

**INERIS**

maîtriser le risque |  
pour un développement durable |

# Seuils de Toxicité aiguë - Brome

Expertise Toxicologique des Substances Chimiques (ETSC)  
Direction des Risques Chroniques (DRC)

Client (ministère, industriel, collectivités locales) : Ministère de l'Ecologie et du Développement et de l'Aménagement Durables - Ministère de la Santé, de la Famille et des Personnes Handicapées

Liste des personnes ayant participé à l'étude : G. Vincent, S. 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.

|                | <b>Rédaction</b>  | <b>Vérification</b>  | <b>Approbation</b>   |
|----------------|---|--|--|
| <b>NOM</b>     | G. Vincent  | F. BOIS  | C. BOUDET  |
| <b>Qualité</b> | Pharmacien-ingénieur<br>Direction des Risques<br>Chroniques | Conseiller scientifique<br>Direction des Risques<br>Chroniques | Responsable d'unité<br>Direction des Risques<br>Chroniques |
| <b>Visa</b>    |   |  |  |

## TABLE DES MATIERES

|  |           |
|--|-----------|
| <b>1. RÉSUMÉ.....</b>  | <b>4</b>  |
| <b>2. INTRODUCTION .....</b>   | <b>7</b>  |
| <b>3. VALEURS OFFICIELLES EXISTANTES .....</b>                           | <b>10</b> |
| <b>4. DONNÉES DE TOXICITÉ CHEZ L'HOMME .....</b>                         | <b>12</b> |
| 4.1 Données épidémiocliniques .....                                      | 12        |
| 4.2 Données expérimentales chez les Volontaires Sains.....               | 14        |
| <b>5. DONNÉES DE TOXICITE CHEZ L'ANIMAL .....</b>                        | <b>17</b> |
| 5.1 Etude des effets létaux.....   | 17        |
| 5.2 Etude des effets non létaux.....                                     | 21        |
| <b>6. ANALYSE DES DONNÉES DE TOXICITÉ .....</b>                          | <b>23</b> |
| 6.1 Analyse des données de mortalité .....                               | 23        |
| 6.2 Analyse des effets non létaux .....                                  | 25        |
| <b>7. REVUE DES RESULTATS.....</b>                                       | <b>26</b> |
| 7.1 Extrapolation des données expérimentales de l'animal à l'homme ..... | 26        |
| 7.2 Seuils d'effets létaux chez l'homme .....                            | 26        |
| 7.3 Seuils des effets irréversibles.....                                 | 27        |
| 7.4 Seuils des effets réversibles.....                                   | 28        |
| 7.5 Seuil de perception .....  | 28        |
| <b>8. CONCLUSION.....</b>  | <b>29</b> |
| <b>9. RÉFÉRENCES .....</b>   | <b>31</b> |
| <b>10. LISTE DES ANNEXES .....</b>                                       | <b>33</b> |

## **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 et du Développement et de l'Aménagement Durables (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 significatifs** (S.E.L.S), des **seuils des premiers effets létaux** (S.P.E.L), des **seuils des effets irréversibles** (S.E.I.), des **seuils des effets réversibles** (S.E.R.) et un **seuil de perception** (S.P.) pour le brome.

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) | S.E.L.S           |      |
|-------------|-------------------|------|
|             | mg/m <sup>3</sup> | ppm  |
| 1           | 9405              | 1425 |
| 10          | 1558              | 236  |
| 20          | 911               | 138  |
| 30          | 660               | 100  |
| 60          | 383               | 58   |
| 120         | 224               | 34   |
| 240         | 132               | 20   |
| 480         | 79                | 12   |

◆ **Seuils des premiers effets létaux**

| TEMPS (min) | S.P.E.L.          |      |
|-------------|-------------------|------|
|             | mg/m <sup>3</sup> | ppm  |
| 1           | 7564              | 1146 |
| 10          | 1254              | 190  |
| 20          | 733               | 111  |
| 30          | 535               | 81   |
| 60          | 310               | 47   |
| 120         | 178               | 27   |
| 240         | 106               | 16   |
| 480         | 59                | 9    |

◆ **Seuils d'effets irréversibles**

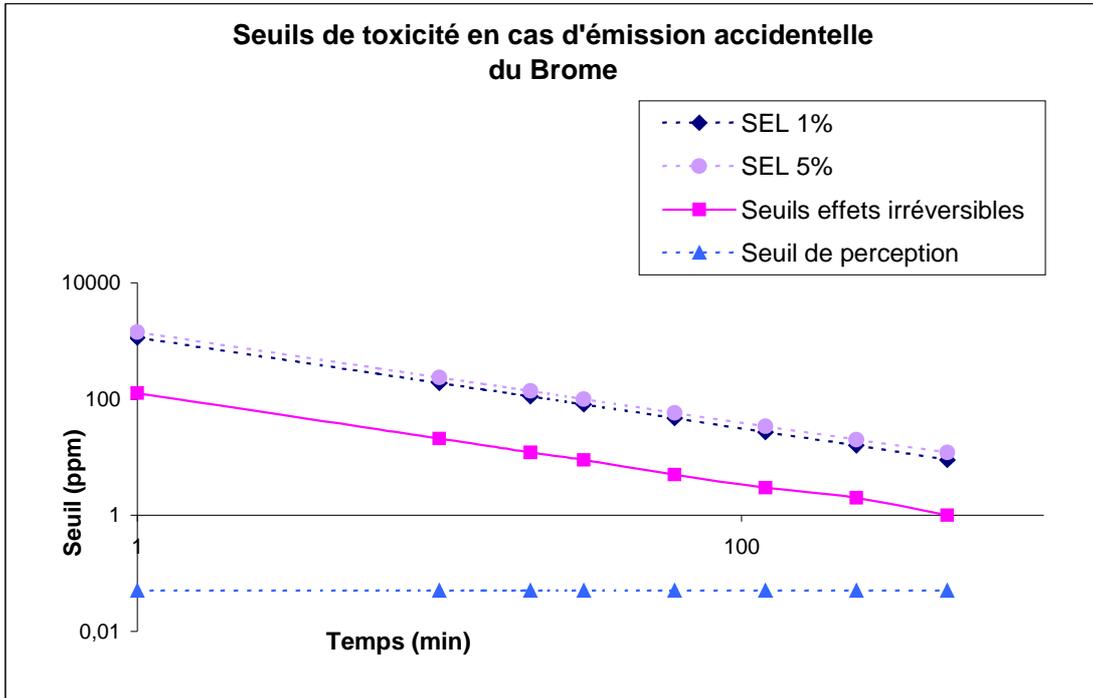
| TEMPS (min) | S.E.I.            |     |
|-------------|-------------------|-----|
|             | mg/m <sup>3</sup> | ppm |
| 1           | 840               | 127 |
| 10          | 139               | 21  |
| 20          | 81                | 12  |
| 30          | 59                | 9   |
| 60          | 34                | 5   |
| 120         | 20                | 3   |
| 240         | 12                | 2   |
| 480         | 7                 | 1   |

◆ **Seuils d'effets réversibles**

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

◆ **Seuil de perception**

Seuil olfactif : 0,047 ppm (0,31 mg/m<sup>3</sup>).



**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**" (S.E.L.S), les "**seuils des premiers effets létaux**" (S.P.E.L), les "**seuils des effets irréversibles**" (S.E.I.), les "**seuils des effets réversibles**" (S.E.R.) et le "**seuil de perception**" (S.P.).

- ✓ le « **seuil des effets létaux significatifs** » (SELS) correspond à la concentration dans l'air, pour une durée d'exposition donnée, au dessus de laquelle on pourrait observer 5% de mortalité au sein de la population exposée.
- ✓ le « **seuil des premiers effets létaux** » (SPEL) correspond à la concentration dans l'air, pour une durée d'exposition donnée, au dessus de laquelle on pourrait observer 1% de mortalité au sein de la population exposée.
- ✓ le « **seuil des effets irréversibles** » (SEI) correspond à la concentration dans l'air, pour une durée d'exposition donnée, au dessus de laquelle des effets irréversibles pourraient apparaître au sein de la population exposée.
- ✓ le « **seuil des effets réversibles** » (SER) correspond à la concentration dans l'air, pour une durée d'exposition donnée, au dessus de laquelle la population exposée 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, du Développement et de l'Aménagement Durables et le ministère de la Santé, de la Famille et des Personnes Handicapées ont demandé à l'INERIS de leur proposer ces seuils de toxicité aiguë pour le brome.

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, révisée en décembre 2007 et consultable sur le site Internet de l'INERIS ([www.ineris.fr](http://www.ineris.fr)).

Les principales caractéristiques physico-chimiques du Brome sont rassemblées dans le tableau ci-dessous :

| Paramètre                                | Valeur/description  | Référence                 |
|--|---|---------------------------|
| Nom chimique                             | Brome   | -                         |
| Numéro CAS                               | 7726-95-6   | -                         |
| Numéro EINECS                            | 231-778-1   | -                         |
| Formule chimique                         | Br <sub>2</sub>   | -                         |
| Etat physique (température ambiante)     | Liquide brun rouge  | Sax, 2000                 |
| Poids moléculaire                        | 159,82 g.mol <sup>-1</sup>  | Sax, 2000                 |
| Tension de vapeur                        | 24 kPa à 20°C<br>101 kPa à 58,2°C   | Sax, 2000                 |
| Concentration de vapeur saturante à 20°C | 1 530 g.m <sup>-3</sup><br>229 500 ppm  | Voir formule <sup>1</sup> |
| Densité vapeur (air=1)                   | 5,5   | Sax, 2000                 |
| Solubilité (eau)                         | 34 g/L à 20 °C  | INRS, 2006                |
| Température d'ébullition                 | 59,5°C  | Sax, 2000                 |
| Température de fusion                    | -7,3°C  | Sax, 2000                 |
| Limite d'explosivité                     | Limite inférieure : -<br>Limite supérieure : -                                      | -                         |
| Conversion                               | 1 mg/m <sup>3</sup> = 0, 15 ppm<br>1 ppm = 6,6 mg/m <sup>3</sup><br>(20°C, 101 kPa) | -                         |

<sup>1</sup>Calcul 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) = 23,331 kPa

MM (masse molaire) = 159,82 g.mol<sup>-1</sup>

R (constante des gaz parfaits) = 8,314 J. mol<sup>-1</sup>.K<sup>-1</sup>

T (température) = 293,15 K

Le brome est un liquide brun-rouge d'odeur piquante, plus dense que l'eau et hydrosoluble. A froid, il émet d'abondantes vapeurs suffocantes. Il est un agent de nombreuses synthèses organiques (ignifuges, pesticides, colorants, produits pharmaceutiques...), de fabrication de bromures inorganiques et il est utilisé dans le traitement des eaux. C'est un oxydant très puissant qui à température ambiante, sous forme anhydre, ne réagit qu'avec certains métaux tels que l'aluminium ou le titane. Par contre, à l'état hydraté, c'est un agent corrosif des métaux et en particulier, des tissus biologiques (INRS, 2006).

