est arrivée tardivement. La prise en compte des données de Hartzell ne devrait pas modifier notablement les résultats obtenus en utilisant les études de Darmer et Wohlslagel.

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 l'analyse 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 SAS[®] 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 selon le théorème de FINNEY (1971) et les tableaux 4/5/6 et 7 en annexe 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 et selon la forme physique de l'acide chlorhydrique, l'équation probit établie et la valeur « n » sont les suivantes :

- **Rat** HCl gaz $Y = 3,82 \log(\text{dose}) + 4,15 \log(\text{temps}) - 47,20$ $n = 0,92$
 HCl aérosol $Y = 3,13 \log(\text{dose}) + 2,97 \log(\text{temps}) - 37,16$ $n = 1,05$
- **Souris** HCl gaz $Y = 1,43 \log(\text{dose}) + 1,34 \log(\text{temps}) - 15,64$ $n = 1,07$
 HCl aérosol $Y = 3,41 \log(\text{dose}) + 2,93 \log(\text{temps}) - 36,45$ $n = 1,16$

TEN BERGE et *al.* (1986) ont également utilisé, pour différentes substances chimiques, des données expérimentales de mortalité afin de déterminer ce type d'équations probit et calculer la valeur « n » de la loi de Haber.

- **Rat** HCl gaz $Y = 4,06 \ln C + 4,90 \ln T - 47,7$ $n = 1,2$
 HCl aérosol $Y = 2,77 \ln C + 2,68 \ln T - 29,1$ $n = 1,03$
- **Souris** HCl gaz $Y = 1,40 \ln C + 1,16 \ln T - 10,5$ $n = 1,2$
 HCl aérosol $Y = 2,51 \ln C + 2,21 \ln T - 22,8$ $n = 1,1$

Dans sa publication, TEN BERGE retient la valeur $n = 1$.

De plus, dans le Green Book (TNO, 1992), d'autres équations probit sont établies à partir d'études de l'acide chlorhydrique chez le rat et la souris, sous forme de gaz et d'aérosol.

Les valeurs de n varient de 1 à 1,14.

4.3. ANALYSES DES EFFETS NON LETAUX

Cette évaluation des effets réversibles/irréversibles est difficile. En effet, les études sont peu nombreuses et l'expression de l'intensité des différents effets toxiques induits par l'acide chlorhydrique en fonction de la concentration suppose des données et une analyse complexe.

Espèces	Concentration en HCL		Durée d'exposition (en minutes)	Effets	Références
	mg/m ³	ppm			
Lapins-cobayes	5 500	3 685	5	Pas de décès	Machle et col. (1942)
		672	5	Effets respiratoires sévères	
Lapins	149	100	360	Légère irritation respiratoire	Flury et Zernik (1931)
Souris	460	309	10	RD ₅₀	Barrow et col. (1977)
Souris		30	10	1/10 ^{ème} RD ₅₀ – légère brûlure tolérable yeux, peau, app. Resp.	Laurel E Kane (1979)
Souris		127	10	Atteinte épithélium nasal	Lucia et col. (1977)
Souris	195-417	131-280	10	Ulcération diffuse d'épithélium nasal et respiratoire	Lucia et col. (1977)
Souris	25,3	17	10	Ulcération superficielle d'épithélium respiratoire	Lucia et col. (1977)
Rat		15 250	5	Effets respiratoires - létalité	Kaplan (1985)
Rat		15 000/5 750	30/60	Incapacité pendant l'exposition	Crane (1985)
Rat		560	30	RD ₅₀	Hartzell (1985)
Rat		1 300	30	Lésions nasales	Stavert
Cobayes		670-1 380	30	Opacité cornéenne	Burleigh Flayer H. (1985)
		1 040-1 380	30	Altération performance pulmonaire, atteinte pulmonaire	
Cobayes		100	360	Lacrymation - légère détresse respiratoire - léger emphysème	Rozani (1909)
Babouins		500	10	Pas d'effet irritation respiratoire	Kaplan (1987)
		500	15	Difficultés respiratoires	
		2 780	5	Sévère irritation	
Homme jeune, asthmatique		810	5	Irritation	Stevens (1992)
		190	5	Pas d'irritation	
IDLH		1,8	3 x 45	Pas d'effet sur respiration	NIOSH (1986)
		100	30		

5. REVUE DES RESULTATS

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

Les résultats des études montrent que la souris est l'espèce animale la plus sensible. Kaplan et col (1987) ont confirmé en précisant que la souris est également beaucoup plus sensible que l'homme (7/8 fois plus) et qu'elle est de ce fait un bon modèle expérimental. Ainsi dans l'immédiat les résultats obtenus chez la souris seront retenus sans facteur d'incertitude.

5.2. SEUILS D'EFFETS LETAUX CHEZ L'HOMME

Les tableaux n° 4/5/6 et 7 donnent pour chaque espèce (rats, souris) la CL₅₀ % et la CL₁ % pour des durées d'exposition pour 10, 20, 30 et 60 minutes. Pour la durée d'exposition de 1 minute, seule la CL₁ % est proposée. L'analyse des résultats montre que la souris est plus sensible à l'inhalation d'acide chlorhydrique que le rat et que la forme gaz est plus toxique que la forme aérosol.

D'après ces résultats, et compte tenu de la sensibilité de la souris, nous proposons de retenir, pour les seuils d'effets létaux, la CL₁ % de la souris exposée à HCl, gaz pour des durées d'exposition de 1, 10, 20, 30 et 60 minutes. Les résultats sont données dans le tableau ci-après.

