



Seuils de Toxicité Aiguë

Ammoniac (NH₃)

Rapport Final

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

Sylvie TISSOT - Annick PICHARD

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

Août 2003

Seuils de Toxicité Aiguë

Ammoniac (NH₃)

Rapport **Final**

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

AOUT 2003

PERSONNES AYANT PARTICIPE A L'ETUDE

Sylvie TISSOT - Annick PICHARD - Chantal GILLET

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

RESUME

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

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

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

Ceci est l'objet du présent rapport élaboré par un groupe de consensus qui a défini les seuils suivants :

◆ Seuils d'effets létaux

TEMPS (min)	CONCENTRATION	
	mg/m ³	ppm
1	17 710	25 300
3	10 290	14 700
10	5 740	8 200
20	4 083	5 833
30	3 337	4 767
60	2 380	3 400

◆ Seuils d'effets irréversibles

TEMPS (min)	CONCENTRATION	
	mg/m ³	ppm
1	1 050	1 500
3	700	1 000
10	606	866
20	428	612
30	350	500
60	248	354

◆ **Seuils d'effets réversibles**

TEMPS (min)	CONCENTRATION	
	mg/m ³	ppm
1	196	280
3	140	200
10	105	150
20	84	120
30	77	110
60	56	80

◆ **Seuil de perception**

Seuil olfactif : 5-50 ppm

Graphe récapitulatif des seuils de toxicité aiguë

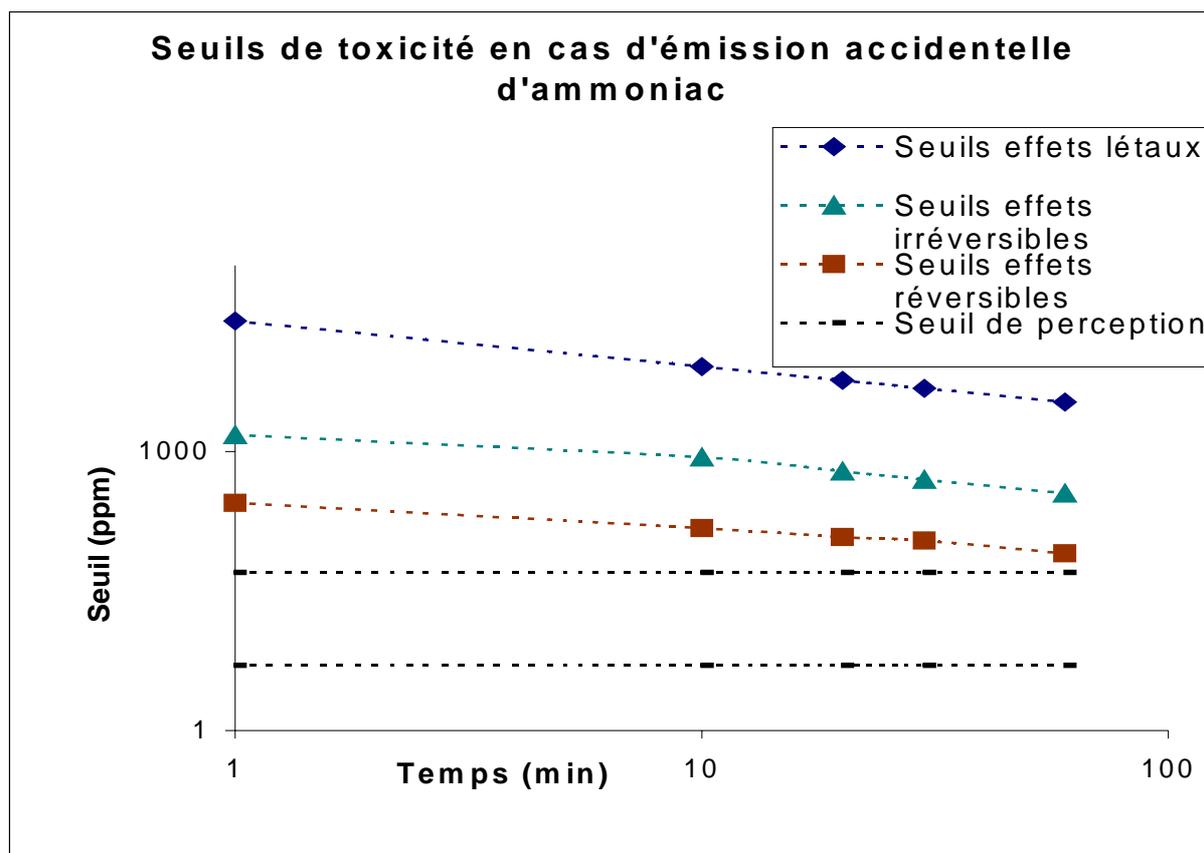


TABLE DES MATIERES

1. INTRODUCTION	5
2. VALEURS OFFICIELLES EXISTANTES	6
3. DONNÉES DE TOXICITÉ CHEZ L'HOMME	8
3.1 Données épidémiocliniques	8
3.2 Données expérimentales chez des volontaires sains	11
3.3 Synthèse des effets aigus chez l'homme par inhalation	13
4. DONNÉES DE TOXICITE CHEZ L'ANIMAL	15
4.1 Etude des effets létaux	15
4.1.1 Chez les Rongeurs : Rat, Souris	15
4.1.2 Chez le Lapin	17
4.1.3 Chez le Chien	17
4.1.4 Chez les Primates non humains	17
4.2 Etude des effets non létaux	18
4.2.1 Chez les Rongeurs : Rat et Souris	18
4.2.2 Chez le Lapin	20
4.2.3 Chez le chien	20
4.2.4 Chez le chat	20
4.2.5 Chez les Primates non humains	21
5. ANALYSE DES DONNÉES DE TOXICITÉ	22
5.1 Analyse des données de mortalité	22
5.1.1 Etudes qualitatives	22
5.1.2 Analyse quantitative	22
5.2 Analyse des effets non létaux	23
5.2.1 Analyse des effets irréversibles	23
5.2.2 Analyse des effets réversibles	24
6. REVUE DES RESULTATS	25
6.1 Extrapolation des données expérimentales de l'animal à l'homme	25
6.2 Seuils d'effets létaux chez l'homme	25
6.3 Seuils des effets irréversibles	26
6.4 Seuils des effets réversibles	28
6.5 Seuils de perception	28
7. CONCLUSION	29
8. REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES	30
9. ANNEXES	32

1. INTRODUCTION

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

MM. Baert (CAP Rennes) - Breton (CEB) - De Rooij (SOLVAY) - Floch (RHODIA) - Lafon (INRS) - Lombard (ATOFINA) - Pierrat (UIC) - Gennert (UFIP).

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

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

- $1 \text{ mg}/\text{m}^3 = 1,44 \text{ ppm}$
- $1 \text{ ppm} = 0,7 \text{ mg}/\text{m}^3$

2. VALEURS OFFICIELLES EXISTANTES

En **France**, l'émission accidentelle d'ammoniac a déjà fait l'objet d'un examen par le groupe de consensus en 1999. Des seuils d'effets létaux et irréversibles font actuellement référence. Ils sont répertoriés dans le rapport INERIS-DRC-TOXI-APi/SD-11FP14-99DR0311 disponible sur le site Internet de l'INERIS et sont les suivants :

Temps (min)	3	10	20	30
Effets létaux (ppm)	ND	11 000	7 600	6 200
Effets irréversibles (ppm)	1 000	ND	ND	500

ND : non déterminé

L'objet de ce rapport est une actualisation de ces seuils en regard de l'évolution de la méthodologie de fixation des seuils de toxicité.

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

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

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

Pour l'ammoniac, les valeurs d'E.R.P.G (2000) sont :

- **E.R.P.G-1** : 25 ppm ($17,5 \text{ mg}/\text{m}^3$)
- **E.R.P.G-2** : 150 ppm ($105 \text{ mg}/\text{m}^3$)

- **E.R.P.G-3** : 750 ppm (525 mg/m³)

De plus, le comité **A.E.G.Ls** (Acute Exposure Guideline Levels) a publié au Federal Register de mai 2002 les valeurs AEGLs de l'ammoniac. Ces valeurs suivantes ont le statut de "proposed" AEGLs. Les définitions de ces valeurs A.E.G.Ls (en anglais) sont:

- **A.E.G.L-1** : airborne concentration of a substance at or above which it is predicted that the general population, including "susceptible" but excluding "hypersusceptible" individuals, could experience notable discomfort. Airborne concentrations below A.E.G.L-1 represent exposure levels that could produce mild odor, taste, or other sensory irritation.
- **A.E.G.L-2** : airborne concentration of a substance at or above which it is predicted that the general population, including "susceptible" but excluding "hypersusceptible" individuals, could experience irreversible or other serious, long-lasting effects or impaired ability to escape. Airborne concentrations below A.E.G.L-2 but at or above A.E.G.L-1 represent exposure levels that may cause notable discomfort.
- **A.E.G.L-3** : airborne concentration of a substance at or above which it is predicted that the general population, including "susceptible" but excluding "hypersusceptible" individuals, could experience life-threatening effects or death. Airborne concentrations below A.E.G.L-3 but at or above A.E.G.L-2 represent exposure levels that may cause irreversible or other serious, long-lasting effects or impaired ability to escape.

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

Durée (min)	5	10	30	60
A.E.G.L-1 (ppm)	25	25	25	25
A.E.G.L-2 (ppm)	380	270	160	110
A.E.G.L-3 (ppm)	3 800	2 700	1 600	1 100

Rappel : Il existe également une valeur seuil IDLH (1987) correspondant à un niveau d'exposition maximale en milieu professionnel pour une durée de 30 minutes n'entravant pas l'évacuation des individus, ni n'induisant d'effets nocifs irréversibles. Pour l'ammoniac, cette valeur est de 500 ppm. (valeur révisée : 300 ppm - 1994).

3. DONNEES DE TOXICITE CHEZ L'HOMME

L'ammoniac est utilisé dans de nombreux domaines de l'industrie tels que la fabrication d'engrais, la chimie du pétrole et des carburants, le traitement des métaux, diverses synthèses organiques, l'industrie du froid, l'industrie des fibres textiles et du papier, les produits d'entretien,... L'ammoniac est un gaz incolore à odeur piquante, plus léger que l'air, stable à température ambiante (décomposition thermique à 450-550 °C). Il réagit intensément avec l'eau et les halogénés et de manière violente avec de nombreux oxydes et peroxydes.