Le brome est ininflammable mais étant très réactif avec des produits organiques ou minéraux, il peut être à l'origine d'incendies ou explosions.

### **3. VALEURS OFFICIELLES EXISTANTES**

En France, l'émission accidentelle de brome a déjà fait l'objet d'un examen (Document « *Fiches techniques/Courbes de toxicité aiguë par inhalation* » diffusé par le Ministère de l'Aménagement du Territoire et de l'Environnement en 1998). Des seuils d'effets létaux et irréversibles font actuellement référence. Ils sont répertoriés dans le tableau ci-après :

| Temps (min)          | 10                                 | 20  | 30  | 60 | 120 |
|----------------------|------------------------------------|-----|-----|----|-----|
| Effets létaux        | $Pr = 0,92LnC^2t - 9,04 *$         |     |     |    |     |
| S.E.L. (ppm)         | 187                                | 130 | 106 | 75 | 53  |
| Effets irréversibles | Extrapolation SEI de l'IDHL (1987) |     |     |    |     |
| S.E.S. (ppm)         | 17                                 | 12  | 10  | 7  | 5   |
| Odeur                | INRS                               |     |     |    |     |
| S.P. (ppm)           | 0,047                              |     |     |    |     |

\* équation tirée de la banque de données DIPPR (USA)

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

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

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

Pour le brome, les valeurs des E.R.P.G. (2005) sont :

- ✓ **E.R.P.G.-1** : 0,1 ppm
- ✓ **E.R.P.G.-2** : 0,5 ppm
- ✓ **E.R.P.G.-3** : 5 ppm

De plus, le comité **A.E.G.L.s** (Acute Exposure Guideline Levels) a publié au Federal Register de août 2006 les valeurs A.E.G.L.s du brome. Ces valeurs ont le statut de "interim" A.E.G.L.s Les définitions de ces valeurs A.E.G.L.s (en français - traduction par le comité AEGL) sont :

- ✓ **A.E.G.L 1:** concentration d'une substance chimique dans l'air (exprimée en ppm ou mg/m<sup>3</sup>) 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.
- ✓ **A.E.G.L 2:** concentration d'une substance chimique dans l'air (exprimée en ppm ou mg/m<sup>3</sup>) 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.
- ✓ **A.E.G.L 3:** concentration d'une substance chimique dans l'air (exprimée en ppm ou mg/m<sup>3</sup>) au-dessus de laquelle des effets potentiellement mortels ou des décès pourraient survenir au sein de la population générale, individus sensibles inclus..

Les valeurs A.E.G.L.s pour le brome sont les suivantes :

| <b>Durée (min)</b> | <b>10</b> | <b>30</b> | <b>60</b> | <b>240</b> | <b>480</b> |
|--------------------|-----------|-----------|-----------|------------|------------|
| A.E.G.L.-1 (ppm)   | 0,033     | 0,033     | 0,033     | 0,033      | 0,033      |
| A.E.G.L.-2 (ppm)   | 0,55      | 0,33      | 0,24      | 0,13       | 0,095      |
| A.E.G.L.-3 (ppm)   | 19        | 12        | 8,5       | 4,5        | 3,2        |

**Rappel :** Il existe également une valeur seuil I.D.L.H. (1987) correspondant à un niveau d'exposition maximale en milieu professionnel pour une durée de 30 minutes n'entravant pas l'évacuation des individus, ni n'induisant d'effets nocifs irréversibles. Pour le brome, cette valeur était initialement de 10 ppm mais a été révisée à 3 ppm en 1995. La révision a été réalisée à partir de données de toxicité aiguë par inhalation chez l'homme.

**Classement du brome (annexe I de la directive 67/548/CEE 19<sup>ème</sup> ATP)**

T+, C, N

R26: très toxique par inhalation.

R35: provoque de graves brûlures.

R50: très toxique pour les organismes aquatiques.

## **4. DONNEES DE TOXICITE CHEZ L'HOMME**

Certaines données sont très anciennes (Matt L., 1889 et Lehmann, 1887) et ne seront pas reprises en détail dans les chapitres suivants. Un bref résumé est présenté ci-dessous:

- ✓ dans l'étude de Matt L. (1889), une atmosphère de brome est créée dans une pièce en épandant du brome liquide. Puis sont exposés respectivement, durant 7,67 heures, des chats, des lapins, des cobayes et des volontaires humains. Matt L. en conclut que le brome irrite les voies respiratoires, qu'une exposition de 0,001 à 0,002% peut facilement être tolérée par un homme et qu'une exposition à 0,004% entraîne les premiers effets aigus.
- ✓ Le rapport AEGL (DOE, 2006) présente un résumé de l'étude de Lehman (1887). Cette étude rapporte que des concentrations de 40 à 60 ppm sont dangereuses pour des expositions courtes ("brief exposures"), que la concentration tolérable pour une exposition de 30 minutes à 1 heure est de 4 ppm et qu'une exposition de 0,1 à 0,15 ppm peut être tolérée pour une exposition prolongée.

### **4.1 DONNEES EPIDEMIOCLINIQUES**

La plupart des études montrent que le brome est un irritant des voies aériennes et de la peau.

#### ✓ **Inagaki *et al.* (2005)**

Un homme de 21 ans, en renversant par inadvertance du brome lors d'une expérience, a été chimiquement brûlé à l'avant-bras droit et a inhalé des vapeurs de brome. Les concentrations auxquelles l'homme a été exposé ne sont pas connues. Il est arrivé aux urgences en présentant une dyspnée, une toux sèche et une pharyngalgie. Des difficultés respiratoires se sont développées rapidement après son admission du fait d'un œdème pulmonaire puis du remplacement de l'épithélium par une pseudo-membrane fibreuse. A J3, le patient a dû être intubé et placé sous respirateur artificiel. Après une détubation à J7, une dyspnée d'effort, des étourdissements et des maux de tête ont persisté jusqu'à sa sortie hospitalière (J41). Il a été nécessaire d'organiser un suivi afin de gérer les éventuelles complications (fibroses pulmonaires).

#### ✓ **Burns *et al.* (1997)**

Cette étude rapporte les cas de deux patientes s'étant présentées aux urgences après un passage dans un spa et présentant une pneumonite. Il semble qu'une erreur dans les produits désinfectants du spa soit à l'origine d'une exposition possible à du brome et à de l'acide bromhydrique.

Une des patientes, après une utilisation de 10mn du spa, présentait des brûlures au niveau de la gorge, des yeux et de la poitrine, un souffle court associé à un sifflement (stridor) ; puis pendant un mois, des saignements rectaux et une alopecie. Pendant plusieurs mois, suite à un effort ou à une exposition à de l'air froid ou à une odeur forte, la patiente présentait des brûlures dans la poitrine et d'une dyspnée.

L'autre patiente, après une utilisation de 5 mn du même spa, présentait des brûlures au niveau de la gorge, des yeux et de la poitrine, une dyspnée, une toux et un enrouement. Ces deux derniers symptômes ayant persisté pendant 7 mois. Pendant plusieurs mois, la patiente a présenté une dyspnée d'effort.

✓ **Carel et al. (1992)**

Lors d'un accident de camion, transportant 22 000 kg de brome liquide conditionné en bouteille de 1L, 4 000 à 5 000 kg de brome se sont dégagés pour former un nuage brun-rouge. Le conducteur, bloqué dans son habitacle, et 9 secouristes ont été exposés dans le nuage pour des périodes allant de 50 mn à 240 mn. Aucune mesure n'a été effectuée mais toute personne, qui entrainait dans le nuage (partie visible), développait une irritation cutanée et oculaire. Le conducteur est décédé des suites d'une détresse respiratoire et les 9 secouristes ont été hospitalisés pour des détresses respiratoires et des brûlures cutanées chimiques.

Carel et al. ont évalué les effets de cette exposition sur 6 secouristes (2 ayant refusés et le dernier n'ayant pu être localisé). Lors de leur admission au service d'urgence, les 6 secouristes présentaient des symptômes respiratoires (toux, douleur à la poitrine et respiration sifflante), des brûlures du 1<sup>er</sup> et 2<sup>ème</sup> degrés au niveau des jambes et une irritation oculaire (ce dernier symptôme n'a pas été confirmé par un examen médical effectué par le médecin). Tous ont suivi un traitement et sont sortis de l'hôpital 1 à 4 jours plus tard. 6 à 8 semaines plus tard, ces patients se plaignaient d'une toux persistante, de douleur à la poitrine, de problèmes respiratoires, d'une irritation aux yeux, de maux de tête, de vertiges, de fatigue et de troubles de la mémoire, du sommeil et sexuel. Les examens médicaux n'ont confirmé aucun de ces symptômes.

✓ **Lossos et al. (1990)**

Cette étude rapporte le cas d'un travailleur exposé à un jet de brome lors d'une maintenance sur un site industriel. Les examens d'admission hospitalière ont montré une toux, des brûlures au niveau de la poitrine et du visage (les yeux ayant été protégés par des lunettes de protection), une tachypnée associée à un sifflement (stridor). Quelques heures plus tard, suite à une toux sévère une radiographie pulmonaire a été effectuée: un pneumomédiastin a été diagnostiqué (l'irritation des voies respiratoires a provoqué une toux et une obstruction transitoire de la respiration provoquant la rupture d'alvéole perivasculaire et la diffusion d'air dans le médiastin). Après traitement, le patient est sorti au bout de quatre jours et une surveillance a été mise en place.

✓ **Morabia et al. (1988)**

Lors d'un accident dans une usine située à Genève, 550 kg de brome liquide sont sortis de leur conditionnement. Un nuage brun de brome s'est formé et s'est répandu dans la ville. Environ 25 000 personnes ont été exposées pendant quelques minutes à plusieurs heures à des concentrations de brome de 0,2 à 0,5 ppm (mesures effectuées sur certains points). L'accident a eu lieu à 9h30 et le nuage était totalement dissipé à 14h30.

