

RAPPORT D'ÉTUDE
N°DRC-10-103128-00830A

04/01/2010

Seuils de Toxicité aiguë
Chlorure de thionyle - SOCl₂

Seuils de Toxicité aiguë

Chlorure de thionyle (SOCl₂)

Verneuil-En-Halatte

Oise

Client: MEEDDM

Liste des personnes ayant participé à l'étude : Jean-Martin VINCENT, Sylvie
TISSOT

PREAMBULE

Le présent rapport a été établi sur la base des informations fournies à l'INERIS, des données (scientifiques ou techniques) disponibles et objectives et de la réglementation en vigueur.

La responsabilité de l'INERIS ne pourra être engagée si les informations qui lui ont été communiquées sont incomplètes ou erronées.

Les avis, recommandations, préconisations ou équivalent qui seraient portés par l'INERIS dans le cadre des prestations qui lui sont confiées, peuvent aider à la prise de décision. Etant donné la mission qui incombe à l'INERIS de par son décret de création, l'INERIS n'intervient pas dans la prise de décision proprement dite. La responsabilité de l'INERIS ne peut donc se substituer à celle du décideur.

Le destinataire utilisera les résultats inclus dans le présent rapport intégralement ou sinon de manière objective. Son utilisation sous forme d'extraits ou de notes de synthèse sera faite sous la seule et entière responsabilité du destinataire. Il en est de même pour toute modification qui y serait apportée.

L'INERIS dégage toute responsabilité pour chaque utilisation du rapport en dehors de la destination de la prestation.

	Rédaction	Vérification	Approbation
NOM	VINCENT Jean-Martin	TISSOT Sylvie	THYBAUD Eric
Qualité	Ingénieur à l'Unité « Expertise et Evaluations en Toxicologie »	Responsable de l'Unité « Expertise et Evaluations en Toxicologie »	Responsable du pôle « Dangers et Impact sur le Vivant »
Visa			

TABLE DES MATIÈRES

1. RESUME.....	6
2. INTRODUCTION	9
3. VALEURS OFFICIELLES EXISTANTES	12
4. DONNEES DE TOXICITE CHEZ L'HOMME	14
4.1 Données épidémiocliniques	14
4.2 Données expérimentales chez les Volontaires Sains.....	15
5. DONNEES DE TOXICITE CHEZ L'ANIMAL	16
5.1 Etude des effets létaux.....	16
5.2 Etude des effets non létaux.....	20
6. ANALYSE DES DONNEES DE TOXICITE	22
6.1 Analyse des données de mortalité	22
6.2 Analyse des effets non létaux	24
7. REVUE DES RESULTATS.....	25
7.1 Extrapolation des données expérimentales de l'animal à l'homme	25
7.2 Seuils d'effets létaux chez l'homme.....	25
Seuils des effets irréversibles	27
7.3 Seuils des effets réversibles.....	27
7.4 Seuil de perception.....	27
8. CONCLUSION	28
9. REFERENCES	30
10. LISTE DES ANNEXES	31

1. RESUME

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

Les définitions de ces seuils de toxicité ont été actées le 20 août 2003, entre les représentants de l'Administration, de l'INERIS et de l'Industrie Chimique et sont reprises dans la méthodologie révisée de décembre 2007.

Dans ce contexte, le ministère de l'Ecologie, de l'Energie, du Développement Durable et de la Mer (MEEDDM) a demandé à l'INERIS de lui proposer des **seuils des effets létaux significatifs** (SELS), des "**seuils des premiers effets létaux**" (SPEL), des "**seuils des effets irréversibles**" (SEI), des "**seuils des effets réversibles**" (SER) et un "**seuil de perception**" (SP) pour le chlorure de thionyle.

Ceci est l'objet du présent rapport élaboré par un groupe d'experts toxicologues qui, compte tenu des connaissances, a défini les seuils suivants :

♦ **Seuils d'effets létaux significatifs**

TEMPS (min)	SELS	
	mg/m ³	ppm
1	97551	20031
10	15185	3118
20	8673	1781
30	6253	1284
60	3570	733
120	2041	419
240	1164	239
480	667	137

◆ **Seuils des premiers effets létaux**

TEMPS (min)	SPEL	
	mg/m ³	ppm
1	69446	14260
10	10811	2220
20	6175	1268
30	4451	914
60	2542	522
120	1451	298
240	828	170
480	472	97