Temps (minutes)	Concentration CL 1 %	
	mg/m ³	ppm
1	16 390	11 000
10	1 937	1 300
20	1013	680
30	700	470
60	358	240

D'après l'équation probit $Y = 1,43 \log(\text{dose}) + 1,34 \log(\text{temps}) - 15,64$

5.3. SEUILS D'EFFETS REVERSIBLES/IRREVERSIBLES CHEZ L'HOMME

Au regard de la littérature, deux effets critiques sont retenus pour déterminer les effets irréversibles : l'impact sur la muqueuse nasale et l'impact sur l'œil. Pour les experts toxicologues du groupe de consensus, l'irritation respiratoire conduit davantage à l'incapacité et n'est pas, de ce fait, retenue.

Les données expérimentales ne sont pas adaptées à l'analyse probit. Leur analyse se fait en partie par jugement d'expert et en faisant appel à la loi de HABER (TEN BERGE, 1985) pour extrapoler des concentrations ou des durées d'exposition conduisant à des effets irréversibles.

L'analyse des données publiées prenant en compte les effets critiques irréversibles retenus, conduit à débattre des données expérimentales suivantes :

Espèce	Concentration critique	Durée d'exposition	Références
Souris	723 ppm	10 mn	Lucia (1977)
Rat	1 300 ppm	30 mn	Stavert (1991)
Cobaye	680 ppm	30 mn	Burleigh Flayer (1985)
Singe	entre 500 et 5 000 ppm	15 mn	Kaplan (1987)

Deux études (rat-souris) sont retenues.

En appliquant la loi de HABER $C^{nt} = k$ avec $n=1$ (TEN BERGE, 1985), les concentrations obtenues pour les deux espèces et pour des durées d'exposition de 10-20-30-60 sont les suivantes :

Durée d'exposition	Rat	Souris
1 min	39 000 ppm	7 230 ppm
10 min	3 900 ppm	723 ppm
20 min	1 950 ppm	360 ppm
30 min	1 300 ppm	240 ppm
60 min	650 ppm	120 ppm

L'examen de ces dernières données conduit le groupe d'experts à retenir les valeurs chez la souris avec un facteur d'incertitude de 3. En effet, le groupe d'experts retient l'espèce la plus sensible et applique un facteur d'incertitude de 3 pour tenir compte de l'insuffisance des données techniques (pas d'étude solide avec notamment des examens histologiques permettant de définir une zone d'irréversibilité).

Durée d'exposition en minutes	Concentration	
	ppm	mg/m ³
1	2 410	3 590
10	240	358
20	120	179
30	80	119
60	40	60

6. CONCLUSION

Les seuils de toxicité aiguë en cas d'émission accidentelle de l'acide chlorhydrique ont été définis par le groupe de consensus.

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

Seuils d'effets létaux

Temps (minutes)	Concentration CL 1 %	
	ppm	mg/m ³
1	11 000	16 390
10	1 300	1 937
20	680	1 013
30	470	700
60	240	358

Seuils d'effets irréversibles

Durée d'exposition en minutes	Concentration en ppm	Concentration en mg/m ³
1	2 410	3 590
10	240	358
20	120	179
30	80	119
60	40	60

7. ANNEXES

**Tableau 1 : Données expérimentales des effets létaux induits par l'acide chlorhydrique
HCl gaz**

Etudes	Espèces	Durée d'exposition (minutes)	Concentration (ppm)	Nombre de décès	Nombre d'animaux par groupe
Higgins (1972)	Rats	5	30 000	0	10
Darmer (1974)		5	32 000	1	10
		5	39 850	6	10
		5	45 200	7	10
		5	57 290	9	10
CL₅₀ rats 5mn = 40 989 ppm					
Darmer (1974)	Rats	30	2 078	0	10
		30	2 678	1	10
		30	3 071	0	10
		30	5 180	5	10
		30	6 068	8	10
		30	6 681	10	10
CL₅₀ rats 30mn = 4 701 ppm					

**Tableau 1 (suite) : Données expérimentales des effets létaux induits par l'acide chlorhydrique
HCl gaz**

Etudes	Espèces	Durée d'exposition (minutes)	Concentration (ppm)	Nombre de décès	Nombre d'animaux par groupe
Wohlslagel (1976)	Rats	60	1 813	0	10
		60	2 585	2	10
		60	3 274	6	10
		60	3 941	8	10
		60	4 455	10	10
CL₅₀ rats 60mn = 3 124 ppm					

Tableau 1 (suite) : Données expérimentales des effets létaux induits par l'acide chlorhydrique

HCl gaz

Etudes	Espèces	Durée d'exposition (minutes)	Concentration (ppm)	Nombre de décès	Nombre d'animaux par groupe
Hartzell (1985)	Rats	5	9 200	0	6
		5	10 785	3	6
		5	12 584	2	6
		5	14 307	0	6
		5	15 459	3	6
		5	20 300	6	6
CL₅₀ rat 5 mn = 15 900 ppm					
	Rat	10	5 444	0	6
		10	7 629	1	6
		10	8 114	5	6
		10	8 425	1	6
		10	9 170	6	6
CL₅₀ rat 10 mn = 8 370 ppm					

**Tableau 1 (suite) : Données expérimentales des effets létaux induits par l'acide chlorhydrique
HCl gaz**

Études	Espèces	Durée d'exposition (minutes)	Concentration (ppm)	Nombre de décès	Nombre d'animaux par groupe
Hartzell (1985)	Rat	15	4 360	0	6
		15	6 171	3	6
		15	7 980	4	6
		15	8 960	4	6
		15	9 990	6	6
CL₅₀ rat 15 mn = 6 920 ppm					
	Rat	22,5	4 864	2	6
		22,5	6 414	4	6
		22,5	7 487	6	6
		22,5	8 103	2	6
		22,5	8 646	4	6
		22,5	10 137	6	6
CL₅₀ rat 22,5 mn = 5 920 ppm					