91 patients, soit 0,4% de la population exposée, ont été examinés pour différents symptômes notamment des conjonctivites (91%), des irritations des voies respiratoires supérieures (68%), des toux (47%) et des maux de tête (46%). Tous, à l'exception d'un, ont reçu un traitement ambulatoire et n'ont pas été hospitalisés. Un patient a été hospitalisé pour une journée du fait d'une bronchite sévère et des risques d'effet retardé.

Un mois plus tard, 62 des 91 patients ont accepté de répondre à une enquête qui a montré que 22% des patients souffraient encore d'irritation aux yeux, 29% d'irritation des voies respiratoires supérieures pendant au moins trois jours et 10% ont vu leur généraliste au moins deux fois. Aucun effet retardé n'a été signalé.

### ✓ **Sagi et al. (1985)**

Cette étude rapporte des cas de 59 patients admis, suite à des brûlures chimiques dues au brome ou à ses composés, dans une unité de "grands brûlés" à Beer-Sheva (Israël) de 1976 à 1983. On note notamment que:

- 40% des patients ont été admis plus d'une journée après l'exposition. Cette particularité peut s'expliquer par l'absence d'une réaction cutanée visible immédiatement (à l'exception des expositions au bromophénols, à l'acide bromoacétique et à l'acide bromopropionique) ou par la contamination de vêtements de sécurité reportés plus tard ;
- seulement dans 4 cas (6%), il a été suspecté une exposition par inhalation (un cas seulement a été prouvé) ;
- dans un cas, le patient a été hospitalisé pour un œdème pulmonaire (cas dont la voie d'exposition par inhalation ayant été prouvée) ;
- plusieurs cas ont nécessité des greffes de la peau.

## **4.2 DONNEES EXPERIMENTALES CHEZ LES VOLONTAIRES SAINS**

Une seule étude expérimentale chez des volontaires sains a été trouvée.

### • **Arthur D. Little Inc (1965)**

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

#### ✓ **Conditions expérimentales:**

Le lieu de test comporte deux pièces: une anti-chambre et la chambre de test. Les deux pièces sont garnies avec de l'aluminium (métal ne retenant pas les odeurs). Le volume des deux pièces est de 500 m<sup>3</sup>. L'air des pièces vient de l'air ambiant après filtrage par des filtres à carbone et est diffusé dans les pièces via six ventilateurs.

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

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

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

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

✓ **Temps d'exposition** : -

✓ **Temps d'observation**: -

✓ **Groupe témoin** : -

✓ **Résultats :**

Le seuil d'odeur est de 0,047 ppm pour une détection à 50 % (2 volontaires) et à 100 % (4 volontaires).

Les termes utilisés pour décrire l'odeur du brome, autre que son nom, sont odeur irritante, douce et d'eau de javel.

• **Rupp H. et Henschler D. (1967)**

✓ **Nombre de volontaires :** 20 étudiants (homme) en bonne santé

✓ **Conditions expérimentales:**

Les vapeurs de brome sont générées à partir d'une solution liquide contenue dans un ballon de chauffage de 2 L et diluées avec de l'air frais dans une chambre de 8 m<sup>3</sup>. Les concentrations sont déterminées par titrimétrie par une solution de thiosulfate pour les concentrations élevées et par spectrophotométrie pour les concentrations en dessous de 0,01 ppm. Les échantillons sont collectés via une solution d'iodure de potassium pour les concentrations élevées et par absorption de chlorhydrate d'o-toluidine pour les concentrations faibles.

Les étudiants ne sont pas informés du type de gaz, des niveaux de concentration et des effets possibles.

Pour l'étude des symptômes d'irritation, les étudiants pénètrent dans la chambre d'exposition par groupe de 3 à 4 personnes et indiquent toutes les 5 minutes les effets qu'ils ressentent (données subjectives).

Pour l'étude du seuil olfactif : les étudiants rentrent par groupe de 3 à 4 personnes et indiquent lors de leur entrée dans la pièce puis toutes les 5 minutes leur sensation via une échelle définie (odeur faible, faiblement forte, forte et très forte). Il s'agit de données subjectives.

Pour l'étude des symptômes d'irritation

✓ **Concentrations d'exposition :** 0 à 0,9 ppm (pour les symptômes d'irritation)

✓ **Temps d'exposition :** 1 heure

✓ **Temps d'observation:** -

✓ **Groupe témoin :** oui

✓ **Résultats :**

L'irritation oculaire est la première irritation notée pour une concentration de 0,1 ppm. Elle se déclare généralement pendant les 30 premières minutes.

A partir de 0,2 ppm et pour toutes les concentrations au-dessus, des irritations oculaires, des voies respiratoires et du nez sont notées. Ces effets augmentent rapidement avec le niveau de concentration.

Entre 0,5 et 0,9 ppm, une exposition de 5 minutes est perçue comme inconfortable. Cependant, l'intensité des effets (irritations du nez, des voies respiratoires et conjonctivales) ne croit pas avec le niveau de concentration.

A noter, que les auteurs ont estimé que les concentrations réelles sont environ 40% (17 à 57%) plus basses que les concentrations reportées ici. En effet, les mesures étaient effectuées à proximité des murs et non au niveau de l'air à proximité des volontaires. De plus, les concentrations dépendent du nombre de personnes rentrant dans la pièce (variation du fait des volumes inhalés) et du taux de renouvellement d'air dans la pièce (22 fois par heure à l'aide d'un ventilateur).

### Pour l'étude du seuil olfactif

- ✓ **Concentrations d'exposition** : 0,01 - 0,02 - 0,05 - 0,1 - 0,2 - 0,5 - 1 ppm (pour les tests olfactifs)

| Concentration d'exposition (ppm) | Concentration moyenne analysée (ppm) | Min - Max (ppm) |
|----------------------------------|--------------------------------------|-----------------|
| 0,01                             | 0,007                                | 0,005 - 0,009   |
| 0,02                             | 0,013                                | 0,006 - 0,015   |
| 0,05                             | 0,036                                | 0,021 - 0,04    |
| 0,1                              | 0,078                                | 0,061 - 0,093   |
| 0,2                              | 0,152                                | 0,113 - 0,199   |
| 0,5                              | 0,34                                 | 0,26 - 0,42     |
| 1                                | 0,55                                 | 0,52 - 0,62     |

- ✓ **Temps d'exposition** : 30 minutes
- ✓ **Temps d'observation**: -
- ✓ **Groupe témoin** : non
- ✓ **Résultats**:

Les étudiants remarquent une odeur de gaz en entrant dans la pièce pour la concentration la plus basse (0,01 ppm).

Le brome est rarement reconnu (3 étudiants sur 20 pour 0,01 ppm et 1 étudiant sur 7 pour 1 ppm).

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

Cette revue bibliographique indique un seuil olfactif égal à 0,051 ppm avec une erreur type de 2,2 (0,023 à 0,11 ppm). Cette erreur type est calculée à l'aide de l'ensemble des valeurs référencées et acceptables. L'ensemble des valeurs n'est pas indiqué.

- **Ruth JH. (1986)**

Cette revue bibliographique indique un seuil d'odeur absolu (reconnaisable par une personne) de 0,049 ppm et seuil d'odeur haut (reconnaisable par l'ensemble des personnes) de 3,68 ppm. Il convient de noter que Ruth JH. rapporte un seuil irritant pour le brome de 0,3 ppm mais aucune référence n'est citée.

## **5. DONNEES DE TOXICITE CHEZ L'ANIMAL**

Certaines données sont très anciennes (Lehmann, 1887) et ne seront pas reprises en détail dans les chapitres suivants. Un bref résumé des informations disponibles dans le rapport AEGL est présenté ci-dessous:

- ✓ Lehman (1887) rapporte qu'une concentration de 180 ppm provoque, chez trois espèces, des irritations sévères et une opacité cornéenne (taie), que la concentration létale 10% pour une exposition de 7 heures est de 140 ppm chez le chat et le cobaye et qu'une exposition de 300 ppm pendant 3 heures provoque la mort du lapin et le cobaye (présence d'œdème pulmonaire, d'hémorragie gastrique et de dépôts au niveau des voies respiratoires supérieures).

### **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**

- **Bitron et Aharonson (1978) - Cotation 2** (l'étude est bien documentée et en accord avec les principes scientifiques, acceptable pour l'évaluation)
  - ✓ **Espèce étudiée** : souris albinos (poids =  $21 \pm 1$  g)
  - ✓ **Conditions expérimentales**:

Les vapeurs de brome sont générées à partir d'une solution liquide et collectées dans une solution aqueuse d'iodure de potassium. Les concentrations sont mesurées par iodométrie. Il s'agit d'une exposition en système nose-only.
  - ✓ **Concentrations d'exposition** :
    - 1<sup>ère</sup> expérimentation : 240 ppm (1580 mg/m<sup>3</sup>)
    - 2<sup>ème</sup> expérimentation : 750 ppm (4950 mg/m<sup>3</sup>)
  - ✓ **Temps d'exposition** :
    - 1<sup>ère</sup> expérimentation : 24±9, 65±14, 120±30 et 215±55 minutes
    - 2<sup>ème</sup> expérimentation : 5, 7±2, 13±3 et 24±5 minutes
  - ✓ **Temps d'observation**:
    - 1<sup>ère</sup> expérimentation : 30 jours
    - 2<sup>ème</sup> expérimentation : 30 jours
  - ✓ **Sexe et nombre d'animaux par lot** :
    - 1<sup>ère</sup> expérimentation : souris mâles, 14 souris par lot. Respectivement pour chaque temps: 5, 6, 7 et 4 lots.
    - 2<sup>ème</sup> expérimentation : souris mâles, 14 souris par lot. Respectivement pour chaque temps: 2, 6, 9 et 3 lots.
  - ✓ **Groupe témoin** : oui (deux souris par lot)

✓ **Résultats :**

Les résultats montrent clairement une relation dose-réponse.

Le temps d'exposition moyen pour une létalité de 50% (limité au temps d'observation) est de  $100 \pm 25$  minutes pour 240 ppm et  $9 \pm 1$  minutes pour 750 ppm.

Cette étude montre qu'un nombre important de morts s'est manifesté plusieurs jours après l'exposition (le plateau du nombre de décès étant généralement atteint en deuxième semaine).

