



Seuils de Toxicité Aiguë CHLORE (Cl₂)

Rapport [final](#)

Ministère de l'Écologie et du Développement Durable

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

Sylvie TISSOT - Annick PICHARD

*Direction des Risques chroniques (DRC)
Unité d'Expertise Toxicologique des Substances chimiques (ETSC)*

Janvier 2000

Seuils de Toxicité Aiguë

CHLORE (Cl₂)

Rapport Final

Ministère de l'Écologie et du Développement Durable

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

janvier 2000

Sylvie TISSOT - Annick PICHARD

Direction des Risques Chroniques

*Unité d'Expertise Toxicologique des
Substances Chimiques (ETSC)*

Personnes ayant participé à l'étude

Sylvie TISSOT - Frédéric BOIS - Annick PICHARD - Amel SAHLI

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

RESUME

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

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

Dans ce contexte, le ministère de l'Écologie et du Développement Durable (DPPR) et le ministère de la Santé, de la Famille et des Personnes Handicapées (DGS) ont demandé à l'INERIS de leur proposer des “**seuils des effets létaux**” (S.E.L.) et des “**seuils des effets irréversibles**” (S.E.I.) pour le chlore.

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

◆ Seuils d'effets létaux

TEMPS (min)	CONCENTRATION CL _{1%}	
	mg/m ³	ppm
1	2 639	910
10	812	280
20	580	200
30	464	160
60	319	110

◆ Seuils d'effets irréversibles

TEMPS (min)	CONCENTRATION	
	mg/m ³	ppm
1	319	110
10	119	41
20	87	30
30	72,5	25
60	55	19