3.1 DONNEES EPIDEMIOCLINIQUES

L'ammoniac est un gaz provoquant des irritations sévères voire des brûlures au niveau des muqueuses en raison de sa forte solubilité dans l'eau (alcalinisation locale importante, action caustique). Ces irritations sévères sont également observées au niveau oculaire, provoquant un larmoiement, une hyperhémie conjonctivale, des ulcérations conjonctivales et cornéenne, une iritis. Une cataracte ou un glaucome peuvent apparaître jusqu'à 10 jours après exposition (INRS, 1997 ; OMS IPCS, 1986 ; Withers, 1986).

A faibles concentrations, l'ammoniac inhalé se dissout essentiellement dans le mucus des voies aériennes supérieures. Le taux de rétention pulmonaire initial est de 80 % chez l'homme et est inférieur à 30 % après 27 minutes. Les signes cliniques observés sont de la toux, une pharyngite, une laryngite, une trachéo-bronchite, des nausées, des vomissements, une asthénie, des céphalées, une hypersalivation et éventuellement une bradycardie (INRS, 1997 ; OMS IPCS, 1986).

A concentrations élevées, l'inhalation d'ammoniac se caractérise par une détresse respiratoire intense liée à un bronchospasme d'intensité variable et au développement d'un œdème des muqueuses de l'ensemble du tractus respiratoire avec de la toux et une dyspnée asthmatiforme. A court terme, le pronostic dépend de l'évolution des troubles respiratoires et de l'apparition retardée d'un œdème aigu pulmonaire lésionnel après une phase de rémission apparente. Secondairement, l'hypersécrétion bronchique et la desquamation de la muqueuse sont responsables d'obstructions tronculaires et d'atélectasies, aggravées par des surinfections bactériennes. Les séquelles les plus fréquentes sont des sténoses bronchiques, une bronchiolite oblitérante, des bronchiectasies, une fibrose pulmonaire, des opacités cornéennes, de la cataracte ou un glaucome (INRS, 1997 ; Withers, 1986).

Des expositions importantes aiguës à de l'ammoniac peuvent induire le développement d'un syndrome de dysfonctionnement réactionnel des voies respiratoires (ou RADS ou syndrome de Brooks) voire d'un asthme de type "irritant-induced" (asthmes non immunologiques induit par des substances irritantes). Ces manifestations se traduisent par de la toux, de la dyspnée et des sifflements thoraciques (ATSDR, 2002).

Enfin, le seuil olfactif de détection de l'ammoniac est très variable (de quelques dixièmes de ppm à plus de 100). Ce seuil est en moyenne de 32,6 mg/m³ (46,8 ppm) avec une valeur minimale, en général, de 3,7 mg/m³ (3,9 ppm) pour les individus les plus sensibles.

◆ **Caplin (1941)**

Cet auteur relate une émission accidentelle d'ammoniac à Londres et l'intoxication de 47 individus (concentration et durée d'exposition non déterminées). Selon l'intensité des symptômes, les individus exposés ont été répartis en 3 groupes : effets légers (9/47), effets modérés (27/47) et effets sévères (11/47). Une mortalité de 22 % (6/27) a été observée au sein du groupe intermédiaire et de 63 % (7/11) pour le groupe ayant présenté les effets les plus sévères. Les décès immédiats se sont caractérisés par un œdème aigu du poumon. La mortalité retardée est liée à une forte altération de l'état général malgré les soins, associée ou non à une broncho-pneumonie sévère.

◆ **Walton (1973)**

Suite à 7 cas d'intoxications sévères par inhalation à l'ammoniac (durées et concentrations d'exposition non connues), un suivi médical a été effectué chez les individus exposés. Deux à dix mois après l'exposition, des troubles respiratoires persistent mais un retour à la normale est observé au plus tard 3 ans après l'accident. Les biopsies pulmonaires effectuées ne montrent pas de lésions persistantes au terme des 5 ans de suivi.

◆ **Sobonya (1977)**

Un jeune homme dont les trois collègues sont décédés immédiatement suite à leur exposition accidentelle à l'ammoniac est décédé deux mois après malgré les soins pratiqués.

A l'autopsie, des lésions inflammatoires aiguës du larynx et de la trachée sont toujours observées mais semblent liées à l'intubation du sujet. L'examen histologique révèle des lésions de bronchiectasie avec une légère fibrose péribronchique, des foyers d'infection bactérienne et virale, une inflammation chronique des glandes bronchiques, une fibrose des bronchioles terminales et des alvéoles. Un diagnostic de bronchiolite oblitérante est établi. Il s'agit d'une séquelle décrite après les inhalations d'ammoniac

◆ **Montague (1980)**

Une exposition à de l'ammoniac de quelques secondes à quelques minutes est rapportée chez 14 pêcheurs. Les concentrations sont estimées être élevées. Lors de leur admission à l'hôpital, une inflammation sévère du larynx et des yeux (brûlures cornéennes dans 2 cas) est observée. Les symptômes sont de type respiratoire avec des douleurs pharyngées et/ou thoraciques, de la toux et une dyspnée. Trois cas de photophobie sont décrits ainsi qu'un cas d'aphonie. Aucun patient n'a été l'objet d'un suivi à long terme permettant d'évaluer d'éventuelles séquelles.

◆ **O'Kane (1983)**

Cet auteur rapporte 8 cas d'intoxication accidentelle à l'ammoniac (durée et concentration d'exposition non déterminées). Les salariés exposés ont été divisés en 3 groupes en fonction de l'intensité des signes cliniques (moyenne, modérée ou sévère). Un des sujet a présenté une détresse respiratoire nécessitant une trachéotomie. Chez tous les individus, une toux productive et une altération de la voix ont perduré pendant plusieurs mois. Seul le sujet le plus sévèrement atteint a présenté des séquelles respiratoires (diminution des capacités ventilatoires).

◆ Withers (1986)

Dans cet article de synthèse, Withers répertorie les effets de l'ammoniac chez l'homme. Ces effets peuvent être divisés en 3 groupes selon leur impact sur la santé :

- un impact faible pour des expositions à des niveaux de concentrations allant jusqu'à 5 000 ppm pendant quelques minutes, se caractérisant par des irritations oculaires et nasales transitoires;
- un impact modéré pour des expositions à des niveaux de concentrations compris entre 5 000 et 10 000 ppm pendant quelques minutes, se caractérisant par un accroissement des signes d'irritation, de la toux, des difficultés respiratoires et de déglutition;
- un impact sévère pour des expositions supérieures à 10 000 ppm pendant quelques minutes, se caractérisant par des symptômes oro-pharyngés et oculaires identiques à l'impact modéré, une toux persistante, une détresse respiratoire sérieuse voire un état de choc.

Des séquelles respiratoires et oculaires peuvent être observées au sein des groupes pour lesquels les effets sont modérés ou sévères.

◆ Markham (1987)

Cet article relate plusieurs cas d'émissions accidentelles d'ammoniac avec des calculs de dispersion. Les temps donnés correspondent à la durée d'émission du nuage d'ammoniac ; les concentrations sont ensuite calculées. Pour des concentrations de 700 à 10 000 ppm, des séquelles de type respiratoires sont rapportées pour des temps de 1 à 30 minutes ainsi que des hospitalisations inférieures à 14 jours. Des cas mortels sont décrits pour des concentrations de 5 000 à 200 000 ppm et des temps d'émission de 1 à quelques minutes.

Cet auteur répertorie également des données d'expositions accidentelles ou contrôlées chez l'homme et leur symptomatologie associée. Ces données sont présentées dans le tableau suivant :

DUREE (min)	CONCENTRATION (ppm)	SIGNES CLINIQUES
10	30	Irritations légères, perception olfactive forte
5	50	Quelques signes cliniques, inconfort
10	50	Signes cliniques modérés
5	134	Larmolement, irritations oculaire, nasale et de la gorge
30	330	Toléré, absence de séquelles
1-3	600	Irritation oculaire, dyspnée
	700	Lésions oculaires, assistance médicale
	1 000	Vision altérée (larmolement, opacification cornéenne) non perdue, forte dyspnée, irritation cutanée.

◆ **Kass et al., (1972) ; Hoeffler et al., (1982) ; Flury et al., (1983) ; Leduc et al. (1992)**

Ces articles rapportent des expositions accidentelles à des concentrations élevées (non mesurées) en ammoniac pour des durées jusqu'à 90 minutes. Les répercussions à long terme (jusqu'à 10 ans de suivi) suite à ces expositions ont été évaluées. Les bronchogrammes et les biopsies pulmonaires effectuées ont mis en évidence des lésions de bronchectasie, associée ou non à une bronchiolite chronique et un bronchospasme se traduisant par une obstruction expiratoire persistante.

3.2 DONNEES EXPERIMENTALES CHEZ DES VOLONTAIRES SAINS

◆ **Silverman (1949)**

Des expositions contrôlées par masque de 30 minutes ont été effectuées pour une concentration de 500 ppm en ammoniac. Une étude des fonctions respiratoires a été réalisée.

A cette concentration, la teneur en ammoniac de l'air exhalé a été mesurée à 350-400 ppm en moyenne. Une augmentation du volume minute de 50 à 250 % a été observée. L'apparition d'une hyperventilation pulmonaire a été notée entre 10 et 30 minutes après le début de l'exposition en fonction des individus. L'étendue des symptômes observés chez les volontaires a été très large. Seuls 2 des 7 sujets ont été capables de respirer par le nez jusqu'en fin d'exposition. Chez tous, une hypoesthésie de la peau en région périnasale et péri-buccale a également été notée. Deux sujets ont présenté un larmolement alors qu'il n'y avait aucun contact des yeux avec l'ammoniac.

◆ Verberk (1977)

Les fonctions respiratoires et les réponses subjectives liées à une exposition à l'ammoniac ont été évaluées chez seize volontaires sains dont 8 individus naïfs (jamais exposés auparavant). Une exposition contrôlée a été effectuée pendant 2 heures à des concentrations de 50, 80, 110 et 140 ppm en ammoniac.

Aucune altération significative des fonctions respiratoires n'a été enregistrée quelle que soit la concentration testée.

A la concentration de 140 ppm, les individus naïfs ont ressenti une irritation sévère de la gorge associée ou non à de la toux les obligeant à sortir de la chambre avant la fin du temps d'exposition. De plus, une irritation oculaire d'intensité concentration-dépendante est observée chez tous les individus. L'irritation de la gorge et du nez ainsi que la toux sont moins marquées chez les individus ayant déjà été exposés antérieurement à l'ammoniac non naïfs). Enfin, chez les volontaires non naïfs, les manifestations cliniques et la gêne ressentie sont d'intensité moindre à 140 ppm qu'à 110 ppm.

Concernant la perception olfactive, les individus naïfs présentent un seuil de détection plus bas que les autres.