Les pourcentages de létalité sont repris dans le tableau ci-dessous (ils sont déterminés à partir des graphiques présentés par Bitron et Aharonson).

| Concentration (ppm) | Temps d'exposition (minutes) | Mortalité (%) | Nb de souris exposées |
|---------------------|------------------------------|---------------|-----------------------|
| 240                 | $24 \pm 9$                   | 7             | 70                    |
|                     | $65 \pm 14$                  | 27            | 84                    |
|                     | $120 \pm 30$                 | 50            | 98                    |
|                     | $215 \pm 55$                 | 90            | 56                    |
| 750                 | 5                            | 0             | 28                    |
|                     | $7 \pm 2$                    | 45            | 84                    |
|                     | $13 \pm 3$                   | 75            | 126                   |
|                     | $24 \pm 5$                   | 96            | 42                    |

• **Ivanov et al. (1976) - Cotation 4** (référence originale en russe)

Ivanov *et al.* rapportent dans son étude une CL50 pour le rat et la souris qui sont respectivement de 415 ppm ( $2700 \text{ mg/m}^3$ ) et 446 ppm ( $2900 \text{ mg/m}^3$ ). Il n'y a aucune indication sur le temps d'exposition.

• **Champeix et al. (1970) - Cotation 3** (aucune valeur de concentration n'est indiquée).

✓ **Espèce étudiée :** rat Wistar (poids = 200-220 g)

✓ **Conditions expérimentales:**

Les vapeurs de brome sont générées à partir d'une solution liquide ultra- pur. La concentration choisie est réalisée dans une cuve de 100 L.

✓ **Concentrations d'exposition :** concentrations 50 à 100 % létales (pas plus d'information). Du fait de l'affinité du brome pour les poils et le sébum du pelage, les concentrations ne sont pas constantes dans le temps).

✓ **Temps d'exposition :** 10 minutes

✓ **Temps d'observation:** 15 jours

✓ **Sexe et nombre d'animaux par lot :** sexe non précisé, 5 rats par lot

✓ **Groupe témoin :** non

✓ **Résultats :**

Au cours de l'expérience, les animaux n'ont pas semblé être gênés par les fortes concentrations toxiques (50 à 100% létales).

A la fin de l'exposition, les rats présentent une bradypnée nette qui régresse dès la sortie de la chambre et disparaît au bout d'environ une demi-heure. Les manifestations dyspnéiques réapparaissent plus ou moins tard suivant la concentration d'exposition.

A la concentration létale 50%, 80% des décès surviennent avant le 4<sup>ème</sup> jour et 20% vers les 6-8<sup>ème</sup> jours. A la concentration létale 100% tous les décès surviennent avant le 3<sup>ème</sup> jour.

Les lésions observées aux concentrations létales 50 et 100% sont:

- des lésions des voies aériennes supérieures notamment un remplacement de l'épithélium de surface par une pseudo-membrane fibreuse ;
- des lésions pulmonaires représentées notamment par une alvéolite œdémateuse faiblement hémorragique.

Le contrôle au 15<sup>ème</sup> jour de l'appareil pulmonaire de l'animal survivant à une exposition à une concentration létale 50% montre la persistance de sites d'inflammation avec des foyers de cicatrisation des épithéliums trachéo-bronchites associés à des images de réparation.

- **Schlagbauer M. et Henschler D. (1967) - Cotation 2** (l'étude est bien documentée et en accord avec les principes scientifiques, acceptable pour l'évaluation)
  - ✓ **Espèce étudiée** : souris NMRI (18-23 g)
  - ✓ **Conditions expérimentales**: il est précisé que les mêmes méthodes de mesures et de génération de brome que Rupp et Henschler (1967) sont mises en places.
  - ✓ **Concentrations d'exposition** :
    - 1<sup>ère</sup> expérimentation : 111 - 140 - 200 - 236 - 252 - 268 - 290 - 315 ppm
    - 2<sup>ème</sup> expérimentation : 22 et 44 ppm
  - ✓ **Temps d'exposition** :
    - 1<sup>ère</sup> expérimentation : 30 minutes
    - 2<sup>ème</sup> expérimentation : 3 et 6 heures
  - ✓ **Temps d'observation** :
    - 1<sup>ère</sup> expérimentation : 10 jours
    - 2<sup>ème</sup> expérimentation : 10 jours
  - ✓ **Sexe et nombre d'animaux par lot** : 10 souris femelles non gravides par lot
  - ✓ **Groupe témoin** : non

✓ **Résultats :**

1<sup>ère</sup> expérimentation : pour 30 minutes d'exposition, une CL<sub>50</sub> de 174 ppm et une CL<sub>01</sub> de 116 ppm sont déterminées.

| Concentration (ppm) | Mortalité (jours d'observation) |       |            |
|---------------------|---------------------------------|-------|------------|
|                     | 0 à 2                           | 2 à 4 | total à 10 |
| 111                 | 0/10                            | 0/10  | 0/10       |
| 140                 | 0/10                            | 3/10  | 3/10       |
| 200                 | 2/10                            | 4/10  | 6/10       |
| 236                 | 2/10                            | 5/10  | 9/10       |
| 252                 | 4/10                            | 7/10  | 10/10      |
| 268                 | 5/10                            | 7/10  | 9/10       |
| 290                 | 7/10                            | 9/10  | 10/10      |
| 315                 | 9/10                            | 10/10 | 10/10      |

2<sup>ème</sup> expérimentation :

| Concentration (ppm) | Durée d'exposition (heures) | Mortalité (jours d'observation) |      |      |
|---------------------|-----------------------------|---------------------------------|------|------|
|                     |                             | 2                               | 4    | 10   |
| 40                  | 6                           | 4/10                            | 6/10 | 8/10 |
|                     | 3                           | 2/10                            | 3/10 | 3/10 |
| 22                  | 6                           | 2/10                            | 4/10 | 7/10 |
|                     | 3                           | 0/10                            | 0/10 | 0/10 |

### 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

- **Kusewitt et al. (1989) - Cotation 4** (résumé)

- ✓ **Espèce étudiée** : rat Fisher
- ✓ **Conditions expérimentales**: étude sur le fluorure d'hydrogène, le bromure d'hydrogène, l'acide chlorhydrique. Pas plus d'information.
- ✓ **Concentrations d'exposition** : 100 à 1000 ppm (660 à 6660 mg/m<sup>3</sup>)
- ✓ **Temps d'exposition** : 30 minutes
- ✓ **Temps d'observation**: rats sacrifiés 8 heures ou 24 heures après l'exposition.
- ✓ **Sexe et nombre d'animaux par lot** : sexe non précisé, 344 rats au total.
- ✓ **Groupe témoin** : non
- ✓ **Résultats** :

Les rats ont été sacrifiés pour autopsie et pour des examens histopathologiques des voies respiratoires.

Aucun impact direct sur les poumons n'a pu être détecté par les analyses. Les tissus lésés sont observés au niveau de la région nasale. Il a été observé des nécroses épithéliales et submucosales, des réactions inflammatoires et une extravasation d'érythrocytes [il s'agit d'un mécanisme d'inflammation].

La sévérité augmentait avec la dose et le fluorure d'hydrogène a un impact plus important que l'acide chlorhydrique et ce dernier que le bromure d'hydrogène.

- **Ivanov et al. (1976) - Cotation 4** (référence originale en russe)

- ✓ **Espèce étudiée** : rat
- ✓ **Conditions expérimentales**: non précisées
- ✓ **Concentrations d'exposition** : 0,12 à 7,7 ppm (0,8 à 50 mg/m<sup>3</sup>)
- ✓ **Temps d'exposition** : 4 heures
- ✓ **Temps d'observation**: non précisés
- ✓ **Sexe et nombre d'animaux par lot** : 8 rats par lot
- ✓ **Groupe témoin** : oui
- ✓ **Résultats** :

Pour une concentration de 1,5 ppm (10 mg/m<sup>3</sup>), la fréquence respiratoire diminue de 19% (témoin : 165 respirations par minutes ; lot 1,5 ppm : 134 respiration par minutes). Le nombre de "cellule libre" (érythrocytes...) ont augmenté dans les voies respiratoires supérieures et les résultats d'un test sensoriel (avec un produit témoin d'odeur piquante) montre des résultats en diminution.

Pour une concentration de 7,7 ppm (50 mg/m<sup>3</sup>), des effets se développent aux niveaux des systèmes respiratoire, cardiaque, vasculaire, neuronal et endocrinien. Aucune précision n'est donnée.

Pour une concentration de 15 ppm (100 mg/m<sup>3</sup>), la spermatogenèse est affectée.

- **Hill (1915) - Cotation 4** (référence originale non disponible)

Cette étude reporte qu'une concentration de 1000 ppm (6600 mg/m<sup>3</sup>) est rapidement létale pour les cobayes.

### **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**

Deux 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:

- ✓ Bitron et Aharonson (1978) - cotation 2.
- ✓ Schlagbauer et Henschler (1967) - cotation 2

Du fait des incertitudes des temps d'exposition relevées dans l'étude de Bitron et Aharonson, il est préféré l'étude de Schlagbauer et Henschler. Cependant les modélisations pour les concentrations létales via l'étude de Bitron et Aharonson ont été effectuées et sont reprises en annexe 1 et 2.

Dans l'étude de Schlagbauer et Henschler, il est précisé que les mêmes méthodes de mesure et de génération de brome que Rupp et Henschler sont mises en places. Hors, Rupp et Henschler estime que les concentrations réelles sont environ 40% (17 à 57%) plus basses que les concentrations reportées dans leur étude car les mesures étaient effectuées à proximité des murs et non au niveau de l'air à proximité des volontaires. Cette déviance, portant sur la localisation des mesures, ne semble pas se retrouver dans l'étude de Schlagbauer et Henschler (absence de commentaire dans l'étude, de critique et volume des pièces d'exposition différents).

Il convient de noter que le logiciel de modélisations utilisé dans l'étude de Schlagbauer et Henschler n'est pas connu contrairement à celui de l'INERIS.