Graphe récapitulatif des seuils de toxicité

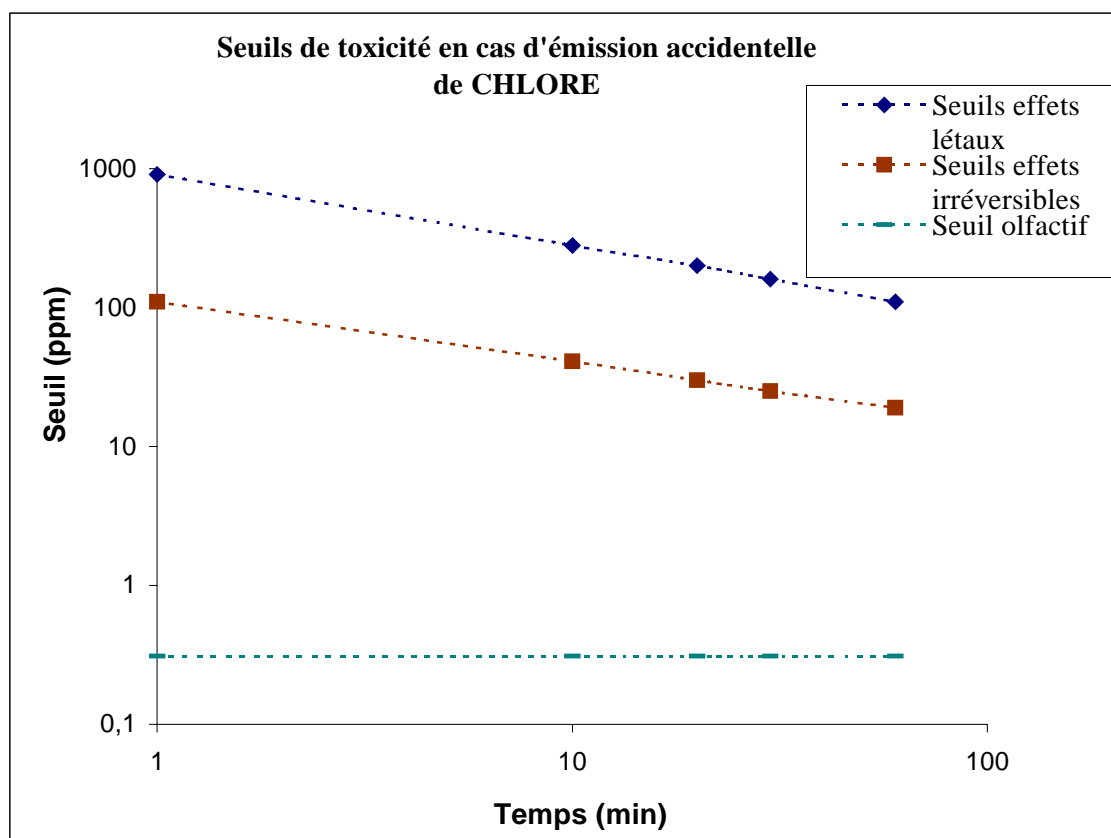


TABLE DES MATIERES

1. INTRODUCTION	6
2. VALEURS OFFICIELLES EXISTANTES	7
3. DONNÉES DE TOXICITÉ CHEZ L'HOMME	9
3.1 Données épidémiocliniques	9
3.2 Données expérimentales chez volontaires sains	11
4. DONNÉES DE TOXICITE CHEZ L'ANIMAL	13
4.1 Description des études expérimentales	13
4.1.1 Etude des effets létaux	13
4.1.1.1 Chez les Rongeurs : Rat et Souris	13
4.1.1.2 Chez le Lapin	15
4.1.1.3 Chez le Chien	16
4.1.1.4 Chez les Primates non humains	16
4.1.2 Etude des effets non létaux	16
4.1.2.1 Chez les Rongeurs : Rat et Souris	16
4.1.2.2 Chez le Lapin	19
4.1.2.3 Chez le Chien	19
4.1.2.4 Chez les Primates non humains	19
4.2 Analyse des données de mortalité	20
4.2.1 Etudes qualitatives	20
4.2.2 Analyse quantitative	20
4.3 Analyse des effets non létaux	21
5. REVUE DES RESULTATS	23
5.1 Extrapolation des données expérimentales de l'animal à l'homme	23
5.2 Seuils d'effets létaux chez l'homme	23
5.3 Seuils des effets réversibles / irréversibles	23
6. CONCLUSION	25
7. REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES	26
8. ANNEXES	29

1. INTRODUCTION

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

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

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

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

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

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

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

Dans ce contexte, le ministère de l'Écologie et du Développement Durable (DPPR) et le ministère de la Santé, de la Famille et des Personnes Handicapées (DGS) ont demandé à l'INERIS de leur proposer des “ **seuils des effets létaux** ” (S.E.L.) et des “ **seuils des effets irréversibles** ” (S.E.I.) pour le chlore.

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

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

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

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

- 1 mg/m³ = 0,345 ppm
- 1 ppm = 2,9 mg/m³

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

2. VALEURS OFFICIELLES EXISTANTES

En **France**, l'émission accidentelle de chlore 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	$Pr = 0,5 \text{ Ln}C^{2,75.t} - 6,5$ (*)				
S.E.L. (ppm)	117	91	79	61	48
Effets irréversibles	Valeurs tirées de l'étude Rhône-Poulenc / SEI				
S.E.I. (ppm)	45	35	30	23	18
Odeur	Valeur tirée de la fiche INRS				
	0,31 ppm				

(*) modèle AKZO validé par le TNO (organisme hollandais) et par le Syndicat des Halogènes

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 chlore, les valeurs d'E.R.P.G (1998) sont :

- E.R.P.G-1 : 1 ppm
- E.R.P.G-2 : 3 ppm
- E.R.P.G-3 : 20 ppm

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

- EEGL (1 heure) : 3 ppm
- EEGL (24 heures) : 0,5 ppm

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

Durée (min)	30	60
A.E.G.L-1 (ppm)	1,4	1,0
A.E.G.L-2 (ppm)	2,8	2,0
A.E.G.L-3 (ppm)	28	20

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

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

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

Rappel : Il existe également une valeur seuil IDLH (1986) 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 chlore, cette valeur est de 30 ppm.

3. DONNEES DE TOXICITE CHEZ L'HOMME

De nombreuses données épidémio-cliniques sont disponibles suite à une exposition au chlore. Historiquement, le chlore a été utilisé comme gaz de combat lors de la Première Guerre Mondiale. [10, 15, 36]. Ces travaux permettent de déterminer des zones concentriques de concentrations décroissantes à partir d'un point donné ; chacune de ces zones correspondant à des niveaux de létalité différents. Les seuils sont en général fonction de la durée d'exposition et de l'activité physique des individus. Les symptômes observés chez les soldats " gazés " sont bien corrélés avec ceux observés chez les animaux d'expérience.

Toutefois, bien que l'action toxique du chlore par inhalation soit indéniable, peu de données sont disponibles sur ses effets en tant qu'irritant pulmonaire. [10]. Ces effets sont le sujet des études plus récentes d'exposition chez volontaires sains.

3.1 DONNEES EPIDEMIOCLINIQUES

Les répercussions sur la santé humaine d'une exposition aiguë au chlore sont liées à son potentiel irritant. Le chlore est reconnu pour être irritant (Directive 67/548/EEC) pour les yeux, la peau et le système respiratoire.

Les deux facteurs essentiels lors d'inhalation de chlore sont la concentration et la durée de l'exposition. L'exposition à des concentrations importantes provoque des effets aigus survenant généralement rapidement. Il existe différentes formes cliniques d'intoxication par inhalation de chlore :

- La **forme suraiguë** : Les deux effets majeurs sont une apnée réflexe (inhibition brutale et totale du système cardiovasculaire) et l'apparition d'un œdème aigu du poumon (OAP). Cette forme s'observe pour de très fortes concentrations.
- La **forme aiguë grave** : dès les premières inspirations, des irritations des yeux, du nez, du pharynx avec sensation de brûlure sont observables, entraînant larmoiement, rhinorrhée, et toux ; voire une hypersialorrhée. L'extension de l'irritation de l'arbre respiratoire aux voies intra-thoraciques et aux alvéoles peut provoquer une sensation de suffocation avec anxiété, sensation de douleur et/ou brûlure rétro-sternale. Des céphalées, vomissements et douleurs abdominales sont également décrits. (Fiche INRS, 1996 ; Dandres, 1978 ; ...).