**Tableau 1 (suite) : Données expérimentales des effets létaux induits par l'acide chlorhydrique
HCl gaz**

Etudes	Espèces	Durée d'exposition (minutes)	Concentration (ppm)	Nombre de décès	Nombre d'animaux par groupe
Hartzell (1985)	Rats	30	2 610	2	6
		30	3 713	4	6
		30	4 090	1	6
		30	5 776	8	8
		30	6 470	4	6
		30	8 280	6	6
CL₅₀ rat 30 mn = 3 715 ppm					
	Rats	60	1 793	0	6
		60	2 281	3	6
		60	2 600	1	6
		60	4 277	7	6
		60	4 460	6	6
		60	4 854	6	6
CL₅₀ rat 60 mn = 2 810 ppm					

**Tableau 1(suite) : Données expérimentales des effets létaux induits par l'acide chlorhydrique
HCl aérosols**

Etudes	Espèces	Durée d'exposition (minutes)	Concentration (ppm)	Nombre de décès	Nombre d'animaux par groupe
Darmer (1974)	Rats	5	6 571	0	10
		5	19 312	1	10
		5	25 324	3	10
		5	29 648	6	10
		5	38 746	6	10
		5	40 810	7	10
		5	62 042	10	10
CL₅₀ rats 5mn = 31 008 ppm					
Darmer (1974)	Rats	30	2 910	1	10
		30	4 481	0	10
		30	6 078	6	8
CL₅₀ rats 30mn = 5 666 ppm					

**Tableau 2 : Données expérimentales des effets létaux induits par l'acide chlorhydrique
HCl Gaz**

Etudes	Espèces	Durée d'exposition (minutes)	Concentration (ppm)	Nombre de décès	Nombre d'animaux par groupe
Higgins (1972)	Souris	5	3 200	1	15
Darmer (1974)		5	5 060	1	15
		5	6 145	2	15
		5	6 410	0	15
		5	7 525	6	15
		5	8 065	2	15
		5	9 276	5	15
		5	13 655	6	15
		5	26 485	13	15
		5	30 000	13	15
CL₅₀ souris 5mn = 13 745 ppm					

Tableau 2 (suite) : Données expérimentales des effets létaux induits par l'acide chlorhydrique

HCl Gaz

Etudes	Espèces	Durée d'exposition (minutes)	Concentration (ppm)	Nombre de décès	Nombre d'animaux par groupe
Darmer (1974)	Souris	30	410	0	15
		30	1 134	2	15
		30	2 678	8	15
		30	2 721	4	15
		30	2 942	12	15
		30	3 071	6	15
		30	4 045	11	15
		30	4 076	13	15
		30	5 363	14	15
CL₅₀ souris 30mn = 2 644 ppm					
Wohlslagel (1976)	Souris	60	557	2	10
		60	985	3	10
		60	1 387	6	10
		60	1 902	8	10
		60	2 476	10	10
CL₅₀ souris 60mn = 1 108 ppm					

**Tableau 2(suite) : Données expérimentales des effets létaux induits par l'acide chlorhydrique
HCl aérosol**

Etudes	Espèces	Durée d'exposition (minutes)	Concentration (ppm)	Nombre de décès	Nombre d'animaux par groupe
Darmer (1974)	Souris	5	9 058	3	10
		5	10 059	3	10
		5	12 104	5	10
		5	14 913	9	10
		5	17 000	9	10
		5	18 773	10	10
CL₅₀ souris 5mn = 11 238 ppm					
Darmer (1974)	Souris	30	1 204	2	10
		30	2 127	5	10
		30	2 557	5	10
		30	2 720	5	10
		30	2 910	9	10
		30	3 036	7	10
CL₅₀ souris 30mn = 2 142 ppm					

Tableau 3 : Principales données expérimentales sur les effets non létaux induits par l'acide chlorhydrique

Etudes	Espèces	Durée d'exposition (minutes)	Concentration ppm	Résultats des effets observés	Nombre d'animaux par groupe
Barrow and col.	Souris	10	40	Effets non létaux, fréquence respiratoire	4
		10	99		4
		10	245		4
		10	440		4
		10	943		4
Kaplan and col.	Babouin	15	500	Augmentation de la fréquence respiratoire	15
		15	5 000		15
		15	10 000		15

Tableau 4 : Seuils effets létaux : Rats – Gaz

Temps	CL1% [IC95]	CL10% [IC95]	CL50% [IC95]
1	1,3E+5 [7,2E+3;2,2E+6]		
10	1,0E+4 [1,1E+3;9,3E+4]	1,4E+4 [1,4E+3;1,3E+5]	1,9E+4 [1,8E+3;2,0E+5]
30	3,1E+3 [4,7E+2;2,1E+4]	4,1E+3 [5,8E+2;2,9E+4]	5,7E+3 [7,4E+2;4,5E+4]
60	1,5E+3 [2,7E+2;8,0E+3]	1,9E+3 [3,3E+2;1,1E+4]	2,7E+3 [4,3E+2;1,7E+4]

Unités: temps en minutes, CL en ppm

Equation probit : $P = \Phi (3,82 \times \log(\text{dose}) + 4,15 \times \log(\text{temps}) - 47,20)$

Tableau 5 : Seuils effets létaux : Rats – Aérosol

Temps	CL1% [IC95]	CL10% [IC95]	CL50% [IC95]
1	6,8E+4 [1,8E+3;1,2E+7]		
10	7,7E+3 [3,1E+2;1,9E+5]	1,1E+4 [3,8E+2;3,0E+5]	1,6E+4 [4,8E+2;5,4E+5]
30	2,7E+3 [2,6E+2;1,2E+5]	3,8E+3 [2,6E+2;1,2E+5]	5,7E+3 [2,6E+2;1,2E+5]
60	1,4E+3 [1,7E+2;4,9E+4]	1,9E+3 [1,7E+2;4,9E+4]	2,9E+3 [1,7E+2;4,9E+4]