#### **6.1.2 ANALYSE QUANTITATIVE**

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

L'étude choisie donnant plusieurs couples durée/concentration, le modèle statistique employé est le modèle « probit standard ». 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  $\tau$  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  $C_i$
- $\tau_i$  : 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 ( $m$ ,  $\mu$  et  $\sigma$ ) 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 :

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

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

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

L'utilisation du logiciel de statistiques (MCSim<sup>®</sup>) 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 l'étude de Schlagbauer et Henschler (1967), est la suivante :

$$Y = 3,15 \ln(\text{concentration}) + 2,45 \ln(\text{temps}) - 24,48$$

$$n = 1,28$$

$$\text{IC95 [1,15 - 1,50]}$$

$Y$  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

Il existe une étude expérimentale chez des volontaires sains: Rupp H. et Henschler D. (1967). Les résultats sont repris ci-dessous:

| Concentration (ppm) | Temps (min) | Effets   |
|---------------------|-------------|--|
| 0,1                 | > 30        | Irritation oculaire                                      |
| 0,2                 | > 60        | Irritations oculaire, des voies respiratoires et nasale. |
| 0,5                 | 5           | Exposition inconfortable                                 |

### 6.2.2 SYNTHÈSE DES EFFETS NON LETAUX CHEZ L'ANIMAL

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.) et ayant une évaluation de Klimisch de 1 ou 2.

## **7. REVUE DES RESULTATS**

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

Les études de létalité chez l'animal, de cotation 1 ou 2, sont disponibles uniquement chez la souris.

Les données disponibles chez l'homme et l'animal permettent de constater que les effets toxiques de cette substance sont semblables. Le brome possède une toxicité locale: il est un puissant irritant respiratoire des voies respiratoires et peut causer des œdèmes pulmonaires. Les cinétiques de pénétration par voie pulmonaire ne sont probablement pas très différentes puisque le brome réagit très rapidement au niveau du site d'exposition.

L'ensemble de ces éléments permet donc l'extrapolation des données animales à l'homme. De plus, le brome ayant une toxicité locale, il n'est pas retenu de facteur de sécurité inter-espèces.

### **7.2 SEUILS D'EFFETS LETAUX CHEZ L'HOMME**

Les annexes 3 et 4 donnent les CL<sub>01</sub>, CL<sub>05</sub> et CL<sub>50</sub> pour la souris ainsi que leurs intervalles de confiance et pour des durées d'exposition de 1, 10, 20, 30 et 60 minutes. Les valeurs obtenues pour les CL<sub>01</sub> et CL<sub>05</sub> sont les suivantes :

| <b>CL<sub>01</sub> (ppm)</b> |      | <b>CL<sub>05</sub> (ppm)</b> |      |
|------------------------------|------|------------------------------|------|
| <b>Temps (min)</b>           |      | <b>Temps (min)</b>           |      |
| 1                            | 1146 | 1                            | 1425 |
| 10                           | 190  | 10                           | 236  |
| 20                           | 111  | 20                           | 138  |
| 30                           | 81   | 30                           | 100  |
| 60                           | 47   | 60                           | 58   |
| 120                          | 27   | 120                          | 34   |
| 240                          | 16   | 240                          | 20   |
| 480                          | 9    | 480                          | 12   |

Compte tenu des connaissances (une seule étude disponible sur la souris), les experts toxicologues ont convenu de retenir ces valeurs pour la fixation des seuils des effets létaux en cas d'émission accidentelle de brome :

| TEMPS (min) | S.E.L. <sub>05</sub> |      |
|-------------|----------------------|------|
|             | mg/m <sup>3</sup>    | ppm  |
| 1           | 9405                 | 1425 |
| 10          | 1558                 | 236  |
| 20          | 911                  | 138  |
| 30          | 660                  | 100  |
| 60          | 383                  | 58   |
| 120         | 224                  | 34   |
| 240         | 132                  | 20   |
| 480         | 79                   | 12   |

| TEMPS (min) | S.E.L. <sub>01</sub> |      |
|-------------|----------------------|------|
|             | mg/m <sup>3</sup>    | ppm  |
| 1           | 7564                 | 1146 |
| 10          | 1254                 | 190  |
| 20          | 733                  | 111  |
| 30          | 535                  | 81   |
| 60          | 310                  | 47   |
| 120         | 178                  | 27   |
| 240         | 106                  | 16   |
| 480         | 59                   | 9    |

$$Y = 3,15 \ln(\text{concentration}) + 2,45 \ln(\text{temps}) - 24,48$$

$$n = 1,28 \quad \text{IC95 [1,15 - 1,50]}$$

### 7.3 SEUILS DES EFFETS IRREVERSIBLES

La détermination des seuils d'effets irréversibles (S.E.I.) n'a pas été possible à la vue des études disponibles (l'incertitude liée aux mesures pour l'étude de Rupp et Henschler (1967) ne permet pas de considérer cette étude comme valable).

Le groupe d'experts toxicologues propose d'utiliser la méthodologie développée dans le cadre du projet de recherche européen ACUTEX pour extrapoler des seuils d'effets irréversibles à partir du tiers de la CL1%. Le brome ayant une action toxique locale, un facteur additionnel de 3 (variation intra espèce) est appliqué.

| TEMPS (min) | S.E.I.            |     |
|-------------|-------------------|-----|
|             | mg/m <sup>3</sup> | ppm |
| 1           | 840               | 127 |
| 10          | 139               | 21  |
| 20          | 81                | 12  |
| 30          | 59                | 9   |
| 60          | 34                | 5   |
| 120         | 20                | 3   |
| 240         | 12                | 2   |
| 480         | 7                 | 1   |

#### 7.4 SEUILS DES EFFETS REVERSIBLES

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

#### 7.5 SEUIL DE PERCEPTION

Le seuil olfactif proposé se base sur l'étude d'Arthur D. Little (1967) et est de 0,047 ppm (0,31 mg/m<sup>3</sup>).

## 8. CONCLUSION

### ◆ Seuils d'effets létaux

| TEMPS (min) | SEL <sub>05</sub> |      |
|-------------|-------------------|------|
|             | mg/m <sup>3</sup> | ppm  |
| 1           | 9405              | 1425 |
| 10          | 1558              | 236  |
| 20          | 911               | 138  |
| 30          | 660               | 100  |
| 60          | 383               | 58   |
| 120         | 224               | 34   |
| 240         | 132               | 20   |
| 480         | 79                | 12   |

| TEMPS (min) | SEL <sub>01</sub> |      |
|-------------|-------------------|------|
|             | mg/m <sup>3</sup> | ppm  |
| 1           | 7564              | 1146 |
| 10          | 1254              | 190  |
| 20          | 733               | 111  |
| 30          | 535               | 81   |
| 60          | 310               | 47   |
| 120         | 178               | 27   |
| 240         | 106               | 16   |
| 480         | 59                | 9    |

$$Y = 3,15 \ln(\text{concentration}) + 2,45 \ln(\text{temps}) - 24,48$$

$$n = 1,28$$

$$\text{IC95} [1,15 - 1,50]$$

◆ **Seuils d'effets irréversibles**

| TEMPS (min) | SEI               |     |
|-------------|-------------------|-----|
|             | mg/m <sup>3</sup> | ppm |
| 1           | 840               | 127 |
| 10          | 139               | 21  |
| 20          | 81                | 12  |
| 30          | 59                | 9   |
| 60          | 34                | 5   |
| 120         | 20                | 3   |
| 240         | 12                | 2   |
| 480         | 7                 | 1   |

◆ **Seuils d'effets réversibles**

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

◆ **Seuil de perception**

Le seuil olfactif proposé est de 0,047 ppm (0,31 mg/m<sup>3</sup>).

## **9. REFERENCES**

Amoore J.E. et Hautala E., 1983. Odor as an aid to chemical safety: odor thresholds compared with threshold limit values and volatilities for 214 industrial chemicals in air and water dilution. *Journal of applied toxicology*, vol 3, 6: 272-290.

Arthu D. Little Inc, 1965. Research on chemical Odor. PART I. Odor thresholds for 53 commercial chemicals. Washington DC Manufacturing Chemists Association, p 1-26.

Billings C.E. et Jonas L.C., 1981. Odor threshold in air as compared to threshold limit values. *Amer. Indust. Hyg. Assoc. J.*, 42, 6: 479-480.

Bitron M.D. et Aharonson E.F., 1978. Delayed mortality of mice following inhalation of acute doses of CH<sub>2</sub>O, SO<sub>2</sub>, Cl<sub>2</sub> and Br<sub>2</sub>. *American Industrial Hygiene Association Journal*, 39, 2: 129-138.

Carel R.S., Belmaker I., Potashnik G., Levine M. et Blau R., 1992. Delayed health sequelae of accidental exposure to bromine gas. *J. Toxicol. Environ. Health*, 36: 273-277.

Centers for Disease Control and Prevention (CDC), National Institute for Occupational Safety and Health (NIOSH). Documentation for Immediately Dangerous to Life or Health Concentrations (IDLH): NIOSH Chemical Listing and Documentation of Revised IDLH Values, 1994. Disponible sur : <http://www.cdc.gov/niosh/idlh/intridl4.html>

Champeix J., Catilina P., Andraud G., Penel P. et Lagarde N., 1970. Etude clinique et expérimentale de l'intoxication par vapeur de brome. *Le poumon et le cœur* 26, n°8: 895-903.

DOE (US Department of Energy), Office of Health, Safety and Security, 2005. Revision 21 of AEGLs, ERPGs and TEELs for Chemicals of Concern. Disponible sur : [http://www.hss.energy.gov/HealthSafety/WSHP/chem\\_safety/teel.html](http://www.hss.energy.gov/HealthSafety/WSHP/chem_safety/teel.html)

Flury F. et Zernick F., 1931. *Schadliche gase dampfe, nebel, rauch- und staubarten*. Verlag von Julius Springer, Berlin Germany, p 538.

Hill L., 1915. Gas poisoning. *Br. Med. J.*, p 801.

Inagaki N., Ishikawa M., Takeda M., Abe M., Imai K., Kadoyama T., Kurokawa J., Soga Y., Nakagawa T., Suzuki T., 2005. Case with bromine exposure leading to respiratory insufficiency. *Chudoku Kenkyu (the Japanese journal of toxicology)*, 18, 2:141-7.

Institut national de l'environnement industriel et des risques (INERIS). Méthodologie de détermination des valeurs seuils de toxicité aiguë françaises en cas d'émission accidentelle de substances chimiques dans l'atmosphère. Verneuil-en Halatte : INERIS, 2007 ; 25p

Institut National de Recherche et de Sécurité (INRS), 2006. Fiche toxicologique, Brome, France.

Ivanov N.G., Klyachkina A.M., Germanova A.L., 1976. Experimental data on the hygienic standardization of the bromine and hydrogen bromide content in the air of the production area. *Gig Tr Prof Zabol.*, Mar(3):36-9.

Kim I.H. et Seo S.H., 1999. Occupational chemical burns caused by bromine. *Contact Dermatitis*, 41: 43.