◆ Ferguson et al., (1977)

Six volontaires sains des 2 sexes ont subi des expositions contrôlées de 6 heures par jour, 5/7 jours pendant 6 semaines à des concentrations de 25, 50 et 100 ppm en ammoniac. Pour ces sujets, le seuil de détection d'ammoniac est de 10 à 20 ppm. Les résultats sont donnés pour 5 semaines de test.

Une phase d'adaptation les premières semaines (2 à 3 en fonction du niveau d'exposition) de l'expérience est observée : les sujets présentent des signes d'irritation des yeux, de la gorge et du nez qui régressent ensuite. Aucune altération des fonctions physiologiques (suivi des paramètres sanguins classiques), des capacités physiques ou intellectuelles n'est enregistrée au terme de l'exposition. De plus, pour des pics occasionnels d'exposition à 200 ppm, la tolérance des individus apparaît bonne, seul un inconfort transitoire lié à une irritation oculaire est rapportée par les volontaires.

◆ Cole et al., (1977)

De jeunes militaires ont été soumis à des expositions contrôlées à des concentrations de 72 à 495 ppm d'ammoniac pendant deux temps courts (9 à 11 minutes) suivis de phases d'exercice d'intensité croissante. La première période d'exposition des deux tests a été à des niveaux plus faibles en ammoniac que la seconde. Chez les individus exposés, des sensations de démangeaisons nasales et une relative sécheresse de la bouche sont décrites. De plus, il est enregistré une augmentation de la fréquence cardiaque concentration-dépendante au cours de la phase d'exercice. Pour des concentrations comprises entre 207 et 338 ppm, une réduction indépendante de la dose du volume minute est également observée malgré une augmentation significative de la fréquence respiratoire.

◆ Wallace (1978)

Cet article relatif à la gestion des risques rapporte une étude expérimentale en milieu industriel. Sept volontaires sains (salariés ayant déjà été exposés professionnellement à l'ammoniac) ont été

exposés à des concentrations de 150 à 1 500 ppm pendant 1 à 3 minutes. Les mesures étant réalisées à l'aide de tubes de Draeger, les concentrations données sont approximatives.

Les premiers signes d'irritation oculaires sont observés pour 150-200 ppm après 1 minute. A 600 ppm, le larmolement est mis en évidence au bout de 30 secondes et seulement après quelques secondes d'exposition à 700 ppm. A 1 000 ppm, le larmolement est immédiat, la vision est altérée mais non perdue. A cette concentration, la respiration est intolérable en 1 à 3 minutes selon les sujets. L'exposition à une concentration de 1 500 ppm n'est pas tolérée par les volontaires qui se soustraient à celle-ci.

Ces effets, notamment respiratoires, sont aggravés en cas d'activité physique augmentée précédant l'exposition. Ils seraient également plus intenses chez des individus n'ayant jamais été en contact avec de l'ammoniac.

◆ **Holness et al., (1989)**

Une étude comparative a été réalisée entre des salariés exposés à des concentrations moyennes de 9,2 ppm en ammoniac et un groupe de salariés "contrôles" qui ont été exposés à une concentration de 0,3 ppm. Pour une durée d'exposition d'une semaine (5 x 8 heures), il n'apparaît pas de différences entre les deux groupes concernant le seuil de détection olfactif, les effets respiratoires aigus, ou les fonctions respiratoires. A plus long terme, aucune relation n'a pu être mise en évidence entre le niveau ou la durée d'exposition à l'ammoniac et d'éventuelles modifications des fonctions respiratoires.

3.3

SYNTHESE DES EFFETS AIGUS CHEZ L'HOMME PAR INHALATION

Les différents effets toxiques observés chez l'homme suite à une exposition aiguë sont reportés dans le tableau ci-après :

Temps (min)	Concentration (ppm)	Symptomatologie	Références
10	5-50	Perception olfactive	OMS IPCS, 1986
5	50	Quelques signes cliniques, inconfort	Markham, 1987
30	80	Nuisance olfactive	Verbeck, 1977
30	110-140	Inconfort, irritation de la gorge	Verbeck, 1977
5	134	Larmolement, irritations oculaire, nasale et de la gorge	Markham, 1987
30-75	140	Exposition intolérable, sortie de la chambre	Verbeck, 1977
1	150-200	Irritation oculaire perceptible	Wallace, 1978
8-11	150	Signes fonctionnels respiratoires	Cole, 1977
30	330	Toléré, absence de séquelles	Markham, 1987
< 1	400	Irritation oculaire	Wallace, 1978
30	500	Irritation voies respiratoires, signes fonctionnels respiratoires, larmolement sans contact direct	Silverman, 1949
30 sec.	600	Larmolement	Wallace, 1978
qq sec.	700	Larmolement, atmosphère toujours respirable	Wallace, 1978
1-3	700	Lésions oculaires, assistance médicale	Markham, 1987
immédiat	1 000	Larmolement, vision altérée (larmolement, opacification cornée)	Wallace, 1978
1-3	1 000	Respiration intolérable	Wallace, 1978
immédiat	1 500	Sortie de la chambre d'exposition	Wallace, 1978

4. DONNEES DE TOXICITE CHEZ L'ANIMAL

4.1 ETUDE DES EFFETS LETAUX

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

4.1.1 Chez les Rongeurs : Rat, Souris

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 :

◆ Silver (1948) - cotation 2

Des lots de 20 souris ont été exposés pendant 10 minutes à 9 concentrations en ammoniac comprises entre 6,1 et 9 mg/L (8 784 à 12 960 ppm). Les données individuelles de mortalité sont reportées en Annexe.

Les animaux survivants ont été observés pendant 10 jours après exposition. Une mortalité retardée, sporadique a été enregistrée au cours de cette période quelle que soit la concentration (sauf pour la plus faible). Pendant l'intoxication, les animaux ont présenté des signes d'irritation sévères des voies aériennes supérieures et des yeux. La mort survient à partir de la 5^e minute après une phase de convulsions.

Pour 10 minutes, une CL₅₀ de 7,06 mg/L (10 166 ppm) a été calculée chez la souris.

◆ Vernot et al. (1977)

Cet article de synthèse rassemble les valeurs de toxicité aiguë pour 110 substances chimiques organiques et inorganiques.

Des rats et des souris (10/lots) ont été exposés à diverses concentrations en ammoniac. Les valeurs de CL₅₀ de l'ammoniac pour une durée d'exposition de 60 minutes sont les suivantes :

- Rat CL₅₀ = 7 338 ppm (5 131 mg/m³)
- Souris CL₅₀ = 4 837 ppm (3 383 mg/m³)

Néanmoins, il ne fait que relater des valeurs de CL₅₀. Il n'y a aucune description technique des études, ni de retranscription des valeurs ayant permis le calcul de CL₅₀. Cet article est issu d'un rapport technique rassemblant les données que nous n'avons pas pu nous procurer (Mc Ewen, J.D. and Vernot E.H., 1976).

◆ **Hilado *et al.*, (1977, 1978) - cotation 3**

Ces deux études de mortalité ont été réalisées chez des souris mâles Swiss albinos et ICR webster. Les animaux ont été exposés pendant 30 minutes à diverses concentrations en ammoniac. Pour les souris albinos, les données de mortalité disponibles sont reportées dans le tableau en Annexe (§9).

Les calculs de CL₅₀ montrent une sensibilité équivalente entre les deux souches. Pour une exposition de 30 minutes à l'ammoniac, cette valeur est de 21 430 ppm.

◆ **Kapeghian *et al.*, (1982) - cotation 1**

Un système dynamique d'exposition par inhalation a été utilisé pour intoxiquer des lots de 12 souris mâles albinos, à 3 séries de 4 concentrations (de 1 190 à 4 860 ppm) en ammoniac pendant 60 minutes. Les données individuelles de létalité sont reportées en Annexe. Une période d'observation de 14 jours a suivi cette exposition.

Pour 1 heure, une CL₅₀ de 4 230 ppm a été déterminée chez ces souris.

Les signes cliniques observés sont des irritations oculaires et nasales, une dyspnée et des convulsions tonico-cloniques pré-mortem. Les animaux survivants ont présenté une dyspnée et une léthargie persistantes, associées à une importante altération de l'état général dose-dépendante. Une létalité retardée est également enregistrée.

A l'autopsie, les animaux morts en cours d'exposition ont présenté une congestion vasculaire aiguë pulmonaire et des foyers d'hémorragies intra-alvéolaires. Chez les animaux survivants, une pneumonie chronique focale d'intensité dose-dépendante est notée lors de l'examen histologique ainsi que des zones d'atélectasie pour la plus forte concentration. Des lésions hépatiques nécrotiques sont également observables pour des expositions supérieures à 3 440 ppm.

◆ **Appelman *et al.*, (1982) - cotation 1**

Des rats wistar mâles et femelles (5/sexe/lot) ont été exposés de 10 à 60 minutes à des concentrations de 14 213 à 54 461 ppm (9 870 à 37 820 mg/m³) en ammoniac. Les résultats individuels de mortalité sont présentés en Annexe. Des analyses probit ont été effectuées afin de déterminer les concentrations létales 50 % (CL₅₀) chez les mâles, les femelles ainsi que les 2 sexes associés. Les résultats sont présentés dans le tableau ci-après :

CL ₅₀ (mg/m ³) / (ppm)			
Temps (min)	Rats mâles	Rats femelles	Rats mâles + femelles
10	25 940 / 37 354	31 430 / 45 259	28 130 / 40 507
20	17 840 / 25 690	22 840 / 32 890	19 960 / 28 742
40	12 260 / 17 654	16 590 / 23 890	14 170 / 20 405
60	9 850 / 14 184	13 770 / 19 829	11 590 / 16 690

Une différence de sensibilité est observée chez les mâles. Néanmoins, les animaux ont présenté les mêmes signes cliniques en cours d'exposition (irritations oculaires et nasales, dyspnée). A l'autopsie, des foyers hémorragiques pulmonaires sont observés aussi bien chez les animaux morts pendant l'exposition que chez ceux sacrifiés après 14 jours d'observation.

◆ **Schorsch et al. (1995) - cotation 1**

Des expositions par voie oro-nasale ont été effectuées chez des rats mâles et femelles (1/sexe/lot). Pour chacune des 5 concentrations en ammoniac (11 474 à 53 641 ppm), 5 durées d'exposition ont été testées. Les résultats expérimentaux sont présentés en Annexe.

A partir de ces données de mortalité, l'équation probit $4,33\ln(C^{1,11}xt) - 49,73$ a été établie (C en mg/m³) et les concentrations létales 50% suivantes ont été calculées :

- Rat 30 minutes CL₅₀ = 22 180 ppm
- Rat 60 minutes CL₅₀ = 12 050 ppm

4.1.2 Chez le Lapin

◆ **Boyd et al., (1944)**

Les effets sur le mucus respiratoire d'une exposition de 60 minutes à des concentrations de 5 040 à 12 528 ppm (en moyenne, 10 080 ppm) en ammoniac ont été étudiés chez des lapins et des chats. Les temps de survie observés sont de 18 à 33 heures après l'exposition.