Unités: temps en minutes, CL en ppm

Equation probit : $P = \Phi (3,13 \times \log(\text{dose}) + 2,97 \times \log(\text{temps}) - 37,16)$

Tableau 6 : Seuils effets létaux : Souris – Gaz

Temps	CL1% [IC95]	CL10% [IC95]	CL50% [IC95]
1	1,1E+4 [2,7E+3;4,7E+4]		
10	1,3E+3 [4,5E+2;3,8E+3]	2,7E+3 [8,3E+2;8,9E+3]	6,7E+3 [1,8E+3;2,5E+4]
30	4,7E+2 [1,9E+2;1,1E+3]	9,7E+2 [3,5E+2;2,7E+3]	2,4E+3 [7,4E+2;7,7E+3]
60	2,4E+2 [1,1E+2;5,4E+2]	5,1E+2 [2,1E+2;1,3E+3]	1,2E+3 [4,3E+2;3,6E+3]

Unités: temps en minutes, CL en ppm

Equation probit : $P = \Phi (1,43 \times \log(\text{dose}) + 1,34 \times \log(\text{temps}) - 15,64)$

Tableau 7 : Seuils effets létaux : Souris – Aérosols

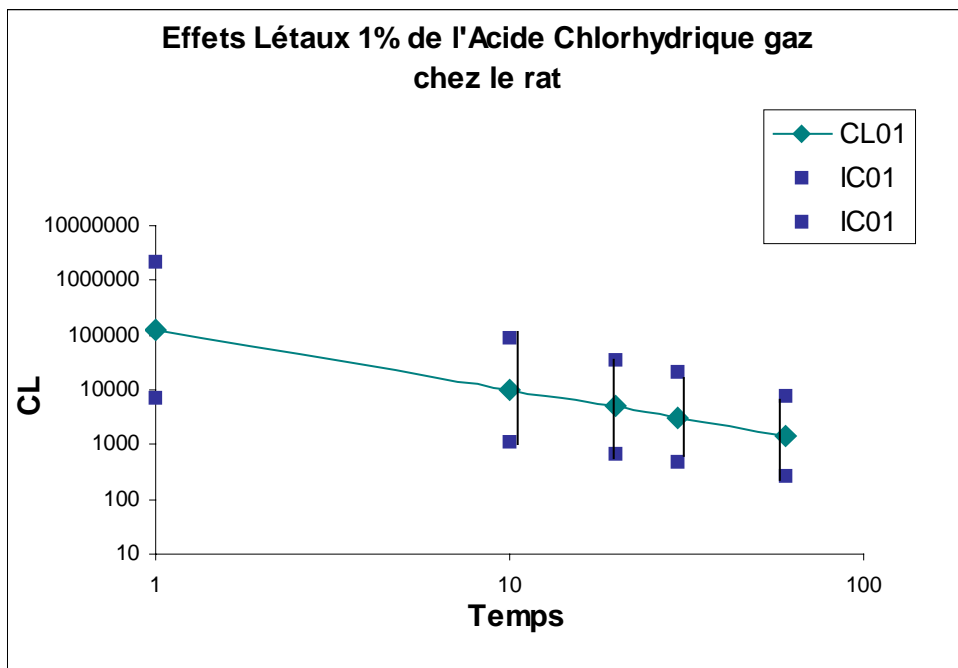
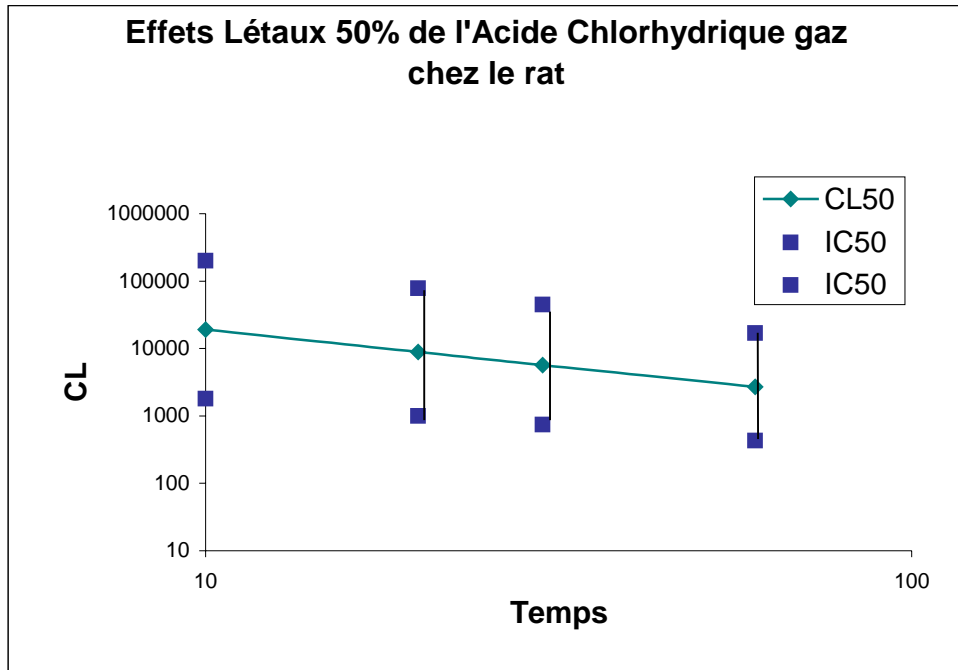
Temps	CL1% [IC95]	CL10% [IC95]	CL50% [IC95]
1	1,2E+5 [1,1E+3;4,5E+5]		
10	1,2E+4 [3,0E+2;3,2E+4]	1,7E+4 [3,7E+2;4,8E+4]	2,6E+4 [4,8E+2;8,0E+4]
30	3,9E+3 [1,6E+2;9,1E+3]	5,5E+3 [2,0E+2;1,4E+4]	8,5E+3 [2,6E+2;2,3E+4]
60	1,9E+3 [1,1E+2;4,1E+3]	2,8E+3 [1,3E+2;6,2E+3]	4,3E+3 [1,7E+2;1,0E+4]