◆ **Seuils d'effets irréversibles**

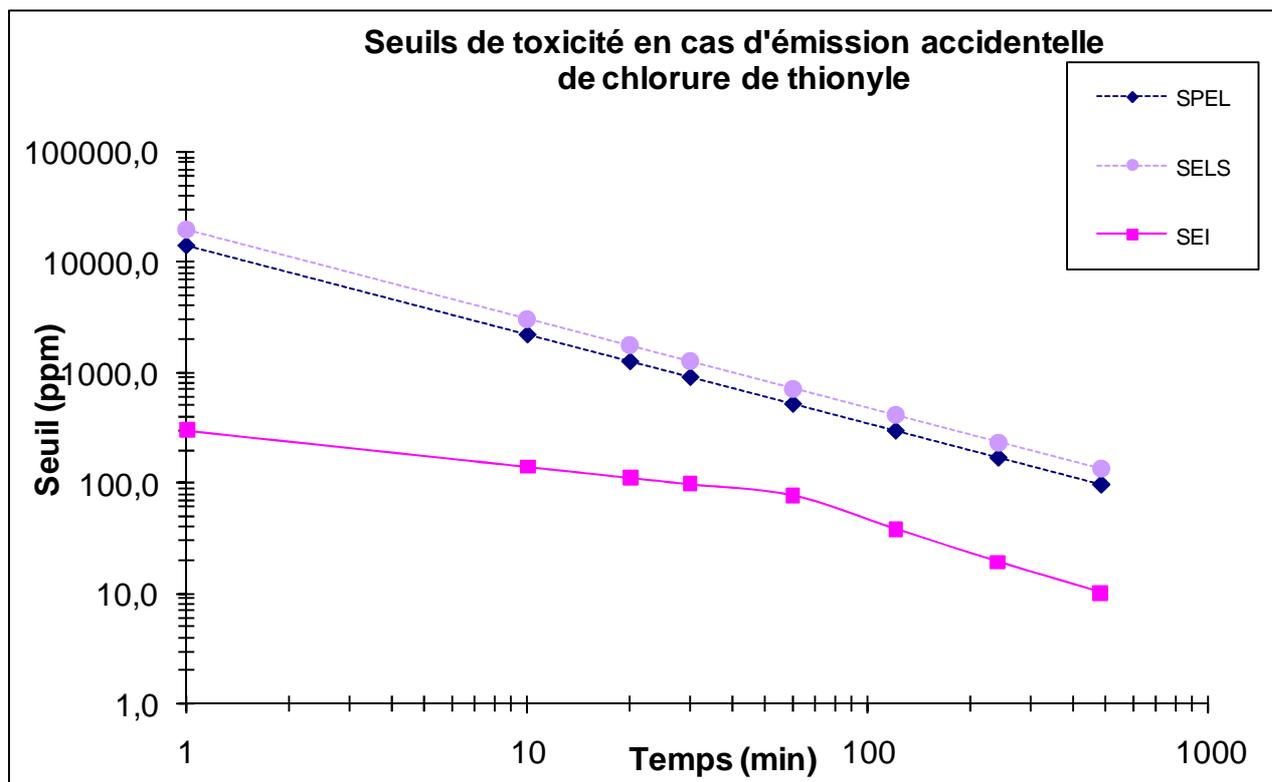
TEMPS (min)	SEI	
	mg/m ³	ppm
1	1466	301
10	681	140
20	540	111
30	472	97
60	375	77
120	187	38
240	94	19
480	47	10

◆ **Seuils d'effets réversibles**

Les données de la littérature ne sont pas suffisantes pour déterminer des seuils des effets réversibles pour le chlorure de thionyle.

◆ **Seuil de perception**

Les données de la littérature ne sont pas suffisantes pour déterminer un seuil de perception pour le chlorure de thionyle.



Graphe récapitulatif des seuils de toxicité aiguë

2. INTRODUCTION

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

Les définitions des seuils de toxicité ont été actées le 20 août 2003, au sein du groupe d'experts toxicologues composé de représentants et d'experts toxicologues du Ministère de l'Ecologie, du Développement et de l'Aménagement Durables et du Ministère de la Santé, de la Famille et des Personnes Handicapées, de l'INERIS, de l'INRS, de l'IRSN, de Centres Hospitalo-Universitaires et de l'Industrie et sont reprises dans la méthodologie révisée de décembre 2007.

Trois types d'effets toxiques ont été définis :

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

Les couples concentration - durée d'exposition associés à ces effets permettent de déterminer les seuils de toxicité aiguë que sont les "**seuils des effets létaux significatifs**" (SELS), les "**seuils des premiers effets létaux**" (SPEL), les "**seuils des effets irréversibles**" (SEI), les "**seuils des effets réversibles**" (SER) et le "**seuil de perception**" (SP).

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

NB : *Au sein de la population exposée, les sujets "hypersensibles" ne sont pas considérés (par exemple, les insuffisants respiratoires).*

Le ministère de l'Ecologie, de l'Energie, du Développement Durable et de la Mer (MEEDDM) a demandé à l'INERIS de lui proposer ces seuils de toxicité aiguë pour le chlorure de thionyle.

Les seuils sont élaborés par un groupe d'experts toxicologues en suivant la "Méthodologie de détermination des seuils des effets létaux, des effets irréversibles, des effets réversibles et de perception lors d'émission accidentelle d'une substance chimique dans l'atmosphère qui a été adoptée le 20 novembre 2003, révisé en décembre 2007 et consultable sur le site Internet de l'INERIS (www.ineris.fr).

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

Paramètre	Valeur/description	Référence
Nom chimique	Chlorure de thionyle	IPCS INCHEM
Numéro CAS	7719-09-7	IPCS INCHEM
Numéro EINECS	231-748-8	ESIS
Formule chimique	SOCl ₂	IPCS INCHEM
Etat physique (température ambiante)	Liquide fumant incolore à jaune	
Poids moléculaire	118,97 g.mol ⁻¹	
Tension de vapeur	11,6 kPa (20°C)	AIHA 2002
Concentration de vapeur saturante à 20°C	566,2 g.m ⁻³ 116 270 ppm	Voir formule ¹
Densité vapeur (air=1)	4,1 (à 760 mmHg et 25°C)	AIH A 2002
Solubilité (eau)	Réagit violemment avec l'eau pour former SO ₂ et HCl	
Température d'ébullition	76°C	
Température de fusion	-104,5°C	
Limite d'explosivité	ND	
Conversion	1 ppm = 4,87 mg.m ⁻³ 1 mg.m ⁻³ = 0,206 ppm	

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

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

avec P (pression de vapeur) = 11600 Pa

MM (masse molaire) = 118,97 g.mol⁻¹

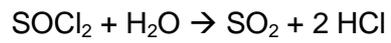
R (constante des gaz parfaits) = 8,314 J. mol⁻¹.K⁻¹

T (température) = 293,15 K

Le chlorure de thionyle est un liquide incolore à jaunâtre, fumant et qui réagit très violemment au contact de l'eau.

Il est utilisé pour produire des chlorures d'acyle et synthétiser des produits pharmaceutiques comme des médicaments et des vitamines. Il est également utilisé pour la fabrication de colorants, pour préparer des composés chlorés organiques, comme solvant pour la production d'herbicides et comme électrolyte pour les batteries lithium.

Le chlorure de thionyle se décompose par hydrolyse en acide chlorhydrique et en dioxyde de soufre selon la réaction :



Nachreiner (1993) a déterminé que la demi-vie du chlorure de thionyle sous forme de vapeurs dans de l'air à 53% d'humidité est de 5 minutes (l'auteur précise qu'il s'agit tout de même d'une estimation effectuée par chromatographie gazeuse).