Les animaux montrent des signes d'excitation dans une première phase de l'exposition puis une "paralysie" de type "curares". Au niveau histologique, des altérations de l'épithélium bronchique sont observées ainsi qu'une congestion, de l'œdème, des hémorragies, de l'emphysème et des zones d'atélectasie au niveau alvéolaire. De plus, une augmentation de la quantité de mucus respiratoire est enregistrée ainsi qu'une augmentation de la teneur en ions (surtout au niveau trachéal) de celui-ci. Les dosages sanguins montrent une augmentation des lipides plasmatiques et notamment du cholestérol.

4.1.3 Chez le Chien

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

4.1.4 Chez les Primates non humains

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

4.2 ETUDE DES EFFETS NON LETAUX

4.2.1 Chez les Rongeurs : Rat et Souris

◆ Dalhamn (1956)

L'impact d'une exposition à l'ammoniac sur l'activité ciliaire trachéale a été étudiée chez des rats wistar mâles. Deux à 3 animaux par lot ont été exposés en corps entier, sous anesthésie, trachée ouverte (exposition directe) pendant 10 minutes à des concentrations de 3 à 90 ppm d'ammoniac.

Les temps de cessation de l'activité ciliaire sont évalués par observations microscopiques et sont les suivants : 7-8 minutes pour 3 ppm, 150 secondes pour 6,5 ppm, 20 secondes pour 20 ppm, 10 secondes pour 45 ppm et 5 pour 90 ppm (relation dose-dépendante). Toutefois, à l'arrêt de l'exposition, une reprise de l'activité ciliaire s'observe en 20 à 30 secondes.

◆ Schaerdel *et al.*, (1983)

Des lots de 8 rats mâles ont été exposés pendant 24 heures à des concentrations en ammoniac de 15, 32, 310, et 1 157 ppm. Les paramètres sanguins de ces animaux ont été dosés via une canule intra-aortique en fin d'exposition puis 8, 12 et 24 heures après. Aux différents temps d'observation, les animaux ne présentent pas de signes d'irritation oculaire ou des muqueuses respiratoires. La pression sanguine en CO₂ et le pH ne sont pas modifiés par l'exposition ; seule la pression en O₂ est modifiée. De plus, le dosage de l'ammoniémie révèle une augmentation de ce paramètre dose-dépendante.

Dans une seconde phase de l'étude, les animaux (7/lots) ont été exposés pendant 3 ou 7 jours à des concentrations de 4, 24, 44, 165, ou 714 ppm. Les activités enzymatiques microsomiales étudiées montrent de légères variations suite à l'exposition. De plus, des lésions histologiques minimales de l'épithélium respiratoire sont observées mais le niveau de concentration induisant ces lésions n'est pas mentionné.

◆ Buckley *et al.*, (1984)

Suite aux travaux de Barrow *et al.* (1978) ayant déterminé une RD₅₀ (concentration pour laquelle on observe une diminution de 50 % de la fréquence respiratoire) de 303 ppm d'ammoniac chez la souris, cette étude vise à évaluer l'impact histologique d'expositions répétées à cette concentration. Des lots de 16 à 24 souris Swiss-webster ont été exposés 6 heures/jour pendant 5 jours. Les animaux ont été autopsiés en fin d'exposition ou 3 jours après.

Aucun signe clinique n'est observé chez les animaux exposés. L'examen histologique révèle une localisation des lésions au niveau des voies aériennes supérieures. L'épithélium nasal présente des foyers d'érosion, d'ulcération voire de nécrose, associés à une inflammation modérée et une légère métaplasie squameuse.

◆ Tepper *et al.*, (1985)

Une étude de comportement a été effectuée chez des rats mâles Long-Evans et des souris mâles Swiss exposés séquentiellement pendant 6 heures à des sessions de 100 et 300 ppm d'ammoniac. Chaque session (100-300 ou 300-100) est séparée de la seconde par un délai de 2 jours. L'activité motrice des animaux placés dans une roue est enregistrée pendant et entre les expositions. Deux semaines avant, certains rats ont été exposés selon un protocole identique à de l'ozone.

L'exposition à 100 ppm en ammoniac se caractérise par une réduction de l'activité motrice dans la roue de 61 %. Cette activité est complètement abolie au cours de l'exposition à 300 ppm. De plus, suite à l'exposition et pendant 4 heures, les animaux présentent une hyperactivité motrice de 154 % et 185% respectivement pour les concentrations de 100 et 300 ppm. Les auteurs concluent que les modifications de l'activité motrice sont à relier avec le caractère irritant sensoriel de l'ammoniac.

◆ **Manninen *et al.*, (1988, 1989)**

Au cours de ces deux études, des rats Wistar femelles (5/lots) ont été exposés à 25 ou 300 ppm d'ammoniac, 6 heures/jour pendant 5 jours (30 heures d'exposition). Les différents dosages biochimiques effectués suite à cette exposition montrent une augmentation des taux sanguins en ammoniaque et glutamine et de la concentration cérébrale en thréonine et glutamine, proportionnelle à la dose. De plus, il apparaît que l'augmentation de la thréonine cérébrale est corrélée à celle de la glutamine sanguine. Enfin, lors de la diminution de l'ammoniémie (10 à 15 jours de suivi), les taux sanguins et cérébraux de glutamine diminuent jusqu'à un retour aux valeurs de base.

◆ **Palecek *et al.*, (1990)**

Les effets cardiovasculaires d'une exposition à l'ammoniac ont été évalués chez des rats Wistar mâles canulés. Une instillation intra-trachéale de 1 mL de vapeurs d'ammoniac à 3 % a été réalisée dans le débit d'air de la canule, soit une concentration d'exposition de 5 000 ppm. La mesure de la durée de l'expiration et des paramètres cardiaques (fréquence cardiaque et pression artérielle) montre des effets respiratoires plus précoces que les effets cardiovasculaires. Les modifications physiologiques enregistrées sont une augmentation du temps expiratoire et de la pression artérielle et une diminution de la fréquence cardiaque. Une section du nerf laryngé supérieur (rupture arc réflexe) entraîne une diminution marquée voire la disparition de ces réponses.

◆ **Zissu (1995)**

Cette étude similaire à celle de Buckley *et al.*, (1984), a été réalisée chez des souris mâle Swiss exposés à 78, 257 ou 711 ppm d'ammoniac, 6 heures/jour pendant 4, 9 ou 14 jours.

L'examen histologique de l'ensemble du tractus respiratoire a permis de mettre en évidence une rhinite métaplasique associée à des foyers nécrotiques au sein de la muqueuse nasale à la concentration de 711 ppm. L'intensité de ces lésions s'accroît avec la durée de l'exposition. Aucune lésion n'est observée pour les concentrations plus faibles.

4.2.2 Chez le Lapin

◆ **Mayan et Merilan (1972)**

Les effets fonctionnels d'une exposition à 50 et 100 ppm d'ammoniac ont été évalués chez 16 lapins exposés de 2,5 à 3 heures.

Selon ces conditions expérimentales, une diminution de la fréquence respiratoire de 32 à 34 % est observée associée à une augmentation apparente de la profondeur de la respiration. Les examens post-mortem ne révèlent pas de modifications au niveau des poumons, du foie, des reins ou de la rate.

4.2.3 Chez le chien

◆ **Egle (1974)**

Cette étude vise à évaluer la rétention d'ammoniac au niveau des voies aériennes supérieures et profondes chez le chien. Les animaux ont été exposés à l'aide de masque à des concentrations de 0,15 à 0,5 µg/mL (216-720 ppm) en ammoniac.

Comme chez l'homme, il n'apparaît pas de relation dose-effet entre le taux de rétention pulmonaire d'ammoniac et la concentration, soit en moyenne 80 %. De plus, pour une concentration donnée, une augmentation de la fréquence respiratoire n'entraîne pas de modification significative de ce taux de rétention. Ces résultats confirment les résultats de Landahl (1950) obtenus chez l'homme.

◆ **Palecek et al., (1990)**

Les effets cardiovasculaires d'une exposition à l'ammoniac ont été évalués chez neuf chiens canulés. Une instillation intra-trachéale de 50 mL de vapeurs d'ammoniac à 3 % a été réalisée dans le débit d'air trachéal, soit une concentration d'exposition de 3 000 ppm. Les réponses physiologiques (cF. § 4.2.1.) à cette instillation sont variables d'un animal à l'autre. Le temps expiratoire est allongé pour 4/9 chiens, diminué pour 4 autres et inchangé pour le neuvième. Aucune modification significative n'est enregistrée au niveau des paramètres cardiovasculaires. Ces différences de réponses à l'ammoniac pourraient être liées à des effets de l'anesthésie pratiquée.

4.2.4 Chez le chat

◆ **Dodd et Gross (1980)**

Vingt chats anesthésiés et canulés, ont été exposés à 1 000 ppm d'ammoniac pendant 10 minutes dans une chambre pléthysmographique d'exposition (tête entière) afin d'évaluer les fonctions respiratoires. Des sacrifices sériés ont été réalisés 24 heures, 7 jours, 21 et 35 jours après l'exposition pour un examen histo-pathologique.

Les résultats montrent que les modifications des paramètres fonctionnels respiratoires sont corrélés aux lésions histologiques observées. Vingt-quatre heures après l'exposition, les lésions pulmonaires sont une congestion, de l'œdème, un emphysème interstitiel et des foyers

hémorragiques. Sept jours après, les lésions aiguës des muqueuses sont résorbées et quelques foyers d'inflammation chronique péribronchiolaires sont présents. Pour les deux autres sacrifices, des lésions classiques de bronchite, bronchiolite et broncho-pneumonie d'intensité variable sont observées. Des foyers disséminés d'emphysème sont également présents et considérés comme des séquelles de l'exposition.

Concernant les fonctions respiratoires, les variations des paramètres tels que la résistance pulmonaire persistent après l'exposition caractérisant le développement des lésions chroniques.

4.2.5 Chez les Primates non humains

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

5. ANALYSE DES DONNEES DE TOXICITE

5.1 ANALYSE DES DONNEES DE MORTALITE

5.1.1 Etudes qualitatives

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

- ◆ **Silver (1948) - cotation 2**
- ◆ **Kapeghian (1982) - cotation 1**
- ◆ **Appelman (1982) - cotation 1**
- ◆ **Schorsch (1995) - cotation 1**

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

L'examen critique des conditions expérimentales des études de Hilado en s'appuyant sur la classification de Klimisch, a entraîné une cotation de 3 pour ces études qui n'ont donc pas été retenues pour l'analyse probit.