Unités: temps en minutes, CL en ppm

Equation probit : $P = \Phi (3,41 \times \log(\text{dose}) + 2,93 \times \log(\text{temps}) - 36,49)$

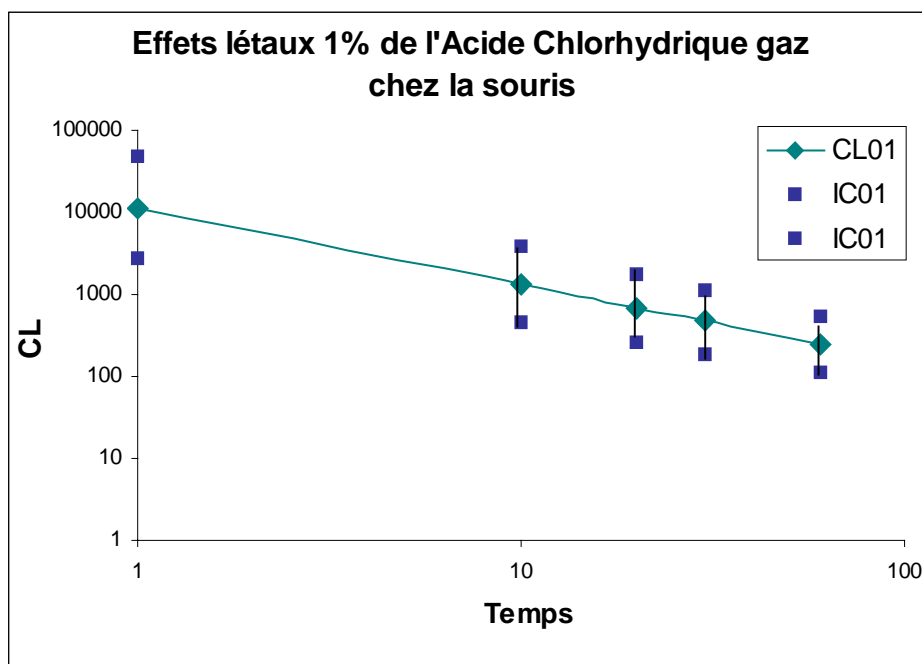
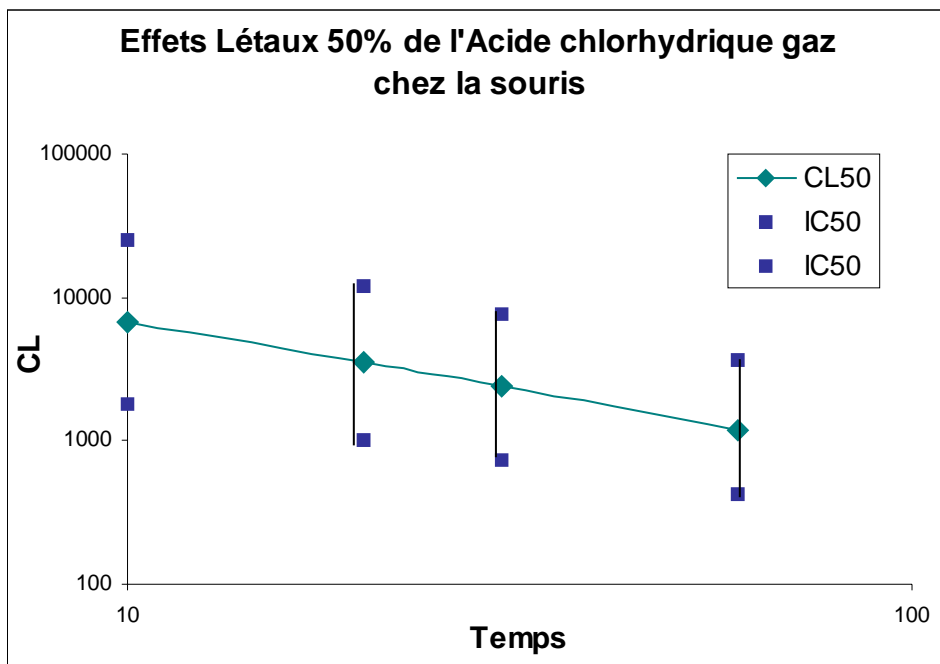
Graphes : Effets Létaux de L'acide Chlorhydrique Gaz