3. VALEURS OFFICIELLES EXISTANTES

En **France**, l'émission accidentelle de chlorure de thionyle n'a pas encore fait l'objet d'un examen par le ministère en charge de l'environnement.

Aux **Etats-Unis**, l'**A.I.H.A.** (American Industrial Hygienist Association) publie des valeurs **ERPG** (Emergency Response Planning Guidelines) en cas d'émission de substances toxiques pour une exposition d'une heure.

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

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

Pour le chlorure de thionyle, les valeurs des ERPG (2008) sont :

- ✓ **ERPG-1** : 0,2 ppm
- ✓ **ERPG-2** : 2 ppm
- ✓ **ERPG-3** : 10 ppm

De plus, le comité **AEGL** (Acute Exposure Guideline Levels) a publié au Federal Register de mai 2008 les valeurs AEGL du chlorure de thionyle. Ces valeurs ont le statut de "interim" AEGL. Les définitions de ces valeurs AEGL (en français - traduction par le comité AEGL) sont :

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

Les valeurs AEGL pour le chlorure de thionyle sont les suivantes :

Durée (min)	10	30	60	240	480
AEGL-1 (ppm)	NR	NR	NR	NR	NR
AEGL-2 (ppm)	4,3	3,0	2,4	0,59	0,30
AEGL-3 (ppm)	25	17	14	3,4	1,7

Classement du chlorure de thionyle (Règlement (CE) N° 1272/2008) :

Classification : H332, H302, H314

Etiquetage : GHS05, GHS07, Dangereux ; H332, H302 et H314, EUH014 et EUH029

Acute Tox. 4

Skin Corr. 1A

4. DONNEES DE TOXICITE CHEZ L'HOMME

4.1 DONNEES EPIDEMIOCLINIQUES

✓ Grieco (1962)

Cet auteur rapporte le cas d'un travailleur d'une usine pharmaceutique exposé deux minutes à une quantité inconnue de chlorure de thionyle au cours d'une réparation d'un tuyau de ventilation. L'homme a présenté des brûlures aux yeux, au niveau des voies respiratoires supérieures et des sensations de brûlures au niveau de la poitrine suivies de suffocations. Il a présenté de la toux avec expectorations sanglantes. Il a été hospitalisé pour une toux, des excréctions séro-muqueuses et pharyngales et des sensations de brûlures au niveau de la poitrine. Une exploration fonctionnelle a été effectuée et a montré une diminution du volume expiratoire (VEMS).

✓ Ducatman *et al* (1988)

Un homme a été exposé accidentellement environ 6 minutes (estimation) à du chlorure de thionyle (concentration inconnue) suite à une explosion d'un module d'une batterie au lithium. Le travailleur a développé une détresse respiratoire suivie d'une perte de conscience. Il a également présenté des brûlures chimiques ainsi que des fractures dues à l'explosion. Un œdème fatal est survenu dans les 3 heures après l'exposition, essentiellement dû à l'inhalation des produits de dégradation du chlorure de thionyle dans l'eau, c'est-à-dire le dioxyde de soufre et l'acide chlorhydrique. L'estimation de la concentration en dioxyde de soufre dans la pièce était inférieure à 17 000 ppm.

Les résultats de cette étude ne sont pas exploitables au vu de l'explosion qui a eu lieu et dont les conséquences directes ne sont pas quantifiables.

✓ Konichezky *et al* (1993)

Cette étude rapporte deux cas d'exposition accidentelle à du chlorure de thionyle. Le premier cas est un homme non fumeur de 30 ans qui s'est présenté dans un service médical deux semaines après une exposition accidentelle à du chlorure de thionyle. L'accident est survenu dans une usine de batteries, dans un espace ouvert. Le patient a présenté peu de symptômes durant les deux semaines qui ont suivi l'exposition, seule une légère dyspnée est rapportée. La fonction pulmonaire a été évaluée et il est rapporté un dysfonctionnement modéré de la fonction respiratoire ainsi qu'une hypocapnie modérée. Suite au traitement par des inhalations de salbutamol et un traitement oral, le patient a retrouvé un bon état de santé 6 mois après. Huit mois plus tard, le même patient (asymptomatique et sans médication) a de nouveau été exposé accidentellement à du chlorure de thionyle. Les symptômes ont été similaires à la première exposition. Une corticothérapie a permis un retour à la normale 6 mois plus tard.

4.2 DONNEES EXPERIMENTALES CHEZ LES VOLONTAIRES SAINS

Il n'existe aucune donnée expérimentale chez des volontaires sains dans la littérature.

5. DONNEES DE TOXICITE CHEZ L'ANIMAL

5.1 ETUDE DES EFFETS LETAUX

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

5.1.1 CHEZ LES RONGEURS : RAT, SOURIS ET COBAYES

- **Pauluhn (1987) - Cotation 1** (Etude respectant les tests standardisés, les lignes directrices OCDE)
 - ✓ **Espèce étudiée** : Rats SPF-bred Wistar
 - ✓ **Conditions expérimentales** : Les rats sont exposés en nose-only. Les vapeurs de chlorure de thionyle sont générées par passage d'air dans un flacon contenant du chlorure de thionyle. La température (entre 22°C et 23°C) et l'humidité (entre 29% et 51%) sont mesurées au début, au milieu et à la fin de l'expérimentation. Les concentrations analytiques sont mesurées par spectrophotométrie à 560 nm.
 - ✓ **Concentrations d'exposition** : 71 – 407 – 769 – 2121 et 3441 ppm.
 - ✓ **Temps d'exposition** : 1h
 - ✓ **Temps d'observation**: 14 jours
 - ✓ **Sexe et nombre d'animaux par lot** : 5 mâles et 5 femelles
 - ✓ **Lot témoin** : oui
 - ✓ **Résultats** : La mortalité des rats a été observée aux concentrations de 2121 et 3441 ppm pour les mâles et les femelles. Les données de mortalité sont rapportées dans le tableau suivant :

Concentration (ppm)	Sexe	Nombre de morts/nombres de rats exposés	Mortalité (%)
71	Mâles	0/5	0
	Femelles	0/5	0
407	Mâles	0/5	0
	Femelles	0/5	0
769	Mâles	0/5	0
	Femelles	0/5	0
2121	Mâles	4/5 (0j et 9j)	80
	Femelles	4/5 (0j et 2j)	80
3441	Mâles	5/5 (0j et 13 j)	100
	Femelles	4/5 (0j et 2j)	80

Une CL₅₀ de 6200 mg.m⁻³ soit 1277 ppm a été calculée par les auteurs (calcul effectué par moyenne géométrique de la concentration pour les lots exposés à 769 et 2121 ppm).