5.1.2 Analyse quantitative

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

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

L'utilisation du logiciel de statistiques (McSim[®]) a permis d'obtenir les paramètres des équations probit. Le calcul des CL₅₀ et CL₀₁ en fonction du temps d'exposition, s'est basé sur l'estimation des paramètres de régression ainsi obtenus. Les intervalles de confiance sont déterminés sous l'hypothèse d'une fonction de vraisemblance binomiale [FINNEY (1971)] et les tableaux 2, 3, 4 et 5 en Annexe (§ 9.) donnent les valeurs obtenues.

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

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

- **Souris** $Y = 5,92\ln(\text{concentration}) + 2,93\ln(\text{temps}) - 61,4$ $n = 5,92/2,93 = 2$
- **Rat** $Y = 3,98\ln(\text{concentration}) + 2,17\ln(\text{temps}) - 47,4$ $n = 3,98/2,17 = 1,83$

Y est une fonction de l'équation probit.

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

N.B. : chez le rat, l'analyse probit a également été réalisée pour chaque étude testée séparément. Les résultats sont présentés en Annexe.

Ten Berge et *al.*, (1986) ont 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. Pour l'ammoniac, les données expérimentales sont issues des travaux de Appelman (1892) chez le rat et de Silver (1948) et Kapeghian (1982) chez la souris. Les équations probit obtenues sont les suivantes :

- **Rat** $Y = 4,65\ln C + 2,30\ln T - 47,9$ $n = 2$
- **Souris** $Y = 5,95\ln C + 2,89\ln T - 54,5$ $n = 2$

De plus, dans le Green Book (TNO, 1992), des équations probit sont également proposées dont celles de Ten Berge (1986). Pour les autres équations, ne sont pas mentionnées la référence bibliographique et/ou l'espèce animale. Pour ces équations, les valeurs n calculées varient de 2 à 2,75.

Enfin, pour la détermination de la valeur A.E.G.L-3 (Fédéral Register, mai 2002), les données expérimentales retenues sont celles de Silver (1948) et de Kapeghian (1982) chez la souris, associées à la valeur $n = 2$ déterminée par Ten Berge (1986).

Les valeurs publiées dans le Green Book et par Ten Berge présentent des valeurs pour les paramètres de régression et la constante n de Haber semblables aux valeurs déterminées dans cette présente synthèse (mêmes sources) par le logiciel de statistiques McSim.

5.2 ANALYSE DES EFFETS NON LETAUX

5.2.1 Analyse des effets irréversibles

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

Espèce	Concentration (ppm)	Temps (min)	Effets critiques	Référence
Souris	3 440	60	Nécrose hépatique	Kapeghian (1982)
Souris	711	4x360	Séquelles respiratoires, lésions d'inflammation chronique	Zissu (1995)
Chat	1 000	10	Séquelles respiratoires, lésions d'inflammation chronique	Dodd (1980)
Homme	500	30	Irritation des voies respiratoire, altération fonctions respiratoires, larmolement sans contact direct	Silverman (1949)
Homme	700	1-3	Lésions oculaires, assistance médicale	Markham (1987)
Homme	1 000	1-3	Larmolement immédiat, vision altérée, respiration intolérable	Wallace (1978)
Homme	1 500	< 1	Sortie de la chambre d'exposition	Wallace (1978)

5.2.2 Analyse des effets réversibles

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

Espèce	Concentration (ppm)	Temps (min)	Effets critiques	Référence
Homme	5-50	10	Perception olfactive	OMS IPCS (1986)
Rat	1 157	24h	Absence d'irritations 8, 12 et 24 heures après exposition	Schaerdel (1983)
Rat	90	10	Modification transitoire de l'activité ciliaire bronchique	Dalhamn (1956)
Homme	50	5	Quelques signes cliniques, inconfort	Markham (1987)
Homme	150	8-11	Signes fonctionnels respiratoires	Cole (1977)
Homme	80	120	Absence de signes fonctionnels respiratoires, irritations légères à modérées	Verbeck (1977)
Homme	330	30	Toléré, absence de séquelles	Markham (1987)

6. REVUE DES RESULTATS

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

Les études de létalité chez l'animal sont disponibles chez les rongeurs avec une sensibilité nettement plus importante chez la souris.

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

De plus, il est intéressant de souligner que l'ammoniac est essentiellement un irritant des voies aériennes.

6.2 SEUILS D'EFFETS LETAUX CHEZ L'HOMME

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

CL ₀₁ (ppm)				
Temps (minutes)	Souris (Silver + Kapeghian)	Rat (Appelman + Schorsch)	Rat (Appelman)	Rat (Schorsch)
1	21 800	82 800	75 900	244 000
10	6 970	23 900	24 600	28 100
20	4 940	16 400	17 500	14 800
30	4 040	13 200	14 300	10 100
60	2 860	9 100	10 200	5280

En 1999, l'analyse statistique de Withers (1986) a été retenue par le groupe de consensus et notamment l'équation probit qui en découle. Il convient de noter que cette équation prend en compte les données expérimentales obtenues chez deux espèces différents : la souris (Silver, 1948) et le rat (Appelman, 1982). Cette analyse statistique ne tient donc pas compte de la variabilité inter-espèces.

Actuellement, la réévaluation des données expérimentales disponibles par les experts toxicologues du groupe de consensus fait apparaître que l'étude d'Appelman (1982) est de meilleure qualité car la létalité est testée chez le rat à 4 temps d'exposition et à 5 concentrations

différentes pour chaque temps. Comparativement aux autres études, les experts ont convenu que les données de cette étude sont les plus pertinentes d'un point de vue quantitatif et qualitatif.

Aussi, compte tenu des éléments scientifiques précités et de l'évolution des connaissances au sein du groupe de consensus, il est proposé de retenir les travaux chez le rat d'Appelman. Toutefois, l'examen de la littérature scientifique souligne l'existence d'une variabilité inter-espèces dont il convient de tenir compte pour la fixation des seuils. Les experts toxicologues du groupe de consensus ont retenu l'application d'un facteur d'incertitude de 3 aux résultats obtenus lors de l'analyse probit des données de létalité d'Appelman pour tenir compte de cette variabilité inter-espèces. Ainsi, les seuils des effets létaux retenus pour l'ammoniac sont les suivants :

TEMPS (min)	CONCENTRATION	
	mg/m ³	ppm
1	17 710	25 300
3	10 290	14 700
10	5 740	8 200
20	4 083	5 833
30	3 337	4 767
60	2 380	3 400

6.3 SEUILS DES EFFETS IRREVERSIBLES

Concernant les effets irréversibles, l'analyse des données disponibles dans la littérature par les experts toxicologues du groupe de consensus permet de constater que des données chez l'homme sont disponibles.

Lors de l'examen en 1999, deux types de séquelles décrites avaient été retenues :

- "Des séquelles telles que des bronchectasies, des bronchiolites ou des broncho-pneumopathies obstructives chroniques (BPCO) qui surviennent le plus souvent après des intoxications massives et l'apparition de complications infectieuses. Les concentrations induisant ces séquelles sont les mêmes que pour les effets létaux. Le groupe de consensus ne les avait pas considérés comme des effets irréversibles;
- Des séquelles de type syndrome de Brooks (asthme non allergique) induit par les irritants et se caractérisant par une hyperréactivité bronchique non spécifique. Le groupe de consensus avait considéré ce syndrome de Brooks comme un effet irréversible."

"La question de la concentration à laquelle un tel syndrome peut survenir est un problème complexe. Dans le cadre des intoxications à l'ammoniac, les syndromes de Brooks ont été décrits pour des intoxications massives. La possibilité de développer un asthme induit par les irritants pour des niveaux d'exposition plus faibles n'est pas documenté." Les experts du groupe de consensus avaient convenu "qu'un asthme induit par les irritants ne devait pas être attendu en l'absence de symptômes initiaux respiratoires après l'exposition accidentelle mais que l'existence de tels symptômes initiaux laissait la porte ouverte à des complications."

Le groupe de travail avait proposé de "retenir la valeur de 500 ppm à 30 minutes comme seuil des effets irréversibles sur la base de l'étude de Silverman (1949) qui met en évidence des anomalies fonctionnelles respiratoires et l'existence d'une irritation oculaire malgré une exposition oro-nasale."

De plus, l'étude de Wallace (1978) avait été considérée "comme la seule source originale de données pertinentes pour ces aspects. Chez les sujets d'étude, le larmolement apparaît en quelques secondes pour 700 ppm (concentration toujours respirables). Pour 1 000 ppm, le larmolement est immédiat, la vision est altérée mais non perdue mais la respiration est intolérable pour la majorité des individus en 1 à 3 minutes. Pour 1 500 ppm, les volontaires sortent de la chambre d'exposition immédiatement. Le groupe de consensus avait proposé de retenir la valeur intermédiaire de 1 000 ppm pour 3 minutes comme seuil des effets incapacitants pouvant exposer les individus à des effets irréversibles."

Compte tenu qu'il n'existe pas de nouvelles données et que l'analyse de celles-ci demeure pertinente, le groupe de consensus propose de maintenir comme étude critique principale, l'étude Wallace (1978) qui met en évidence une forte irritation respiratoire chez l'homme entraînant des effets incapacitants et pouvant exposer les individus à des effets irréversibles. Les niveaux d'exposition sont les suivants : 1 500 ppm/1 minute, 1 000 ppm/3 minutes.

Pour les temps d'exposition de 10, 20 et 60 minutes, pour lesquels des seuils d'effets irréversibles chez l'homme n'avaient pas été définis, la détermination de ces seuils est effectuée par extrapolation en appliquant la relation de Haber $C^n.t = k$, en utilisant la valeur $n = 2$ calculée chez le rat (Appelman, 1982). Cette équation a été appliquée en se basant sur l'étude de Silverman (1949) et le couple temps-concentration de 30 minutes et 500 ppm.

Par ailleurs, les valeurs retenues et calculées pour les effets irréversibles sont confortées par les observations chez l'animal. En effet, l'étude de Dodd (1980) met en évidence l'apparition de séquelles respiratoires chez le chat pour une exposition de 10 minutes à 1 000 ppm. De plus, l'étude de Zissu (1995) chez la souris rapporte l'absence de lésions histologiques respiratoires pour quatre expositions de 360 minutes à 257 ppm d'ammoniac.

Ainsi, les valeurs retenues comme seuils des effets irréversibles pour une exposition accidentelle à l'ammoniac sont les suivantes :

TEMPS (min)	CONCENTRATION	
	mg/m ³	ppm
1	1 050	1 500
3	700	1 000
10	606	866
20	428	612
30	350	500
60	248	354

6.4

SEUILS DES EFFETS REVERSIBLES

Concernant les effets réversibles, l'analyse des données disponibles dans la littérature scientifique par les experts toxicologues du groupe de consensus permet de constater qu'il existe également des données humaines de bonne qualité permettant la détermination des seuils.