➤ Rat



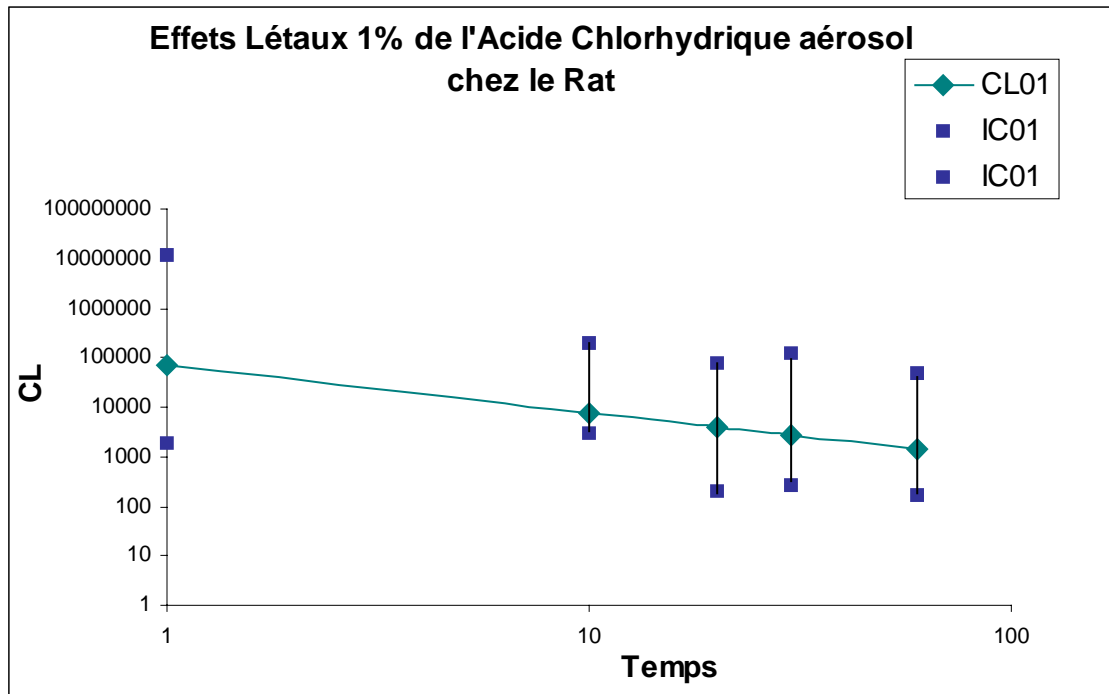
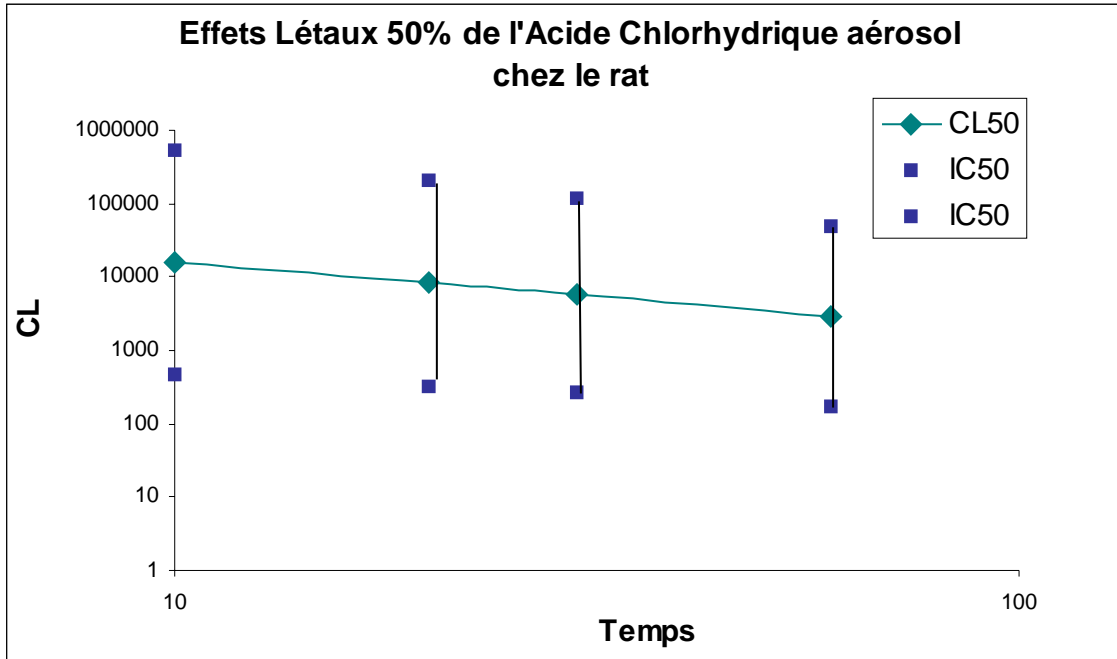
Graphes : Effets Létaux de L'acide Chlorhydrique Gaz