Les rats exposés à 71 ppm ont présenté un museau rouge et enflé, ainsi qu'une dyspnée (signes cliniques légers). Il en de même pour les rats exposés à 407 ppm, avec en plus une pilo-érection (symptômes modérés). Les rats exposés à 769 ppm ont présenté les mêmes symptômes que les précédents avec en plus une respiration sifflante et des modifications nécrotiques au niveau du rhinarium. Les rats exposés à 2121 ppm ont présenté une sévère dyspnée, une respiration irrégulière, une réduction des mouvements (adynamie), une pilo-érection, une apathie, une perte de poids et des désordres comportementaux ; le rhinarium est rouge et présente des hémorragies ; les rats présentent également une opacification de la cornée.

L'autopsie des rats, après la période d'observation, a montré des lésions concentration- dépendantes des poumons. Les rats morts pendant l'exposition ont présenté un hydrothorax, des œdèmes et des hémorragies pulmonaires, une opacification de la cornée.

- **Pauluhn (1986) - Cotation 1** (Etude respectant les tests standardisés, les lignes directrices OCDE)
 - ✓ **Espèce étudiée** : Rats SPF-bred Wistar
 - ✓ **Conditions expérimentales** : Les rats sont exposés en nose-only. Les vapeurs de chlorure de thionyle sont générées par passage d'air dans un flacon contenant du chlorure de thionyle. La température (entre 22°C et 23°C) et l'humidité (entre 29% et 51%) sont mesurées au début, au milieu et à la fin de l'expérimentation. Les concentrations analytiques sont mesurées par spectrophotométrie à 560 nm.
 - ✓ **Concentrations d'exposition** : 273 – 523 – 583 et 1643 ppm.
 - ✓ **Temps d'exposition** : 4h
 - ✓ **Temps d'observation** : 14 jours
 - ✓ **Sexe et nombre d'animaux par lot** : 5 mâles et 5 femelles
 - ✓ **Lot témoin** : oui
 - ✓ **Résultats** : La mortalité des rats a été observée aux concentrations de 523 et 1643 ppm pour les femelles et à toutes les concentrations pour les mâles. Les données de mortalité sont rapportées dans le tableau suivant :

Concentration (ppm)	Sexe	Nombre de morts/nombres de rats exposés	Mortalité (%)
273	Mâles	1/5	20
	Femelles	0/5	0
523	Mâles	3/5	60
	Femelles	4/5	80
583	Mâles	3/5	60
	Femelles	0/5	0

1643	Mâles	5/5 (3h-4h)	100
	Femelles	5/5 (moins de 3h)	100

Deux CL₅₀ ont été calculées par les auteurs : 2465 mg.m⁻³ soit 506 ppm pour les mâles et 2717 mg.m⁻³ soit 558 ppm pour les deux sexes combinés.

Les rats exposés à 273 ppm ont présenté une pilo-érection, une respiration difficile, une diminution de la mobilité, une hyperémie de la muqueuse nasale et des écoulements nasaux séreux. Chez une femelle il a également été noté une épistaxis et une nécrose du rhinarium.

Chez les rats exposés aux concentrations de 523 ppm à 1643 ppm, il a été observé une pilo-érection, une respiration difficile et bruyante, une diminution de la mobilité, des paupières sanglantes et purulentes, et une opacification de la cornée.

- **Nachreiner - Cotation 1** (Etude BPL respectant les tests standardisés, OCDE)
- ✓ **Espèce étudiée** : rat Wistar
- ✓ **Conditions expérimentales**: les rats sont exposés en nose-only à différentes concentrations en chlorure de thionyle. Chaque animal est identifié, et l'ensemble est randomisé pour procéder aux expositions. L'exposition au chlorure de thionyle se fait à l'aide d'air comprimé sec (seulement 11% d'humidité). Ceci permet d'éviter la décomposition du chlorure de thionyle. Les concentrations sont analysées par chromatographie gazeuse. Les animaux sont observés individuellement au cours de la période d'observation. Une autopsie a été effectuée sur tous les animaux.
- ✓ **Concentrations d'exposition** : 196, 371, 593, 954 et 1241 ppm.
- ✓ **Temps d'exposition** : 1 heure
- ✓ **Temps d'observation**: 14 jours
- ✓ **Sexe et nombre d'animaux par lot** : 6 mâles et 6 femelles
- ✓ **Lot témoin** : oui
- ✓ **Résultats** : Il a été observé de la mortalité pour les lots exposés à 593, 954 et 1241 ppm. Un rat est mort dans le lot témoin, mais cette mort est consécutive à un étouffement de l'animal dans l'appareil. Le tableau ci-dessous rapporte les données de mortalité.