Les effets critiques qui ont été retenus par le groupe de consensus pour les seuils d'effets réversibles sont les suivants :

- une irritation de la gorge et de l'inconfort pour une exposition de 30 minutes à 110 ppm (Verbeck, 1977);
- des signes fonctionnels respiratoires pour une exposition d'environ 10 minutes à 150 ppm (Cole, 1977).

Ces effets sont tous de nature réversible et caractérisent les signes cliniques qui peuvent être observés lors d'une exposition à une substance irritante telle que l'ammoniac.

Pour les temps d'exposition pour lesquels des seuils d'effets réversibles chez l'homme ne sont pas décrits, la détermination de ces seuils est effectuée par régression linéaire (tracé sur papier logarithmique).

Ainsi, les seuils suivants ont été retenus pour les effets réversibles :

TEMPS (min)	CONCENTRATION	
	mg/m ³	ppm
1	196	280
3	140	200
10	105	150
20	84	120
30	77	110
60	56	80

6.5 SEUILS DE PERCEPTION

L'analyse de la littérature met en évidence que la perception de l'ammoniac est essentiellement olfactive, se caractérisant par une odeur piquante. Pour les seuils de perception, l'intervalle de valeurs 5-50 ppm correspondant au seuil olfactif a donc été retenu.

7. CONCLUSION

◆ **Seuils d'effets létaux**

TEMPS (min)	CONCENTRATION	
	mg/m ³	ppm
1	17 710	25 300
3	10 290	14 700
10	5 740	8 200
20	4 083	5 833
30	3 337	4 767
60	2 380	3 400

◆ **Seuils d'effets irréversibles**

TEMPS (min)	CONCENTRATION	
	mg/m ³	ppm
1	1 050	1 500
3	700	1 000
10	606	866
20	428	612
30	350	500
60	248	354

◆ **Seuils d'effets réversibles**

TEMPS (min)	CONCENTRATION	
	mg/m ³	ppm
1	196	280
3	140	200
10	105	150
20	84	120
30	77	110
60	56	80

◆ **Seuil de perception**

Seuil olfactif : 5-50 ppm

8. REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

AIHA (2000) - Emergency response planning guideline - Ammonia - AIHA emergency Response Planning Guideline Committee American Industrial Hygiene Association. Akron.

Appelman L.M., ten Berge W.F. and Reuzel P.G. (1982) - Acute inhalation toxicity study of ammonia in rats with variable exposure periods. *Am Ind Hyg Assoc J*, **43**, 9, 662-665.

Boyd E.M., McLachlan M.L. and Perry W.F. (1944) - Experimental ammonia gas poisoning in rabbits and cats. *J Hyg Toxicol*, **26**, 1, 29-34.

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.

Caplin M. (1941) - Ammonia-Gas poisoning - Forty--Seven cases in a London shelter. *Lancet*,

Cole T.J., Cotes J.E., Johnson G.R., Martin H.D., Reed J.W. and Saunders J.E. (1977) - Ventilation, cardiac frequency and pattern of breathing during exercise in men exposed to O-chlorobenzylidene malononitrile (CS) and ammonia gas in low concentrations. *Q J Exp Physiol Cogn Med Sci*, **62**, 4, 341-351.

Dalham T. (1956) - Mucous flow and ciliary activity in the trachea of healthy rats and rats exposed to respiratory irritants gases (SO₂, NH₃, HCHO). *Acta Physiol Scand*, **36**, 123, 1-161.

Dodd K.T. and Gross D.R. (1980) - Ammonia inhalation toxicity in cats: a study of acute and chronic respiratory dysfunction. *Arch Environ Health*, **35**, 1, 6-14.

Egle J.L. (1974) - Retention of inhaled acetone and ammonia in the dog. *Am Ind Hyg Assoc J*, **34**, 533-539.

Ferguson W.S., Koch W.C., Webster L.B. and Gould J.R. (1977) - Human physiological response and adaptation to ammonia. *J Occup Med*, **19**, 5, 319-326.

Flury K.E., Dines D.E., Rodarte J.R. and Rodgers R. (1983) - Airway obstruction due to inhalation of ammonia. *Mayo Clin Proc*, **58**, 6, 389-393.

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

Hilado C.J., Casey C.J. and Furst A. (1977) - Effect of ammonia on Swiss albino mice. *J Combust Toxicol*, **4**, 385.

Hilado C.J., Cumming H.J., Machado A.M., Casey C.J. and Furst A. (1978) - Effect of individual gaseous toxicants on mice. *Proc West Pharmacol Soc*, **21**, 159-160.

Hoeffler H.B., Schweppe H.I. and Greenberg S.D. (1982) - Bronchiectasis following pulmonary ammonia burn. *Arch Pathol Lab Med*, **106**, 13, 686-687.

Holness D.L., Purdham J.T. and Nethercott J.R. (1989) - Acute and chronic respiratory effects of occupational exposure to ammonia. *Am Ind Hyg Assoc J*, **50**, 12, 646-650.

INRS (1997) - Fiche toxicologique n°16 - Ammoniac et ses solutions aqueuses. Institut National de Recherche et de Sécurité. http://www.inrs.fr/index_fla.html.

Kapeghian J.C., Mincer H.H., Jones A.B., Verlangieri A.J. and Waters I.W. (1982) - Acute inhalation toxicity of ammonia in mice. *Bull Environ Contam Toxicol*, **29**, 3, 371-378.

Kass I., Zamel N., Dobry C.A. and Holzer M. (1972) - Bronchiectasis following ammonia burns of the respiratory tract. A review of two cases. *Chest*, **62**, 3, 282-285.

- Leduc D., Gris P., Lheureux P., Gevenois P.A., De_Vuyst P. and Yernault J.C.** (1992) - Acute and long term respiratory damage following inhalation of ammonia. *Thorax*, **47**, 9, 755-757.
- Manninen A., Anttila S. and Savolainen H.** (1988) - Rat metabolic adaptation to ammonia inhalation. *Proc Soc Exp Biol Med*, **187**, 3, 278-281.
- Manninen A.T. and Savolainen H.** (1989) - Effect of short-term ammonia inhalation on selected amino acids in rat brain. *Pharmacol Toxicol*, **64**, 3, 244-246.
- Markham R.S.** (1987) Review of damages from ammonia spills. 27, *In: Ammonia plant safety*, Eds137-149.
- Mayan M.H. and Merilan C.P.** (1972) - Effects of ammonia inhalation on respiration rate of rabbits. *J Anim Sci*, **34**, 3, 448-452.
- Montague T.J. and Macneil A.R.** (1980) - Mass ammonia inhalation. *Chest*, **77**, 4, 496-498.
- O_Kane G.J.** (1983) - Inhalation of ammonia vapour. A report on the management of eight patients during the acute stages. *Anaesthesia*, **38**, 12, 1208-1213.
- OMS IPCS** (1986) - Environmental Health Criteria n°54 : Ammonia. World Health Organisation, International Programme on chemical Safety. <http://www.inchem.org/fullist.htm>.
- Schaerdel A.D., White W.J., Lang C.M., Dvorchik B.H. and Bohner K.** (1983) - Localized and systemic effects of environmental ammonia in rats. *Lab Anim Sci*, **33**, 1, 40-45.
- Schorsch F.** (1995) - Etude de la toxicité aiguë de l'ammoniac administré par inhalation chez le rat INERIS. Verneuil-en-halatte.1995 1-19.
- Silver S.D. and McGrath F.P.** (1948) - A comparison of acute toxicities of ethylene imine and ammonia to mice. *J Ind Hyg Toxicol*, **30**, 1, 7-9.
- Silverman L., James L., Whittenberger J.L. and Muller J.** (1949) - Physiological response of man to ammonia in low concentrations. *J Ind Hyg Toxicol*, **31**, 74-78.
- Sobonya R.** (1977) - Fatal anhydrous ammonia inhalation. *Hum Pathol*, **8**, 3, 293-299.
- 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.
- Tepper J.S., Weiss B. and Wood R.W.** (1985) - Alterations in behavior produced by inhaled ozone or ammonia. *Fundam Appl Toxicol*, **5**, 6 Pt 1, 1110-1118.
- Verberk M.M.** (1977) - Effects of ammonia in volunteers. *Int Arch Occup Environ Health*, **39**, 2, 73-81.
- Vernot E.H., MacEwen J.D., Haun C.C. and Kinkead E.R.** (1977) - Acute toxicity and corrosion data for some organic and inorganic compounds and aqueous solutions. *Toxicol Appl Pharmacol*, **42**, 417-423.
- Wallace D.P.** (1978) - Atmospheric emissions and control ICI, Agricultural Division. Billingham, England, 51-55.
- Walton M.** (1973) - Industrial ammonia gassing. *Br J Ind Med*, **30**, 1, 78-86.
- Withers J.** (1986) - The lethal toxicity of ammonia Institution of Chemical Engineers. Loughborough, 6.1-6.27.
- Zissu D.** (1995) - Histopathological changes in the respiratory tract of mice exposed to ten families of airborne chemicals. *J Appl Toxicol*, **15**, 3, 207-213.

9. ANNEXES

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

Etudes	Espèces	Durée d'exposition (min)	Concentration (ppm)	Nombre de décès	Nombre d'animaux par lot	Valeur
Appelman (1982)	Rat	10	30 168	0	10	1
			33 668	1	10	
			38 030	6	10	
			39 197	5	10	
			54 461	9	10	
		20	26 338	3	10	
			27 403	1	10	
			28 008	7	10	
			30 845	6	10	
			33 408	9	10	
		40	18 173	2	10	
			19 310	5	10	
			22 853	5	10	
			23 458	8	10	
			24 250	7	10	
		60	14 213	3	10	
			14 731	4	10	
			16 272	5	10	
			18 000	6	10	
			19 066	7	10	
CL₅₀ 10 min = 28 130 mg/m³ CL₅₀ 20 min = 19 960 mg/m³ CL₅₀ 40 min = 13 500 mg/m³ CL₅₀ 60 min = 11 590 mg/m³						
Schorsch (1995)	Rat	5	28 589	0	2	1
			35 918	0	2	
			53 641	0	2	
		8	11 474	0	2	
			17 034	0	2	
		10	35 918	0	2	
53 641	1		2			

Tableau 1 (suite) : principales données expérimentales sur la mortalité induite par l'ammoniac.