➤ Souris



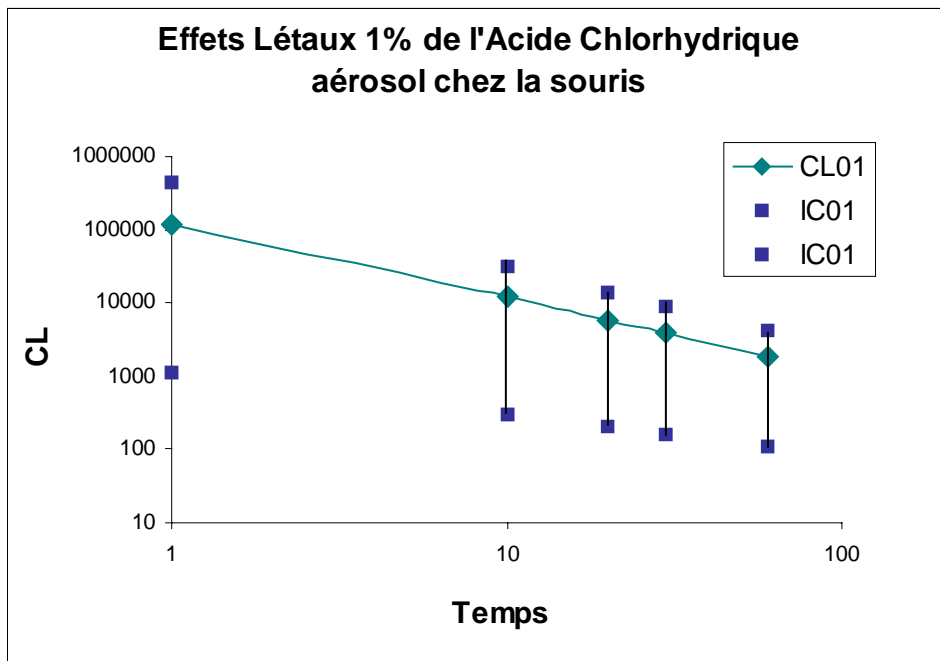
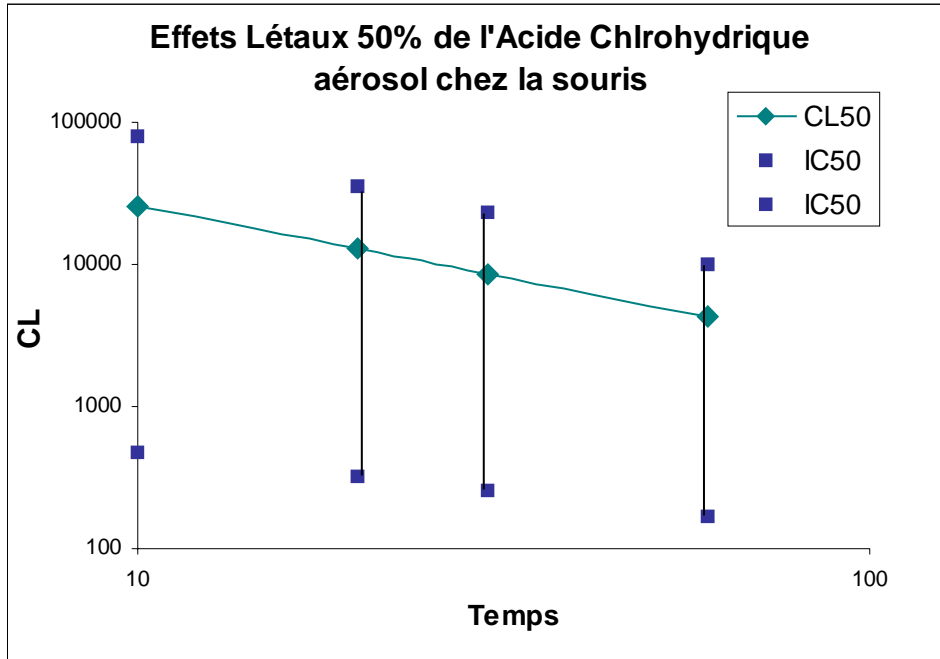
Graphes : Effets Létaux de L'acide Chlorhydrique Aérosol

➤ Rat



Graphes : Effets Létaux de L'acide Chlorhydrique Aérosol

➤ Souris



8. REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

(1998) - Hydrogen chloride. Fairfax.

Albert R.E., Sellakumar A.R., Laskin S., Kuschner M., Nelson N. and Snyder C.A. (1982) - Gaseous formaldehyde and hydrogen chloride induction of nasal cancer in the rat. *J Natl Cancer Inst*, **68**, 4, 597-603.

Barrow C.S., Alarie Y., Warrick J.C. and Stock M.F. (1977) - Comparison of the sensory irritation response in mice to chlorine and hydrogen chloride. *Arch Environ Health*, **32**, 2, 68-76.

Barrow C.S., Lucia H. and Alarie Y. (1979) - Comparison of the acute inhalation toxicity of hydrogen chloride versus the thermal decomposition products of polyvinylchloride. *J. Combustion Toxicology*, **6**, 3-12.

Buckley L.A., Jiang X.Z., James R.A., Morgan K.T. and Barrow C.S. (1984) - Respiratory tract lesions induced by sensory irritants at the RD50 concentration. *Toxicol Appl Pharmacol*, **74**, 3, 417-429.

Burleigh-Flayer H., Wong K.L. and Alarie Y. (1985) - Evaluation of the pulmonary effects of HCl using CO2 challenges in guinea pigs. *Fundam Appl Toxicol*, **5**, 5, 978-985.

Crane C.R., Sanders D.C., Endecott B.R. and Abott J.K. (1985) - Inhalation toxicology, IV Times to incapacitation and death for rats exposed continuously to atmospheric hydrogen chloride gas. NTIS: National Technical Information Services. AD-A-157400.

Darmer K.I., Jr., Kinkead E.R. and DiPasquale L.C. (1974) - Acute toxicity in rats and mice exposed to hydrogen chloride gas and aerosols. *Am Ind Hyg Assoc J*, **35**, 10, 623-631.

Deschamps D., Soler P., Rosenberg N., Baud F. and Gervais P. (1994) - Persistent asthma after inhalation of a mixture of sodium hypochlorite and hydrochloric acid. *Chest*, **105**, 6, 1895-1896.

Elfimova E.V. (1959) - Determination of limit of allowable concentration of hydrochloric acid aerosol (hydrogen chloride) in atmospheric air. *Gig.i Sanit.*, **24**, 1, 144-153.

Finney D.J. (1971a) - Parallel line assays. New York, pp. 99-138.

Finney D.J. (1971b) - Probit Analysis. London, Cambridge University Press. 3rd Ed.

Flury F. and Zernith F. (1931) Schädliche gase, dampfe, nebel, rauch und staubarten. vol , *In:* Eds, .

Hales C.A., Barkin P.W., Jung W., Trautman E., Lamborghini D., Herrig N. and Burke J. (1988) - Synthetic smoke with acrolein but not HCl produces pulmonary edema. *J Appl Physiol*, **64**, 3, 1121-1133.