Concentration (ppm)	Sexe	Incidence	Morts pendant exposition	Temps avant mort (jours)				Incidence totale
				1	3	4	13	
0	Mâles	1/6	1	0	0	0	0	1/12
	Femelles	0/6	0	0	0	0	0	
0	Mâles	0/6	0	0	0	0	0	0/12
	Femelles	0/6	0	0	0	0	0	

196	Mâles	0/6	0	0	0	0	0	0/12
	Femelles	0/6	0	0	0	0	0	
371	Mâles	0/6	0	0	0	0	0	0/12
	Femelles	0/6	0	0	0	0	0	
593	Mâles	5/6	5	0	0	0	0	7/12
	Femelles	2/6	2	0	0	0	0	
954	Mâles	5/6	5	0	0	0	0	7/12
	Femelles	2/6	1	1	0	0	0	
1241	Mâles	6/6	3	1	0	1	1	10/12
	Femelles	4/6	2	1	1	0	0	

La CL₅₀ calculée est de 736 ppm pour les lots mâles et femelles combinés. Durant l'exposition, tous les rats ont présenté une respiration buccale, observation clinique non observée chez les témoins. Peu après l'exposition, les rats ont présenté une respiration bruyante, buccale, et une augmentation de la fréquence respiratoire. La fourrure des animaux exposés est hérissée durant l'exposition et après parfois jusqu'au 14^{ème} jour d'observation. A l'autopsie, sont notées des décolorations des poumons, un œdème pulmonaire est également observé, ainsi que des incrustations au niveau péri-anal et péri-oculaire. Des modifications de coloration ont été observées au niveau du foie, de la région thymique, des ganglions lymphatiques submandibulaires, des glandes surrénales et des reins.

- **Kinkead and Einhaus (1984) - Cotation 3** (Déficiences méthodologiques significatives)
 - ✓ **Espèce étudiée** : Rats CDF® Fischer 344/CrIBR
 - ✓ **Conditions expérimentales** : les expositions ont lieu dans des chambres d'exposition de 60L. Le chlorure de thionyle est vaporisé dans un contrecourant d'azote (non chauffé pour éviter la dégradation thermique) par un mélange sec d'oxygène et d'azote. Néanmoins, la respiration des rats dans les chambres d'exposition a engendré une humidité relative d'environ 50%, à l'origine de l'hydrolyse du chlorure de thionyle. Des mesures analytiques ont été effectuées : mesures des concentrations en chlorure de thionyle non dégradé (par analyse IR de solutions de tétrachlorure de carbone), et en produit de dégradation (par électrode ionique et pH-mètre).
 - ✓ **Concentrations d'exposition** : 906 – 1080 – 1239 – 1509 et 1983 ppm (concentration en mélange de SO₂ + HCl).
 - ✓ **Temps d'exposition** : 1 h
 - ✓ **Temps d'observation** : 14 jours
 - ✓ **Sexe et nombre d'animaux par lot** : 5 mâles par lot
 - ✓ **Lot témoin** : non
 - ✓ **Résultats** : de la mortalité a été observée aux trois plus fortes concentrations. Les données de mortalité par lot sont rapportées dans le tableau suivant ainsi que les concentrations mesurées en chlorure de thionyle et en produit de dégradation (calculés par stoechiométrie d'après les résultats de la mesure par l'électrode à pH).

Concentrations en ppm				Mortalité
SOCl ₂	SO ₂	HCl	SO ₂ + HCl total	
11	661	1322	1983	4/5
0	503	1006	1509	3/5
0	413	826	1239	2/5
0	360	720	1080	0/5
0	302	604	906	0/5

Des CL₅₀ pour 1 heure d'exposition ont été calculées par les auteurs :

- CL₅₀ pour le mélange SO₂ + HCl = 1480 ppm (IC = 1170-2110)
- CL₅₀ calculée par estimation pour le SOCl₂ = 500 ppm (IC = 420-660)

5.1.2 CHEZ LE LAPIN

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

5.1.3 CHEZ LE CHIEN

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

5.1.4 CHEZ LES PRIMATES NON HUMAINS

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

5.2 ETUDE DES EFFETS NON LETAUX

5.2.1 CHEZ LES RONGEURS : RAT, SOURIS ET COBAYES

- **Nachreiner (1993) - Cotation 1** (Etude BPL respectant les tests standardisés, OCDE)

Il s'agit de la même étude que celle présentée au paragraphe 5.1.1. Aux concentrations de 196 et 371 ppm, les rats ont présenté des foyers de décoloration au niveau des poumons. Les animaux ont tous présenté des difficultés respiratoires.

- **Pauluhn (1987) – Cotation 1** (Etude respectant les tests standardisés, les lignes directrices OCDE).

Il s'agit de la même étude que celle présentée au paragraphe 5.1.1. A 407 ppm, les rats présentent une légère dyspnée, une piloérection modérée, une coloration rougeâtre des muqueuses. A 769 ppm, les rats présentent des lésions nécrotiques au niveau de la cavité nasale, une distension des poumons ainsi qu'une respiration sifflante.

- **Pauluhn (1986) – Cotation 1** (Etude respectant les tests standardisés, les lignes directrices OCDE).

Il s'agit de la même étude que celle présentée au paragraphe 5.1.1. A 273 ppm, les rats ont présenté une pilo-érection, une respiration difficile, une diminution de la mobilité, une hyperémie de la muqueuse nasale et des écoulements nasaux séreux, voire une épistaxis. De 523 ppm à 1643 ppm, les rats ont présenté une pilo-érection, une respiration difficile et bruyante, une diminution de la mobilité, des paupières sanglantes et purulentes ainsi qu'une opacification de la cornée

- **Kinkead et Einhaus (1984) – Cotation 2** (Etude bien documentée et en accord avec les principes scientifiques, acceptable pour l'évaluation)

Il s'agit de la même étude que celle présentée au paragraphe 5.1.1. A 906 et 1080 ppm, les rats ont présenté une irritation oculaire, une respiration saccadée et irrégulière.

5.2.2 CHEZ LE LAPIN

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

5.2.3 CHEZ LE CHIEN

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

5.2.4 CHEZ LES PRIMATES NON HUMAINS

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

6. ANALYSE DES DONNEES DE TOXICITE

6.1 ANALYSE DES DONNEES DE MORTALITE

6.1.1 ETUDES QUALITATIVES

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

- ✓ Pauluhn (1986) – cotation 1
- ✓ Pauluhn (1987) – cotation 1
- ✓ Nachreiner (1993) – cotation 1

Les études les plus robustes scientifiquement pour évaluer les seuils d'effets létaux sont celles de Pauluhn. Elles décrivent au plus proche les conditions d'exposition qui peuvent être rencontrées lors d'un accident. Même si l'étude de Nachreiner, l'humidité relative est maintenue la plus faible possible (11%) afin d'éviter la dégradation du chlorure de thionyle en produits d'hydrolyse (dioxyde de soufre et acide chlorhydrique), les études de Pauluhn sont plus proches de la réalité (de plus, le taux d'humidité est enregistré). Les résultats des deux études de Pauluhn peuvent être compilés car les conditions expérimentales sont absolument identiques, excepté la durée d'exposition.