Klimisch H.J., Andreae M., et Tillmann U., 1997. A systematic approach for evaluating the quality of experimental toxicological and ecotoxicological data. *Regulatory Toxicology and Pharmacology* 25, 1-5.

Kraut A. et Lilis R., 1988. Chemical pneumonitis due to exposure to bromine compounds. *Chest*, 94,1: 208-210.

Kusewitt D.F., Stavert D.M., Ripple G., Mundie T., Lehnert B.E., 1989. Relative acute toxicities in the respiratory tract of inhaled hydrogen fluoride, hydrogen bromide and hydrogen chloride. *Toxicologist* 9: 36.

Lehmann K.B., 1887. *Arch. Hyg.* 7: 335 (Cité dans Flury et Zernick, 1931)

Lossos I.S., Abolnik I. et Breuer R., 1990. Pneumomediastinum: a complication of exposure to bromine. *BR. J. Ind. Med.*, 47: 784.

Matt L., 1889. Experimental contributions to the theory of the effects of poisonous gases on human beings. Inaugural Dissertation for Achieving a Degree in Medicine, Surgery and Obstetrics, Hygiene Institute, Wurzburg University, Wurzburg Germany, Julius Waldkirch Publishing, Ludwigshafen and Rhine, 8 pages.

Merck Index, 2006. An encyclopedia of chemicals, drugs and biologicals, 14<sup>ème</sup> ed. Merck & Co., Inc, USA.

Michael J. Burns M.D., Christopher H. et Linden M.D., 1997. Another hot tub hazard. Toxicity secondary to bromine and hydrobromic acid exposure. *Chest*, 111, 3: 816-819.

Ministère de l'aménagement du territoire et de l'environnement, 1998. Courbes de toxicité aiguë par inhalation. Direction de la prévention des pollutions et des risques, Service de l'Environnement Industriel, France.

Morabia, A., Sellegger C., Landry J.C., Conne P., Urban P. et Fabre J., 1988. Accidental bromine exposure in an urban population: An acute epidemiological assessment. *Intl. J. Epidem.* 17: 148-152.

Potashnik G., Carel R., Belmaker I. et Levine M., 1992. Spermatogenesis and reproductive performance following human accidental exposure to bromine vapor. *Reproductive toxicology*, 6, 2: 171-174

Rupp H. et Henschler D., 1967. Wirkungen geringer Chlor- und Bromkonzentrationen auf den Menschen. *Int. Archiv für Gewebepathologie und Gewerbehygiene* 23: 79-90.

Ruth J.H., 1986. Odor thresholds and irritation levels of several chemical substances: a review. *Am. Ind. Hyg. Assoc. J.*, 47: 142-151.

Sagi A., Baruchin A.M., Ben-Yakar Y., Kon M., Eyal A. et Mahler D., 1985. Burns caused by bromine and some of its compounds. *Burns*, 11: 343-350.

Sax's dangerous properties of industrial materials, 2000. 10<sup>ème</sup> ed. New York, John Wiley & Sons, inc, p 555.

Schlagbauer M. et Henschler D., 1967. Toxizität von Chlor und Brom bei einmaliger und wiederholter Inhalation. *Int. Archiv für Gewebepathologie und Gewerbehygiene* 23: 91-98.

Singer A., Sagi A., Ben Meir P. et Rosenberg L., 1992. Chemical burns: our 10-year experience. *Burns*, 18, 3: 250-252.

US Environmental Protection Agency (US-EPA), 2006. Bromine - Interim acute exposure guidelines levels (AEGL). Disponible sur : <http://www.epa.gov/oppt/aeql/pubs/chemlist.htm>

Woolf A. et Shannon M., 1999. Reactive airways dysfunction and systemic complaints after mass exposure to bromine. *Environmental Health Perspectives*, 107, 6: 507-509.

## **10. LISTE DES ANNEXES**

| <b>Repère</b> | <b>Désignation</b>   | <b>Nombre de pages</b> |
|---------------|--|------------------------|
| Annexe 1      | Tableau des effets létaux déterminés pour le brome chez la souris (Bitron et Aharonson, 1978)      | 1                      |
| Annexe 2      | Sortie du logiciel standard-probit (Bitron et Aharonson, 1978)                                     | 5                      |
| Annexe 3      | Tableau des effets létaux déterminés pour le brome chez la souris (Schlagbauer et Henschler, 1967) | 1                      |
| Annexe 4      | Sortie du logiciel standard-probit (Schlagbauer et Henschler, 1967)                                | 5                      |
| Annexe 5      | Critères pour la cotation de Klimisch (1997)   | 1                      |



## Annexe 1

### Tableau des effets létaux déterminés pour le brome chez la souris (Bitron et Aharonson, 1978)

Seuils des effets létaux déterminés pour le brome chez la souris (Bitron et Aharonson, 1978).

Le tableau suivant présente pour chaque durée d'exposition, la valeur du mode, de la moyenne ainsi que des bornes de l'intervalle de confiance.

| <b>Temps</b> | <b>CL1%</b>   | <b>CL5%</b>   | <b>CL50%</b>  |
|--------------|---------------|---------------|---------------|
|              | <b>mode</b>   | <b>mode</b>   | <b>mode</b>   |
|              | <b>[IC95]</b> | <b>[IC95]</b> | <b>[IC95]</b> |
| <b>1</b>     | 656           | 867           | 1695          |
|              | [488-775]     | [685-997]     | [1470-1930]   |
| <b>10</b>    | 262           | 346           | 676           |
|              | [201-299]     | [285-383]     | [635-718]     |
| <b>20</b>    | 198           | 262           | 513           |
|              | [153-226]     | [218-289]     | [488-537]     |
| <b>30</b>    | 169           | 223           | 436           |
|              | [131-192]     | [186-245]     | [417-456]     |
| <b>60</b>    | 128           | 169           | 331           |
|              | [99-146]      | [141-186]     | [315-348]     |
| <b>120</b>   | 97            | 128           | 251           |
|              | [74-111]      | [106-142]     | [235-268]     |
| <b>240</b>   | 74            | 97            | 190           |
|              | [56-85]       | [80-109]      | [175-208]     |
| <b>480</b>   | 56            | 74            | 144           |
|              | [43-65]       | [60-84]       | [130-161]     |

$$Y = 2,45 \ln(\text{concentration}) + 0,98 \ln(\text{temps}) - 18,22$$

$$n = 2,50$$

$$\text{IC95 [2,30 - 2,77]}$$

## Annexe 2

### Sortie du logiciel standard-probit (Bitron et Aharonson, 1978)

#### 1/ The data

Substance : Brome

Species : souris

Study reference : Bitron et Aharonson

Number of groups : 8

| Concentration | Time | N_obs | N_incid |
|---------------|------|-------|---------|
| 240           | 24   | 70    | 5       |
| 240           | 65   | 84    | 23      |
| 240           | 120  | 98    | 49      |
| 240           | 215  | 56    | 28      |
| 750           | 5    | 28    | 0       |
| 750           | 7    | 84    | 38      |
| 750           | 13   | 126   | 94      |
| 750           | 24   | 42    | 40      |

#### 2/ Model parameter estimates and their confidence intervals

##### Model parameter estimates

|       | Estimate* | 95% Confidence Interval |
|-------|-----------|-------------------------|
| n     | 2.505     | [2.304,2.77]            |
| mu    | 7.435     | [7.29,7.57]             |
| sigma | 0.408     | [0.354,0.516]           |

\* The estimate is obtained from maximum posterior vector.

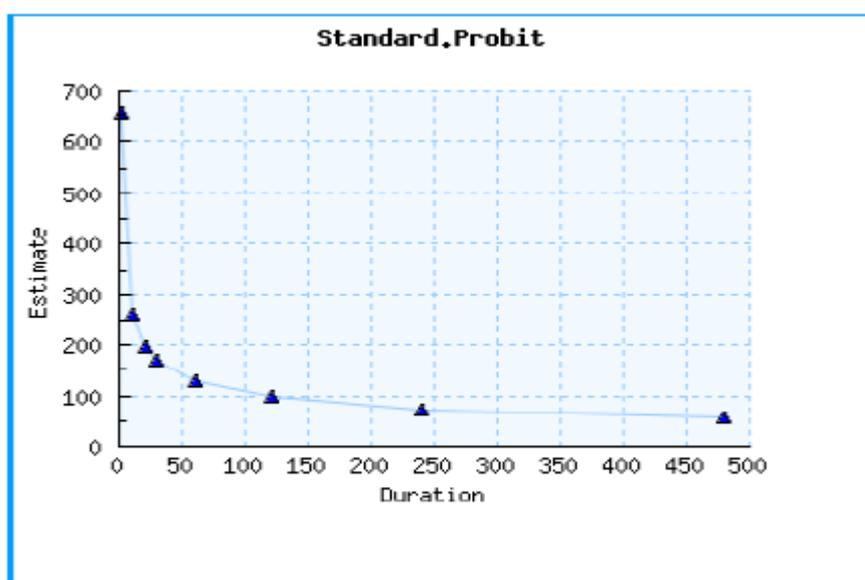
Effective toxic dose is approximately :

$$2.451 \ln( C ) + 0.978 \ln( Time ) - 18.223$$

### 3/ Reference concentrations and their 95% confidence intervals

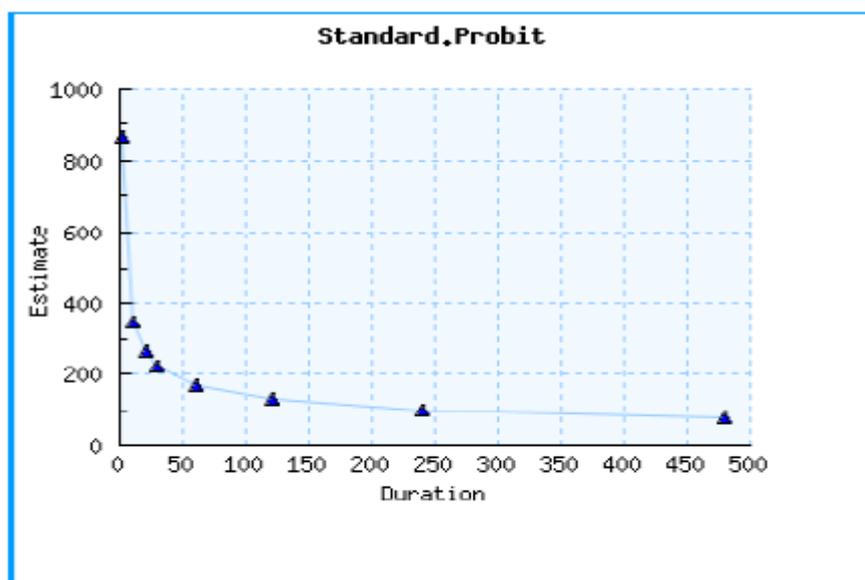
Reference concentrations LC1% and their 95% confidence intervals

|     | estimate | 95% Confidence Interval |
|-----|----------|-------------------------|
| 1   | 655.807  | [488,775]               |
| 10  | 261.589  | [201,299]               |
| 20  | 198.364  | [153,226]               |
| 30  | 168.723  | [131,192]               |
| 60  | 127.943  | [99.1,146]              |
| 120 | 97.019   | [74.9,111]              |
| 240 | 73.57    | [56.4,84.7]             |
| 480 | 55.788   | [42.5,64.9]             |