Hartzell G.E., Grand A.F. and Switzer W.G. (1987) - Modeling of toxicological effects of fire gases : VI. Further studies on the toxicity of smoke containing hydrogen chloride. *J. Fire Science*, **5/6**, 368-391.

Hartzell G.E., Packham S.C., Grand A.F. and Switzer W.G. (1985a) - Modeling of toxicological effects of fire gases : III. Quantification of post-exposure lethality of rats from exposures to HCl atmospheres. *J. Fire Science*, **3**, 195-206.

Hartzell G.E., Stacy H.W., Switzer W.G., Priest D.N. and Packham S.C. (1985b) - Modeling of toxicological effects of fire gases : IV.Intoxication of rats by carbon monoxide in the presence of an irritant. *J.Fire Science*, **3**, 263 - 273.

Heyroth F.F. (1963) - Halogens, Pattys, D.W., pp. 845-851.

Higgins E.A., Fiorca V., Thomas A.A. and Davis H.V. (1972) - Acute toxicity of brief exposures to HF, HCl, NO₂ and HCN with and without CO. *Fire Technology*, **8**, 120-130.

Jacobs M.B. (1967) - Common poisonous compound of the halogens. New York, pp. 636--640.

Kamri M.A. (1992) - Workshop on the health effects of HCl in ambient air. *Regul Toxicol Pharmacol.*, **15**, 73-82.

Kane L.E., Barrow G.S. and Alarie Y. (1979) - A short-term test to predict acceptable levels of exposure to airborne sensory irritants. *Am Ind Hyg Assoc J*, **40**, 3, 207-229.

Kaplan H.L. (1987) - Effects of irritant gases on avoidance/escape performance and respiratory response of the baboon. *Toxicology*, **47**, 1-2, 165-179.

Kaplan H.L., Anzueto A., Switzer W.G. and Hinderer R.K. (1988) - Effects of hydrogen chloride on respiratory response and pulmonary function of the baboon. *J Toxicol Environ Health*, **23**, 4, 473-493.

Kaplan H.L., Grand A.F., Switzer W.G., Mitchell D.S., Rogers W.R. and Hartzell G.E. (1985) - Effects of combustion gases on escape performance of the baboon and the rat. *J.Fire Science*, **3**, 228-244.

Kaplan H.L., Hinderer R.K. and Anzueto M.D. (1987) - Extrapolation of mice lethality data to humans. *J Toxicol Environ Health*, **5**, 3, 149-151.

Lucia H.L., Barrow C.V., Stock M.F. and Alarie Y. (1977) - A semi quantitative method for assessing anatomic damage sustained by the upper respiratory tract of the laboratory mouse. *Mus musculus. J Comb Tox.*, **4**, 472-486.

MacEwen J.D. and Vernot E.H. (1974) - Report aerospace medical research laboratory. AMRL-TR-74-78.

Machle W., Kitzmiller K.V., Scott E.W. and Treon J.F. (1942) - The effect of the inhalation of hydrogen chloride. *J Ind Hyg Toxicol*, **24**, 222 - 225.

OMS IPCS (1982) - Environmental Health Criteria n° 21: chlorine and hydrogen chloride. World Health Organisation, International Programme on Chemical Safety. <http://www.inchem.org/fullist.htm>.

Patty's (1981) - Patty's Industrial Hygiène and Toxicology, John Wiley & Sons, INC. 4th Ed, vol II, Part C.

Pavlova T.E. (1981) - Disturbance of development of the progeny of rats exposed to hydrogen chloride. *Bull Exp Biol Med*, **82**, 1078-1081.

Rozani E. (1909) - Uber den einfluss der einatmungen van reizenden gasen den industrien auf die schulzkrifte des organismus gegnuber den infektieven krankheiten. *Arch.fur Hyg.*, **70**, 217-.269.

SAX'S (1986) - Hydrogen chloride. Sax's Dangerous Properties of Industrial Materials. New York, John Wiley & Sons, Inc. 5th Ed.

Sellakumar A.R., Snyder C.A., Solomon J.J. and Albert R.E. (1985) - Carcinogenicity of formaldehyde and hydrogen chloride in rats. *Toxicol Appl Pharmacol*, **81**, 3 Pt 1, 401-406.

Stavert D.M., Archuleta D.C., Behr M.J. and Lehnert B.E. (1991) - Relative acute toxicities of hydrogen fluoride, hydrogen chloride, and hydrogen bromide in nose- and pseudo-mouth-breathing rats. *Fundam Appl Toxicol*, **16**, 4, 636-655.

Stevens B., Koenig J.Q., Rebolledo V., Hanley Q.S. and Covert D.S. (1992) - Respiratory effects from the inhalation of hydrogen chloride in young adult asthmatics. *JOM*, **34**, 9, 923-929.

Ten Berge W.F., Zwarty A. and Appelman L.M. (1986) - Concentration - Time mortality response relationship of irritant and systemically acting vapours and gase. *J Hazard Mater*, **13**, 301-309.

TNO (1992) - Methods for the determination of possible damage. TNO. The Hague. CPR 16E.

Toyama T., Kondo T. and Nakamura K. (1962) - Environments in acid aerosol producing workplaces and maximum flow rate of workers. *Sangyo igaku*, **4**, 8, 15-22.

Vernot E.H., MacEwen J.D., Haun C.C. and Kinkead E.R. (1977) - Acute toxicity and skin corrosion data for some organic and inorganic compounds and aqueous solutions. *Toxicol Appl Pharmacol*, **42**, 2, 417-423.

Wohlslagel J., Dipasquale L.C. and Vernot E.H. (1976) - Toxicity of solid rocket motor exhaust : effects of HCl, HF and alumina on rodents. *J. Combustion Toxicology*, **3**, 61-70.

World health organization (1982) - Chlorine and hydrogen chloride. Geneva.

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.).