6.1.2 ANALYSE QUANTITATIVE

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

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

La probabilité que la substance induise un effet néfaste (mortalité) peut s'écrire :

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

p est donc la probabilité qu'un individu choisi au hasard et exposé à une concentration C de substance pendant un temps τ présente une réponse (mortalité). L'hypothèse de ce modèle est que la tolérance d'un individu à une substance chimique est distribuée selon une loi Normale au sein de la population générale.

F est la fonction de répartition de la loi Normale. Elle s'écrit :

$$F(x) = \frac{1}{\sqrt{2\pi}} \int_{-\infty}^x \exp\left(-\frac{t^2}{2}\right) dt$$

Pour faire fonctionner ce modèle mathématique, il convient de disposer des données suivantes :

- B : le nombre de groupe d'animaux (ou d'individus)
- C_i : la concentration d'exposition des animaux du groupe i
- b_i : le nombre d'animaux (ou d'individus) dans le groupe i et exposés à la concentration C_i
- y_i : le nombre d'animaux (ou d'individus) affectés par le traitement parmi les n_i exposés à la concentration C_i
- τ_i : le temps d'exposition du groupe i .

Le calcul des CL_{50} , CL_{05} et CL_{01} en fonction du temps d'exposition, s'est basé sur l'estimation des paramètres de régression (m , μ et σ) ainsi obtenus par une analyse bayésienne. Les intervalles de confiance sont déterminés sous l'hypothèse d'une fonction de vraisemblance binomiale [FINNEY (1971)]. L'annexe 4 donne les résultats obtenus par le logiciel standard-probit.

Nous pouvons alors écrire :

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

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

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

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

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

L'équation probit établie et la valeur n correspondante, pour les études de Pauluhn est la suivante :

$$Y = 2,016 \ln(C) + 1,629 \ln(T) - 21,615$$

$$n = 1,238$$

Y est une fonction de l'équation probit.

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

6.2 ANALYSE DES EFFETS NON LETAUX

6.2.1 SYNTHÈSE DES EFFETS NON LETAUX CHEZ L'HOMME

Concentration (ppm)	Temps (min)	Effets
inconnue	2 min	Brûlures oculaires, au niveau des voies respiratoires supérieures ; suffocation, toux expectorations sanglantes (Grieco (1962)).

6.2.2 SYNTHÈSE DES EFFETS NON LETAUX CHEZ L'ANIMAL

Espèces	Concentrations (ppm)	Temps (min)	Effets	Référence
Rat	196	60	Foyers de décolorations pulmonaires	Nachreiner, 1993
	371	60	Foyers de décolorations pulmonaires	Nachreiner, 1993
	407	60	Légère dyspnée, une piloérection modérée, coloration rougeâtre des muqueuses	Pauluhn, 1987
	769	60	Lésions nécrotiques au niveau de la cavité nasale, une distension des poumons ainsi qu'une respiration sifflante	Pauluhn, 1987
	906	60	Irritation oculaire, respiration saccadée et irrégulière	Kinkead et Einhaus, 1984
	1080	60	Irritation oculaire, respiration saccadée et irrégulière	Kinkead et Einhaus, 1984
	273	240	Pilo-érection, respiration difficile, diminution de la mobilité, hyperémie de la muqueuse nasale et écoulements nasaux séreux, voire épistaxis	Pauluhn, 1986
	De 523 à 1643	240	Pilo-érection, respiration difficile et bruyante, diminution de la mobilité, des paupières sanglantes et purulentes, opacification de la cornée	Pauluhn, 1986

7. REVUE DES RESULTATS

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

Le chlorure de thionyle est un sévère irritant des muqueuses respiratoires ainsi que des voies respiratoires (Pauluhn, 1986). De part son mécanisme d'action local, l'extrapolation des données animales à l'homme permet de ne pas utiliser de facteur d'incertitude inter-espèce ou intra-espèce lors de la détermination des seuils.

7.2 SEUILS D'EFFETS LETAUX CHEZ L'HOMME

L'annexe 1 donne les CL₀₁, CL₀₅ et CL₅₀ pour le chlorure de thionyle ainsi que leurs intervalles de confiance et pour des durées d'exposition de 1, 10, 20, 30, 60, 120, 240 et 480 minutes. Les études retenues sont celles de Pauluhn, car elles sont plus proches de la réalité. De plus, ces deux études respectent les principes des bonnes pratiques de laboratoire, telles que définies par l'OCDE. Les valeurs obtenues pour les CL₀₁ et CL₀₅ sont les suivantes :

CL ₀₁ (ppm)		CL ₀₅ (ppm)	
Temps (min)		Temps (min)	
1	14260	1	20031
10	2220	10	3118
20	1268	20	1781
30	914	30	1284
60	522	60	733
120	298	120	419
240	170	240	239
480	97	480	137

Compte tenu du mécanisme d'action toxique du chlorure de thionyle, les experts toxicologues ont convenu de retenir ces valeurs pour la fixation des seuils des effets létaux en cas d'émission accidentelle de chlorure de thionyle :

TEMPS (min)	SELS	
	mg/m ³	ppm
1	97551	20031
10	15185	3118
20	8673	1781
30	6253	1284
60	3570	733
120	2041	419
240	1164	239
480	667	137