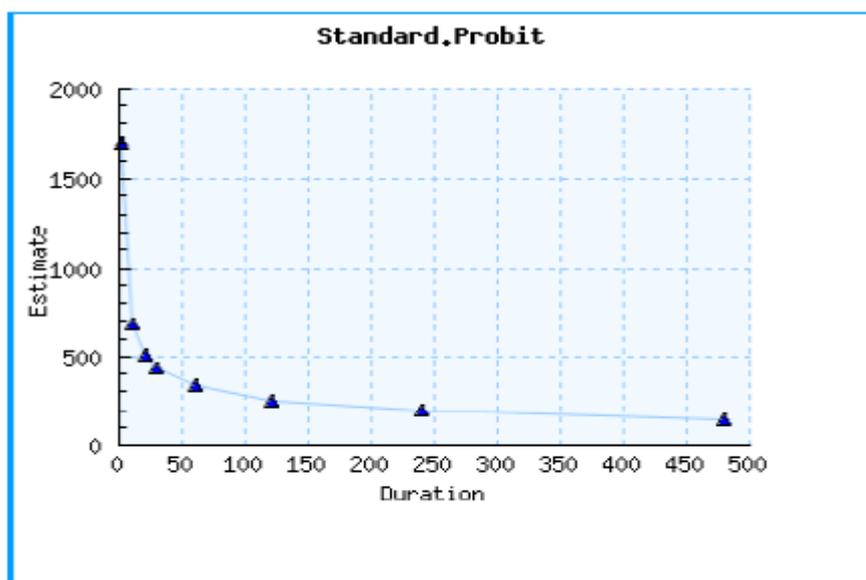
**Reference concentrations LC5% and their 95% confidence intervals**

|     | estimate | 95% Confidence Interval |
|-----|----------|-------------------------|
| 1   | 866.992  | [685,997]               |
| 10  | 345.827  | [285,383]               |
| 20  | 262.241  | [218,289]               |
| 30  | 223.056  | [186,245]               |
| 60  | 169.144  | [141,186]               |
| 120 | 128.262  | [106,142]               |
| 240 | 97.261   | [80,109]                |
| 480 | 73.753   | [59.9,83.8]             |

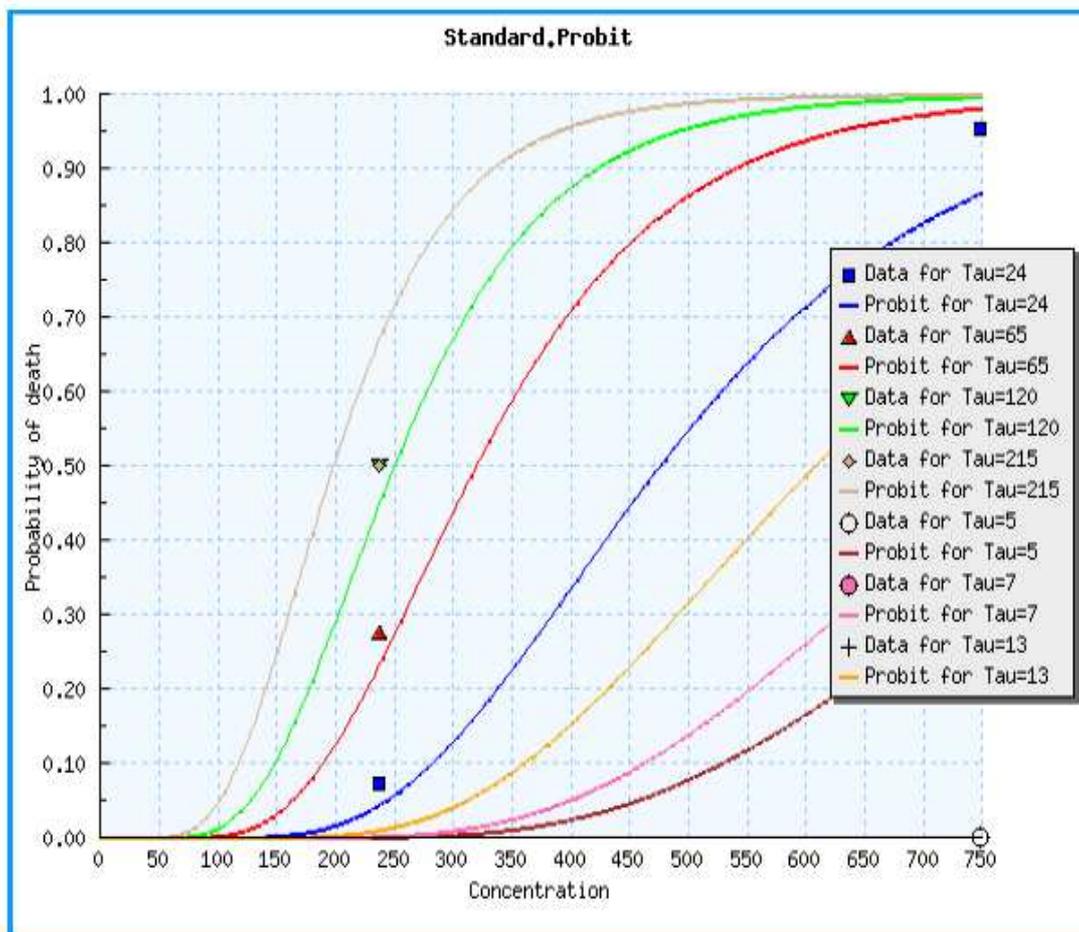


**Reference concentrations LC50% and their 95% confidence intervals**

|     | estimate | 95% Confidence Interval |
|-----|----------|-------------------------|
| 1   | 1694.99  | [1470,1930]             |
| 10  | 676.099  | [635,718]               |
| 20  | 512.687  | [488,537]               |
| 30  | 436.078  | [417,456]               |
| 60  | 330.679  | [315,348]               |
| 120 | 250.754  | [235,268]               |
| 240 | 190.148  | [175,208]               |
| 480 | 144.189  | [130,161]               |



#### 4. Probability of an adverse response of all the simulation



### Annexe 3

#### Tableau des effets létaux déterminés pour le brome chez la souris (Schlagbauer et Henschler, 1967)

Seuils des effets létaux déterminés pour le brome chez la souris (Schlagbauer et Henschler, 1967).

Le tableau suivant présente pour chaque durée d'exposition, la valeur du mode, de la moyenne ainsi que des bornes de l'intervalle de confiance.

| <b>Temps</b> | <b>CL1%</b>   | <b>CL5%</b>   | <b>CL50%</b>  |
|--------------|---------------|---------------|---------------|
|              | <b>mode</b>   | <b>mode</b>   | <b>mode</b>   |
|              | <b>[IC95]</b> | <b>[IC95]</b> | <b>[IC95]</b> |
| <b>1</b>     | 1146          | 1425          | 2404          |
|              | [519-1680]    | [705-2040]    | [1420-3470]   |
| <b>10</b>    | 190           | 236           | 399           |
|              | [103-242]     | [144-293]     | [303-480]     |
| <b>20</b>    | 111           | 138           | 232           |
|              | [62-137]      | [89-164]      | [188-266]     |
| <b>30</b>    | 81            | 100           | 169           |
|              | [47-98]       | [66-118]      | [142-189]     |
| <b>60</b>    | 47            | 58            | 98            |
|              | [28-56]       | [40-67]       | [86-108]      |
| <b>120</b>   | 27            | 34            | 57            |
|              | [17-33]       | [23-39]       | [50-64]       |
| <b>240</b>   | 16            | 20            | 33            |
|              | [10-19]       | [14-23]       | [28-39]       |
| <b>480</b>   | 9             | 12            | 19            |
|              | [6-11]        | [8-14]        | [16-24]       |

$$Y = 3,15 \ln(\text{concentration}) + 2,45 \ln(\text{temps}) - 24,48$$

$$n = 1,28 \quad \text{IC95 [1,15 - 1,50]}$$

**Annexe 4**  
**Sortie du logiciel standard-probit**  
**(Schlagbauer et Henschler, 1967)**

## 1/ The data

Substance : Brome

Species : souris

Study reference : Schlagbauer et Henschler

Number of groups : 12

| Concentration | Time | N_obs | N_incid |
|---------------|------|-------|---------|
| 111           | 30   | 10    | 0       |
| 140           | 30   | 10    | 3       |
| 200           | 30   | 10    | 6       |
| 236           | 30   | 10    | 9       |
| 252           | 30   | 10    | 10      |
| 268           | 30   | 10    | 9       |
| 290           | 30   | 10    | 10      |
| 315           | 30   | 10    | 10      |
| 40            | 360  | 10    | 8       |
| 40            | 180  | 10    | 3       |
| 22            | 360  | 10    | 7       |
| 22            | 180  | 10    | 0       |

## 2/ Model parameter estimates and their confidence intervals

### Model parameter estimates

|       | Estimate* | 95% Confidence Interval |
|-------|-----------|-------------------------|
| n     | 1.281     | [1.153,1.502]           |
| mu    | 7.785     | [7.26,8.15]             |
| sigma | 0.318     | [0.255,0.506]           |

\* The estimate is obtained from maximum posterior vector.