Etudes	Espèces	Durée d'exposition (min)	Concentration (ppm)	Nombre de décès	Nombre d'animaux par lot	Valeur
Schorsch (1995) suite	Rat	15	11 474	0	2	1
			17 034	0	2	
			28 589	0	2	
			35 918	1	2	
			53 641	2	2	
		23	28 589	2	2	
		30	11 474	0	2	
			17 034	1	2	
			28 589	1	2	
			35 918	2	2	
			53 641	2	2	
		45	35 918	2	2	
			53 641	2	2	
		60	11 474	1	2	
			17 034	2	2	
			28 589	2	2	
		120	11 474	2	2	
			17 034	2	2	
CL₅₀ 30 min = 22180 ppm CL₅₀ 60 min = 12050 ppm						
Hilado (1977)	Souris	30	28 571	4	4	3
			26 190	4	4	
			23 810	3	4	
			21 429	2	4	
			19 048	1	4	
			14 286	0	4	
			11 905	0	4	
			7 143	0	4	
CL₅₀ 30 min = 21 430 ppm						

Tableau 1(suite) : principales données expérimentales sur la mortalité induite par l'ammoniac.

Etudes	Espèces	Durée d'exposition (min)	Concentration (ppm)	Nombre de décès	Nombre d'animaux par lot	Valeur
Silver (1948)	Souris	10	8 784	5	20	2
			9 648	5	20	
			10 224	11	20	
			10 800	13	20	
			10 944	17	20	
			11 088	14	20	
			11 376	11	20	
			11 952	16	20	
			12 960	16	20	
CL₅₀ 10 min = 10 166 ppm						
Kapeghian (1982)	Souris	60	4 490	8	12	1
			3 950	3	12	
			1 190	0	12	
			4 860	12	12	
			2 130	0	12	
			1 340	0	12	
			4 860	10	12	
			4 220	5	12	
			3 440	0	12	
CL₅₀ 60 min = 4 230 ppm						

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

Tableau 2 : Résultats pour les **Souris** (études de Silver (1948) et Kapeghian (1982))

Temps	CL1% [IC95]	CL50% [IC95]
1	2.18.10 ⁺⁰⁴ [1.77.10 ⁺⁰⁴ ;2.50.10 ⁺⁰⁴]	3.22.10 ⁺⁰⁴ [2.88.10 ⁺⁰⁴ ;3.57.10 ⁺⁰⁴]
10	6.97.10 ⁺⁰³ [5.91.10 ⁺⁰³ ;7.68.10 ⁺⁰³]	1.02.10 ⁺⁰⁴ [9.90.10 ⁺⁰³ ;1.06.10 ⁺⁰⁴]
20	4.94.10 ⁺⁰³ [4.19.10 ⁺⁰³ ;5.43.10 ⁺⁰³]	7.30.10 ⁺⁰³ [7.06.10 ⁺⁰³ ;7.52.10 ⁺⁰³]
30	4.04.10 ⁺⁰³ [3.44.10 ⁺⁰³ ;4.45.10 ⁺⁰³]	5.97.10 ⁺⁰³ [5.74.10 ⁺⁰³ ;6.19.10 ⁺⁰³]
60	2.86.10 ⁺⁰³ [2.43.10 ⁺⁰³ ;3.17.10 ⁺⁰³]	4.23.10 ⁺⁰³ [4.00.10 ⁺⁰³ ;4.47.10 ⁺⁰³]

Unités: temps en minutes, CL en ppm

Equation probit : $P = \Phi (5.92 \times \ln(\text{concentration}) + 2.93 \times \ln(\text{temps}) - 61.4)$

Tableau 3 : Résultats pour les **Rats** - études de Schorsch (1995) et Appelman (1982))

Temps	CL1% [IC95]	CL50% [IC95]
1	8.28.10 ⁺⁰⁴ [6.34.10 ⁺⁰⁴ ;1.03.10 ⁺⁰⁵]	1.46.10 ⁺⁰⁵ [1.18.10 ⁺⁰⁵ ;1.83.10 ⁺⁰⁵]
10	2.39.10 ⁺⁰⁴ [1.94.10 ⁺⁰⁴ ;2.75.10 ⁺⁰⁴]	4.21.10 ⁺⁰⁴ [3.90.10 ⁺⁰⁴ ;4.57.10 ⁺⁰⁴]
20	1.64.10 ⁺⁰⁴ [1.32.10 ⁺⁰⁴ ;1.88.10 ⁺⁰⁴]	2.89.10 ⁺⁰⁴ [2.76.10 ⁺⁰⁴ ;3.04.10 ⁺⁰⁴]
30	1.32.10 ⁺⁰⁴ [1.05.10 ⁺⁰⁴ ;1.52.10 ⁺⁰⁴]	2.33.10 ⁺⁰⁴ [2.22.10 ⁺⁰⁴ ;2.43.10 ⁺⁰⁴]
60	9.10.10 ⁺⁰³ [7.11.10 ⁺⁰³ ;1.06.10 ⁺⁰⁴]	1.60.10 ⁺⁰⁴ [1.49.10 ⁺⁰⁴ ;1.71.10 ⁺⁰⁴]

Unités: temps en minutes, CL en ppm

Equation probit : $P = \Phi (3.98 \times \ln(\text{concentration}) + 2.17 \times \ln(\text{temps}) - 47.4)$

Tableau 4 : Résultats pour les **Rats** - étude d'Appelman (1982)

Temps	CL1% [IC95]	CL50% [IC95]
1	7.59.10 ⁺⁰⁴ [5.67.10 ⁺⁰⁴ ;9.53.10 ⁺⁰⁴]	1.25.10 ⁺⁰⁵ [1.01.10 ⁺⁰⁵ ;1.54.10 ⁺⁰⁵]
10	2.46.10 ⁺⁰⁴ [1.95.10 ⁺⁰⁴ ;2.84.10 ⁺⁰⁴]	4.03.10 ⁺⁰⁴ [3.75.10 ⁺⁰⁴ ;4.35.10 ⁺⁰⁴]
20	1.75.10 ⁺⁰⁴ [1.39.10 ⁺⁰⁴ ;2.00.10 ⁺⁰⁴]	2.87.10 ⁺⁰⁴ [2.74.10 ⁺⁰⁴ ;3.00.10 ⁺⁰⁴]
30	1.43.10 ⁺⁰⁴ [1.13.10 ⁺⁰⁴ ;1.64.10 ⁺⁰⁴]	2.35.10 ⁺⁰⁴ [2.25.10 ⁺⁰⁴ ;2.45.10 ⁺⁰⁴]
60	1.02.10 ⁺⁰⁴ [8.05.10 ⁺⁰³ ;1.18.10 ⁺⁰⁴]	1.67.10 ⁺⁰⁴ [1.56.10 ⁺⁰⁴ ;1.78.10 ⁺⁰⁴]

Unités: temps en minutes, CL en ppm

Equation probit : $P = \Phi (4.64 \times \ln(\text{concentration}) + 2.29 \times \ln(\text{temps}) - 54.5)$

Tableau 5 : Résultats pour les **Rats** - étude de Schorsch (1995)

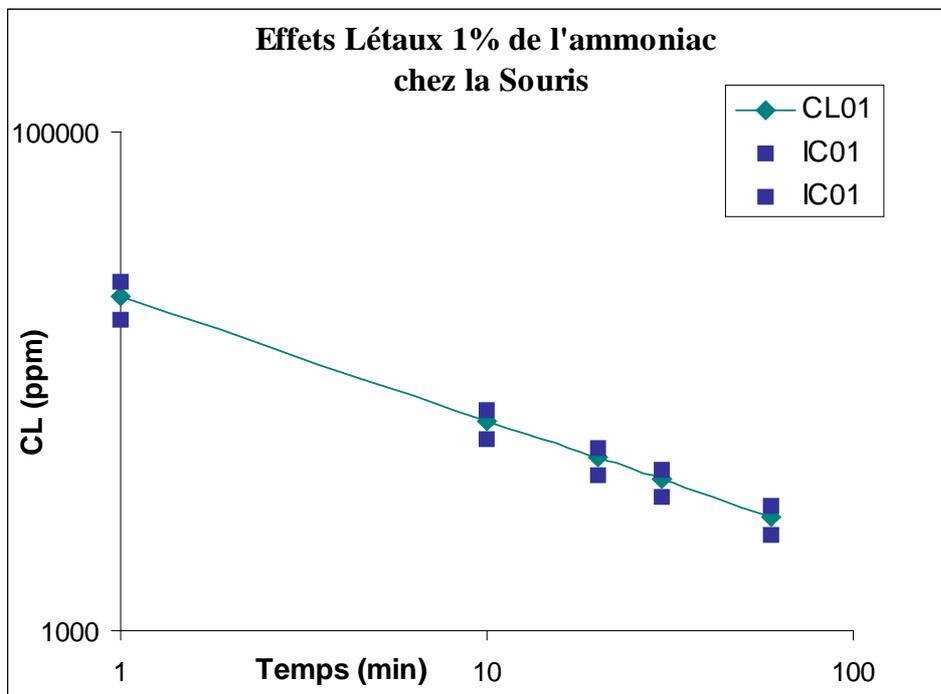
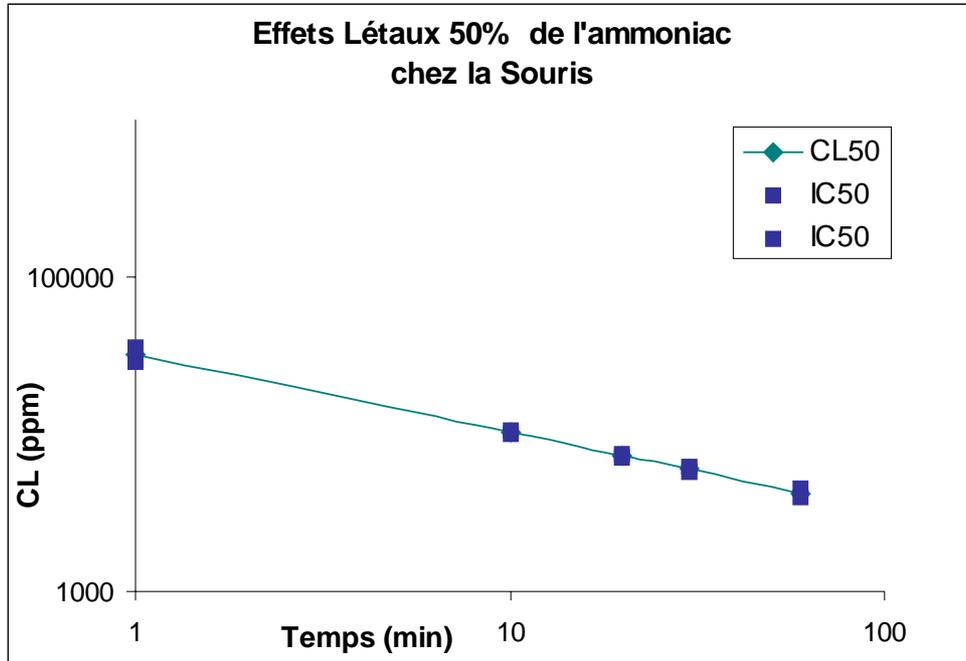
Temps	CL1% [IC95]	CL50% [IC95]
1	2.44.10 ⁺⁰⁵ [1.08.10 ⁺⁰⁵ ;7.12.10 ⁺⁰⁵]	4.86.10 ⁺⁰⁵ [1.01.10 ⁺⁰⁵ ;1.54.10 ⁺⁰⁵]
10	2.81.10 ⁺⁰⁴ [1.73.10 ⁺⁰⁴ ;3.85.10 ⁺⁰⁴]	4.03.10 ⁺⁰⁴ [3.75.10 ⁺⁰⁴ ;4.35.10 ⁺⁰⁴]
20	1.48.10 ⁺⁰⁴ [8.37.10 ⁺⁰³ ;1.87.10 ⁺⁰⁴]	2.87.10 ⁺⁰⁴ [2.74.10 ⁺⁰⁴ ;3.00.10 ⁺⁰⁴]
30	1.01.10 ⁺⁰⁴ [5.09.10 ⁺⁰³ ;1.30.10 ⁺⁰⁴]	2.35.10 ⁺⁰⁴ [2.25.10 ⁺⁰⁴ ;2.45.10 ⁺⁰⁴]
60	5.28.10 ⁺⁰³ [2.08.10 ⁺⁰³ ;7.64.10 ⁺⁰³]	1.67.10 ⁺⁰⁴ [1.56.10 ⁺⁰⁴ ;1.78.10 ⁺⁰⁴]