TEMPS (min)	SPEL	
	mg/m ³	ppm
1	69446	14260
10	10811	2220
20	6175	1268
30	4451	914
60	2542	522
120	1451	298
240	828	170
480	472	97

$$Y = 2,016 \ln (C) + 1,629 \ln (T) - 21,615$$

SEUILS DES EFFETS IRREVERSIBLES

La détermination des seuils des effets irréversibles est possible à partir de l'étude de Pauluhn (1987) en utilisant comme POD la concentration de 769 ppm pour une exposition de 60 minutes : à cette concentration, il n'y a pas eu de mortalité observée, mais les rats ont présenté des lésions nécrotiques de la muqueuse nasale (speculum), ainsi que des distensions pulmonaires. Compte-tenu de la qualité de données (dégradation du chlorure de thionyle due à la présence d'humidité), et du fait de l'apparition de mortalité à 593 ppm pour l'étude de Nachreiner (1993), il convient de retenir un facteur d'incertitude de 10. Les valeurs sont calculées à partir du POD de l'étude de Pauluhn et les valeurs aux autres temps d'exposition sont calculées par l'utilisation de la méthodologie française, en choisissant « n » = 1 pour l'extrapolation aux durées d'exposition plus importantes, et « n » = 3 pour l'extrapolation aux plus courtes durées d'exposition.

Ainsi, les SEI suivant peuvent être retenus :

TEMPS (min)	SEI	
	mg/m ³	ppm
1	1466	301
10	681	140
20	540	111
30	472	97
60	375	77
120	187	38
240	94	19
480	47	10

7.3 SEUILS DES EFFETS REVERSIBLES

Les données de la littérature ne sont pas suffisantes pour déterminer des seuils des effets réversibles pour le chlorure de thionyle.

7.4 SEUIL DE PERCEPTION

Les données de la littérature ne sont pas suffisantes pour déterminer un seuil de perception pour le chlorure de thionyle.

8. CONCLUSION

◆ Seuils d'effets létaux

TEMPS (min)	SELS	
	mg/m ³	ppm
1	97551	20031
10	15185	3118
20	8673	1781
30	6253	1284
60	3570	733
120	2041	419
240	1164	239
480	667	137

TEMPS (min)	SPEL	
	mg/m ³	ppm
1	69446	14260
10	10811	2220
20	6175	1268
30	4451	914
60	2542	522
120	1451	298
240	828	170
480	472	97

$$Y = 2,016 \ln (C) + 1,629 \ln (T) - 21,615$$

$$n = 1,238 \quad \text{IC95 [0,885 - 1,949]}$$

◆ **Seuils d'effets irréversibles**

TEMPS (min)	SEI	
	mg/m ³	ppm
1	1466	301
10	681	140
20	540	111
30	472	97
60	375	77
120	187	38
240	94	19
480	47	10

◆ **Seuils d'effets réversibles**

Les données de la littérature ne sont pas suffisantes pour déterminer des seuils des effets réversibles pour le chlorure de thionyle.

◆ **Seuil de perception**

Les données de la littérature ne sont pas suffisantes pour déterminer un seuil de perception pour le chlorure de thionyle.

9. REFERENCES

AEGL. Interim acute exposure guideline levels for thionyl chloride, (interim : 05/2008). US EPA. 2008. <http://www.epa.gov/oppt/aegl/pubs/chemlist.htm>

AIHA (American Industrial Hygiene Association). 2006. Emergency Response Planning Guide Guideline (ERPG) for Thionyl Chloride. Fairfax, VA: AIHA.

Ducatman, A.M., B.S. Ducatman, and J.A. Barnes. 1988. Lithium battery hazard: old-fashioned planning implications of new technology. *J. Occup. Med.* **30**: 309-311.

Grieco, A. 1962. Acute thionyl chloride poisoning. *Med. Lavaro.* **53**: 206-209.

Kinkead, E.R. and R.L. Einhaus. 1984. Acute toxicity of thionyl chloride vapor for rats. Air Force Aerospace Medical Research Laboratory. Dayton, OH.

Konichezky, S., A. Schattner, T. Ezri, P. Bokenboim, and D. Geva. 1993. Thionyl-chloride induced lung injury and bronchiolitis obliterans. *Chest* **3**: 971-973.

Nachreiner, D.J. 1993. Thionyl chloride: Acute vapor inhalation toxicity study in rats. Union Carbide Chemicals and Plastics Company, Inc. Export, PA.

Pauluhn, J 1986. Thionylchlorid. Untersuchungen zur akuten Inhalationstoxizität an ratten. Personal Communication. Bayer AG.

Pauluhn, J. 1987. Study for acute inhalation toxicity in rats in accordance with OECD Guideline No. 403 (Exposure: 1 x 1 Hour). Bayer AG Report No: 15403. Leverkusen, Germany: Bayer AG.

10. LISTE DES ANNEXES

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

Annexe 1

Simulations output

Binary regression with the standard probit model

1/ The data

Substance : chlorure de thionyle

Species : rat

Study reference : Pauluhn_2 tps_v2

Number of groups : 7

Concentration	Time	N_obs	N_incid
769	60	10	0
2121	60	10	8
3441	60	10	9
273	240	10	1
523	240	10	7
583	240	10	3
1643	240	10	10

2/ Model parameter estimates and their confidence intervals

Model parameter estimates

	Estimate*	95% Confidence Interval
n	1.238	[0.885, 1.949]
mu	10.721	[9.26, 12.3]
sigma	0.496	[0.371, 1.09]

* The estimate is obtained from maximum posterior vector.