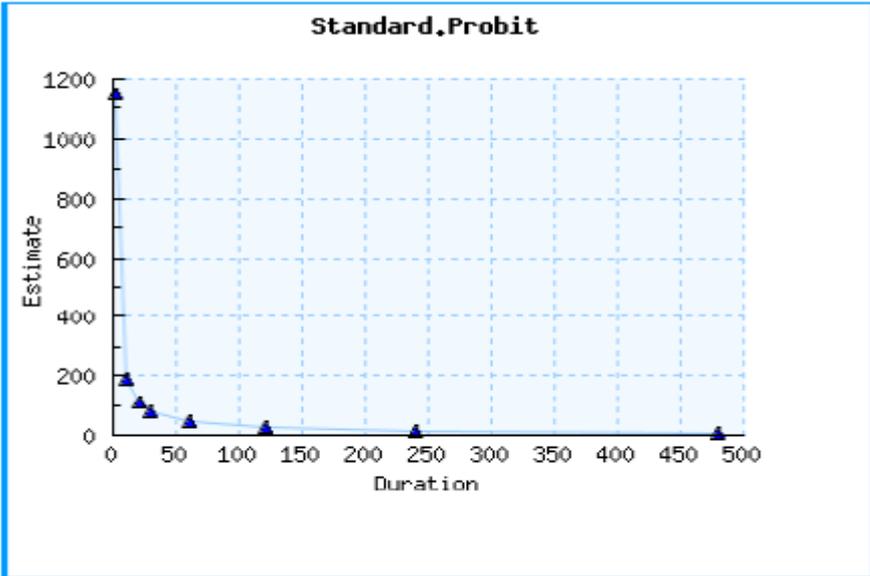
Effective toxic dose is approximately :

$$3.145 \ln( C ) + 2.454 \ln( \text{Time} ) - 24.481$$

### 3/ Reference concentrations and their 95% confidence intervals

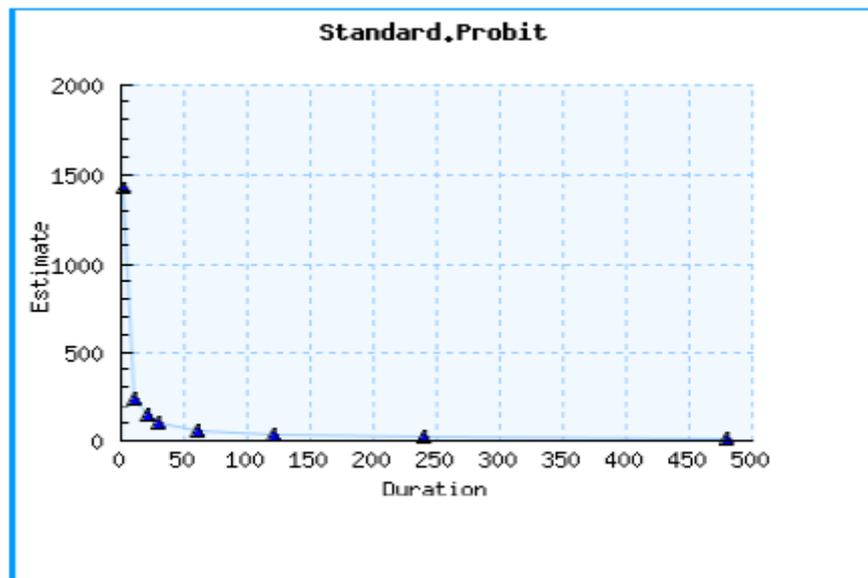
Reference concentrations LC1% and their 95% confidence intervals

|     | estimate | 95% Confidence Interval |
|-----|----------|-------------------------|
| 1   | 1145.98  | [519,1680]              |
| 10  | 189.976  | [103,242]               |
| 20  | 110.599  | [62.3,137]              |
| 30  | 80.597   | [46.8,97.8]             |
| 60  | 46.921   | [28.1,56.2]             |
| 120 | 27.316   | [16.5,32.6]             |
| 240 | 15.903   | [9.55,19.1]             |
| 480 | 9.258    | [5.57,11.4]             |



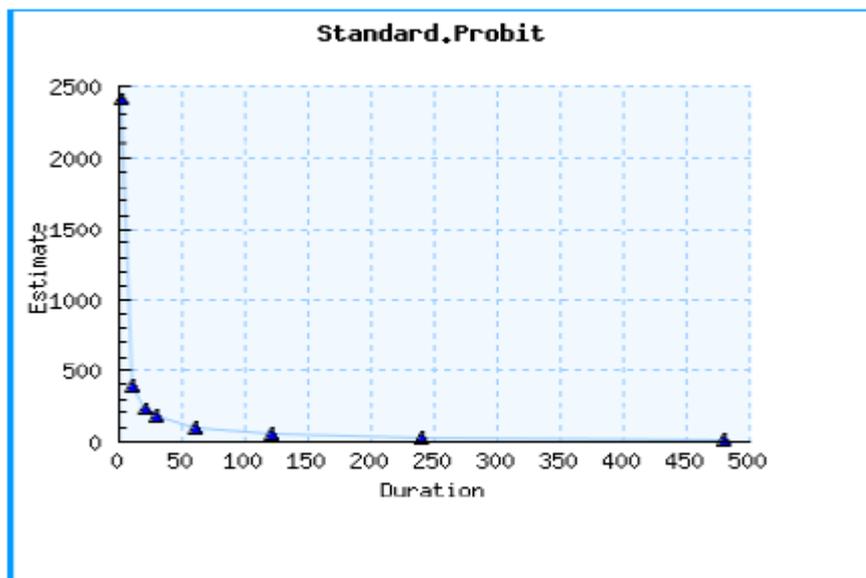
**Reference concentrations LC5% and their 95% confidence intervals**

|     | estimate | 95% Confidence Interval |
|-----|----------|-------------------------|
| 1   | 1424.85  | [705,2040]              |
| 10  | 236.206  | [144,293]               |
| 20  | 137.513  | [88.7,164]              |
| 30  | 100.21   | [65.8,118]              |
| 60  | 58.34    | [39.4,67]               |
| 120 | 33.964   | [23.1,39]               |
| 240 | 19.773   | [13.5,23.1]             |
| 480 | 11.511   | [7.7,13.9]              |

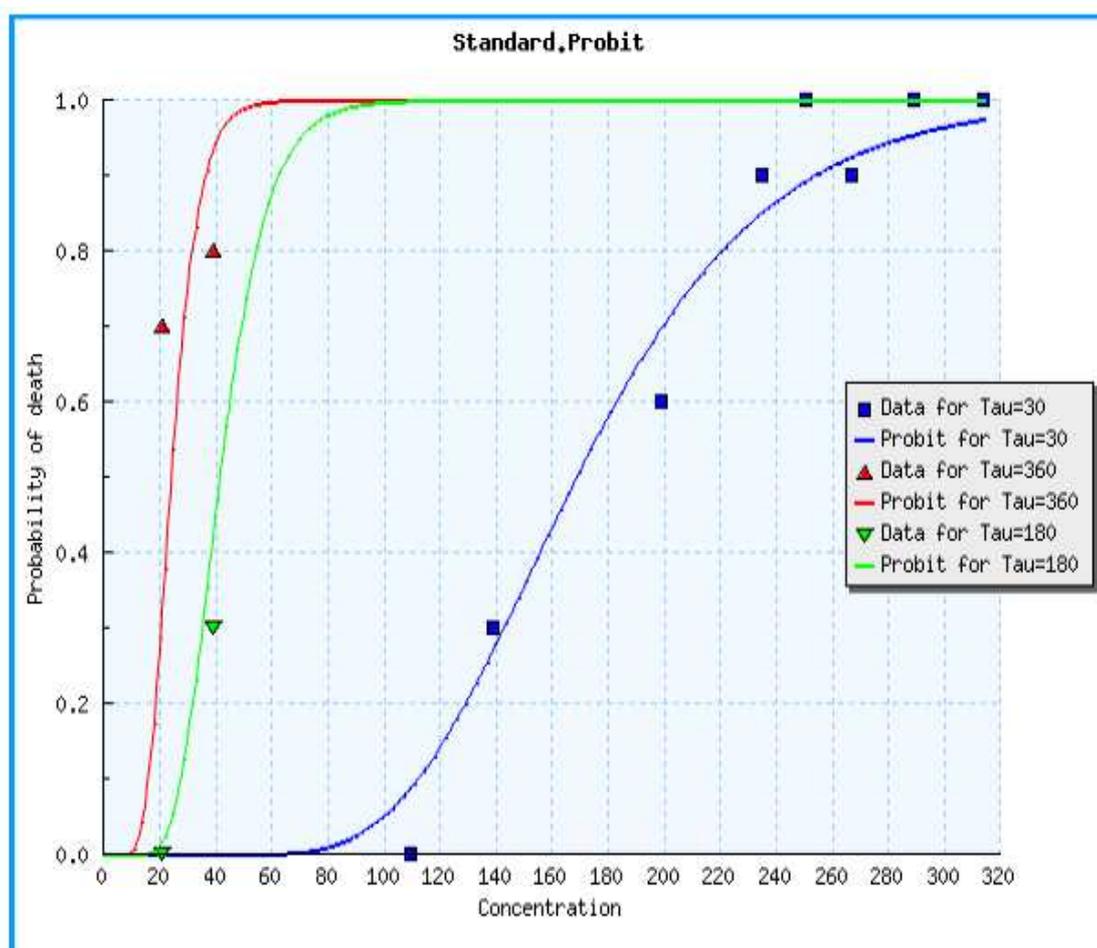


**Reference concentrations LC50% and their 95% confidence intervals**

|     | estimate | 95% Confidence Interval |
|-----|----------|-------------------------|
| 1   | 2403.98  | [1420,3470]             |
| 10  | 398.523  | [303,480]               |
| 20  | 232.01   | [188,266]               |
| 30  | 169.072  | [142,189]               |
| 60  | 98.429   | [85.6,108]              |
| 120 | 57.303   | [50.1,63.5]             |
| 240 | 33.36    | [28.4,38.9]             |
| 480 | 19.422   | [15.7,24.3]             |



#### 4. Probability of an adverse response of all the simulation



**Annexe 5**  
**Critères pour la cotation de Klimisch (1997)**

| <b>Cotation</b> | <b>Catégorie de validité</b>   |
|-----------------|--|
| <b>1</b>        | <b>Valide sans restriction</b>   |
| - 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. |
| <b>2</b>        | <b>Valide avec restriction</b>   |
| - 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   |
| <b>3</b>        | <b>Non valide</b>  |
| - 3a            | - Document insuffisant pour l'évaluation   |
| - 3b            | - Déficiences méthodologiques significatives   |
| - 3c            | - Protocole inconcevable   |
| <b>4</b>        | <b>Non évaluable</b>   |
| - 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   |