Unités: temps en minutes, CL en ppm

Equation probit : $P = \Phi (3.73 \times \ln(\text{concentration}) + 3.4 \times \ln(\text{temps}) - 48.5)$

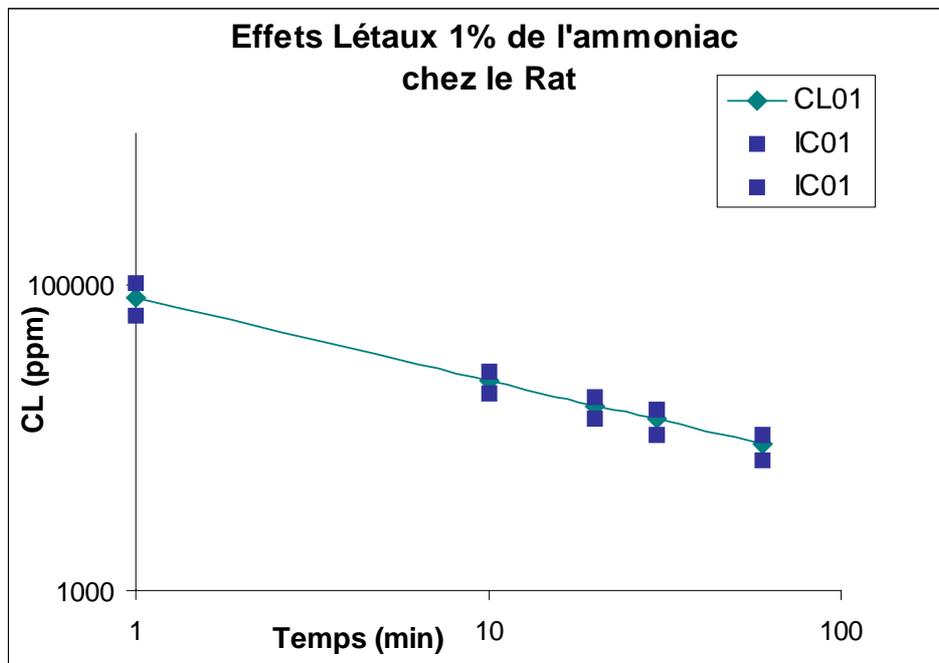
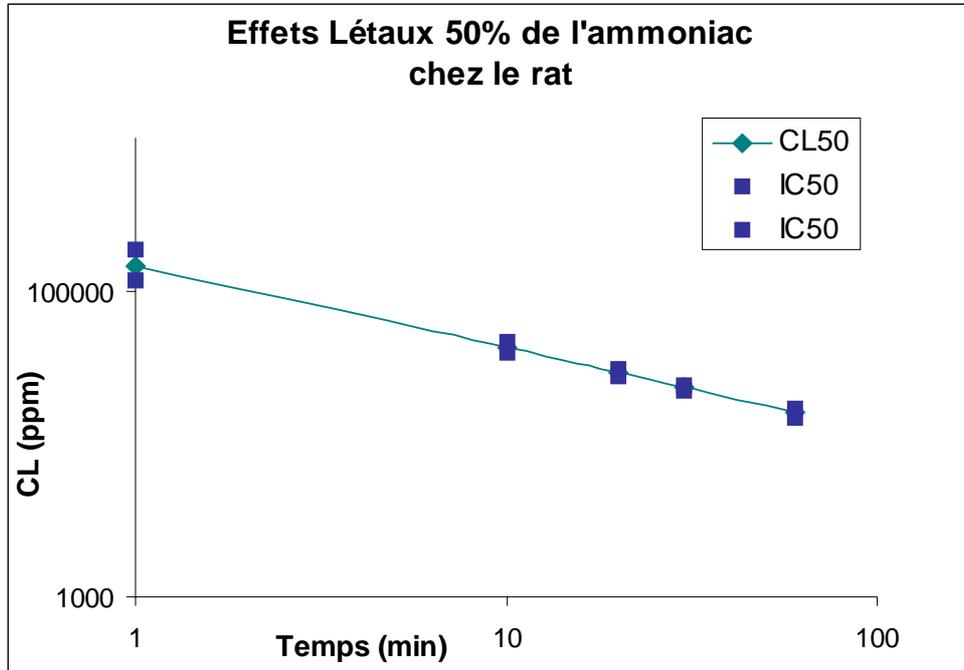
Graphes : Seuils des effets létaux déterminés pour l'ammoniac

Effets Létaux chez la SOURIS



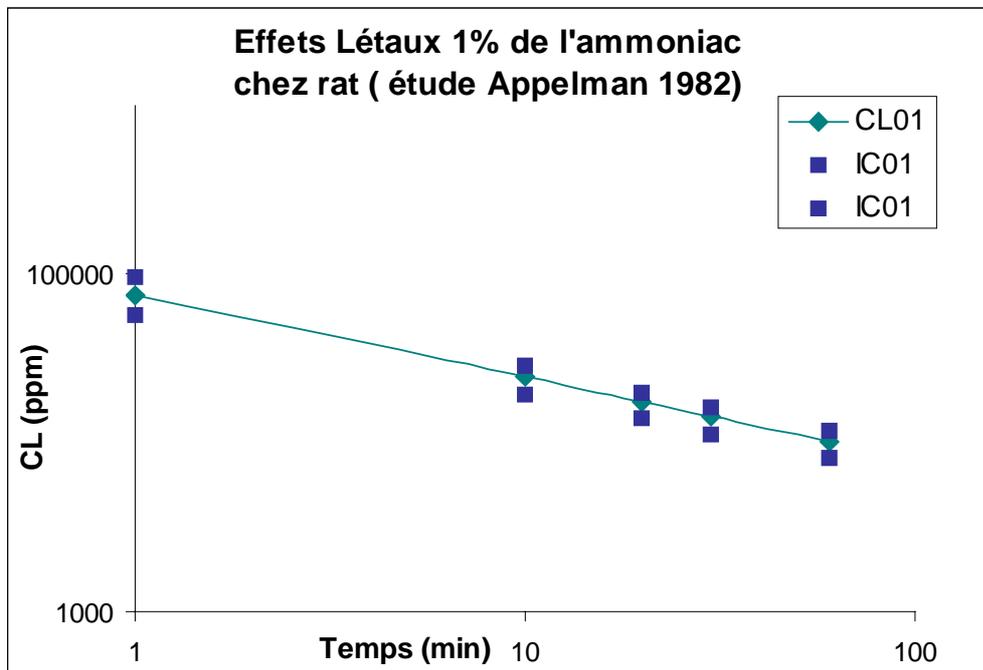
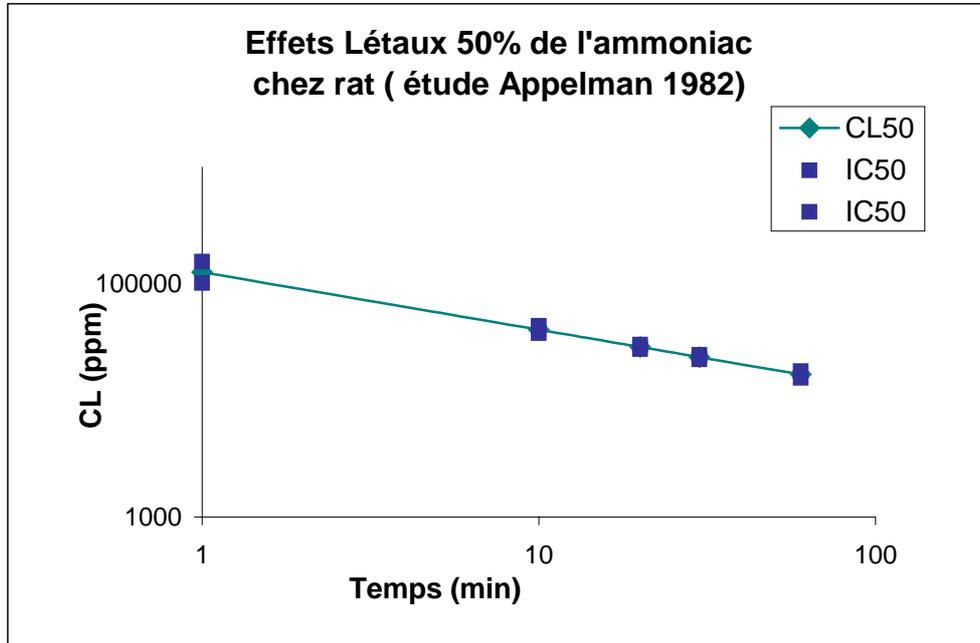
Graphes : Seuils des effets létaux déterminés pour l'ammoniac

Effets Létaux chez le RAT



Graphes : Seuils des effets létaux déterminés pour l'ammoniac

Effets Létaux chez le RAT (Etude d'Appelman, 1982)



Graphes : Seuils des effets létaux déterminés pour l'ammoniac

Effets Létaux chez le RAT (Etude de Schorsch, 1995)