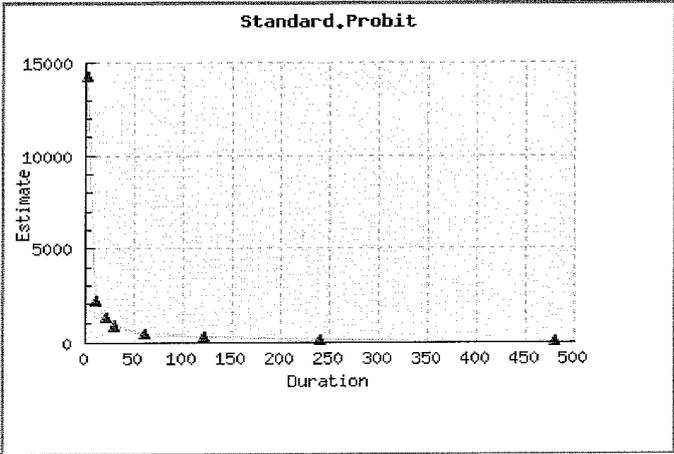
Effective toxic dose is approximately :

$$2.016 \ln(C) + 1.629 \ln(\text{Time}) - 21.615$$

3/ Reference concentrations and their 95% confidence intervals

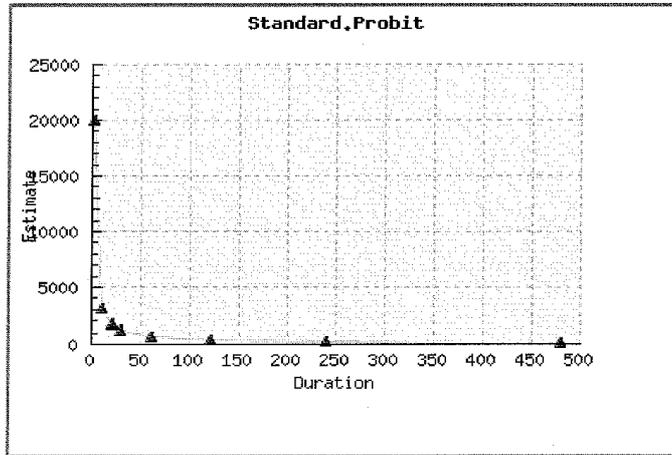
Reference concentrations LC1% and their 95% confidence intervals

	estimate	95% Confidence Interval
1	14260.4	[1480,54700]
10	2219.81	[391,4810]
20	1268.06	[247,2330]
30	913.883	[189,1540]
60	522.052	[118,793]
120	298.22	[69.8,423]
240	170.357	[40.4,235]
480	97.316	[22.1,140]



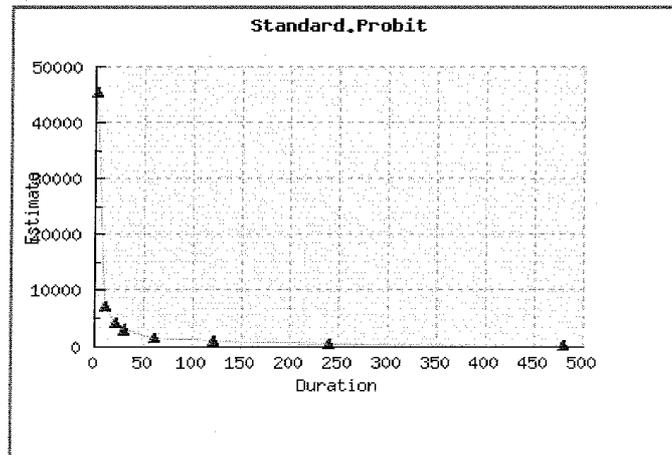
Reference concentrations LC5%and their 95% confidence intervals

	estimate	95% Confidence Interval
1	20031.3	[2790,77900]
10	3118.14	[755,6480]
20	1781.22	[500,3150]
30	1283.72	[386,2070]
60	733.319	[246,1030]
120	418.906	[148,550]
240	239.298	[82.3,308]
480	136.698	[43.7,188]

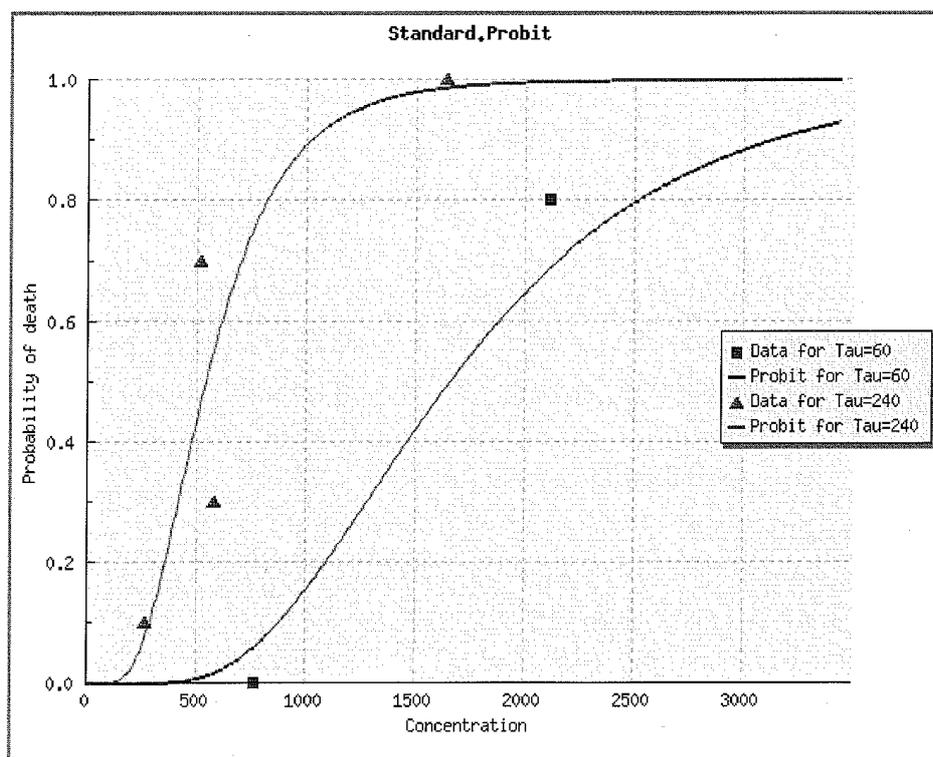


Reference concentrations LC50% and their 95% confidence intervals

	estimate	95% Confidence Interval
1	45301.7	[10500,228000]
10	7051.79	[3150,16900]
20	4028.31	[2150,7790]
30	2903.18	[1720,4950]
60	1658.43	[1150,2300]
120	947.372	[737,1180]
240	541.183	[406,708]
480	309.149	[195,473]



4. Probability of an adverse response of all the simulation



Annexe 2
Critères pour la cotation de Klimisch (1997)

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