En fonction de la durée d'exposition et de la concentration, les troubles pulmonaires tendent à s'améliorer. Le développement d'un OAP est possible, le plus souvent de manière retardée après une phase de rémission (6-24 heures). Des complications infectieuses (broncho-pneumonies, abcès pulmonaires) sont également possibles et liées à une fragilisation des voies respiratoires (lésions érosives, ulcératives voire nécrotiques).

- La **forme légère** : il s'agit de la forme rencontrée lors d'exposition à de faibles concentrations (< 15 ppm). L'irritation des muqueuses oculaire, nasale et pharyngée se traduit par un larmoiement, une rhinorrhée et une toux transitoire, sans conséquences cliniques à long terme.

- Le “**Coup de chlore**” : il survient lors d’une exposition importante mais brève à une forte concentration de chlore. Une période de dyspnée (difficultés respiratoires, suffocation), angoisse et dépression de l’état général s’observent transitoirement. L’évolution est en général bénigne, si la prise en charge est adaptée. La complication à redouter est l’OAP.

Après ces phases cliniques, des séquelles respiratoires peuvent être observées telles que des anomalies respiratoires fonctionnelles avec diminution de la capacité vitale et de la capacité de diffusion pulmonaire. D’autres séquelles possibles sont le développement de broncho-pneumopathies chroniques obstructives (BPCO), de la fibrose pulmonaire et de l’asthme.

- **SCROFF et al.**, (1988)

Cette étude porte sur 80 individus hospitalisés suite à une exposition accidentelle au chlore (66 ppm) pendant une durée d’environ une heure. Tous les patients présentent des irritations de la gorge et des yeux, des maux de tête, des douleurs thoraciques, des vertiges et une gêne abdominale. Chez 56 de ces individus, il a été réalisé des bronchoscopies et des biopsies de l’épithélium respiratoire. Pour 28 patients, ces études histologiques ont été réalisées 5, 15 et 25 jours après l’exposition. Les figures histologiques observées sont celles de lésions respiratoires sévères de type inflammatoire. Les lésions maximales sont des figures d’érosion de la muqueuse, observées pour les bronchioles respiratoires pouvant induire une bronchiolite obstructive (séquelles). Ces lésions peuvent évoluer en pneumonie aiguë souvent compliquée par une infection bactérienne.

- **DAS et BLANC** (1993)

Cet article de synthèse résume des données épidémiologiques relatives aux symptômes observés en cas d’exposition aiguë à de fortes concentrations de chlore. L’inhalation de chlore peut causer de la toux, une hémoptysie, des douleurs thoraciques et des difficultés respiratoires.

L’examen physique révèle une tachypnée, une respiration sifflante et des crépitements pulmonaires, associés à une altération des capacités ventilatoires. L’examen radiographique est en faveur d’une congestion vasculaire, et un œdème pulmonaire. Pour la plupart des individus, le retour à un état physiologique normal intervient entre 8 et 30 jours après l’exposition. Ces aspects cliniques sont non spécifiques du chlore et correspondent au tableau lésionnel de tout gaz irritant.

De plus, des études rétrospectives montrent que la mortalité suite à des concentrations le plus souvent élevées de chlore est augmentée pour des individus vulnérables tels que les enfants, les personnes âgées ou des individus présentant une pathologie chronique cardiovasculaire ou pulmonaire. [35]. Ces études semblent montrer que les seuils de mortalité (CL₅₀) seraient identiques pour l’homme et le chien. La CL₅₀ estimée chez l’homme est de **500** ppm pour 30 minutes et de **200** ppm pour des populations vulnérables. Ces seuils sont d’autant plus faibles que les individus exposés présentaient une activité physique intense.

Suite à une exposition aiguë (100 individus, 400 ppm), **Weill et al.**, en 1969 ont effectué une évaluation tardive des fonctions respiratoires chez 12 individus survivants. Pour eux, les observations réalisées trois et sept ans après l’exposition accidentelle, laissent à penser que des séquelles respiratoires à long terme seraient négligeables.

Toutefois, des études plus récentes tendent à montrer que l'exposition au chlore serait responsable d'un syndrome RADS (Reactive Airway Dysfunction Syndrom). Ce syndrome correspond à une manifestation clinique de type asthmatiforme avec une hyperréactivité bronchique non spécifique. Ce syndrome se développe chez des individus préalablement exposés à de fortes concentrations d'un gaz irritant tel que le chlore, le SO₂, ...[3, 23]. Ce syndrome induit la persistance des symptômes d'obstruction respiratoire. Il semble donc que des gaz très irritants (non-immunologiques) à fortes concentrations soient responsables d'une nouvelle forme d'asthme. [3]. Le nombre d'observations de RADS reste limité.

3.2 DONNEES EXPERIMENTALES CHEZ VOLONTAIRES SAINS

Afin d'affiner ces données épidémiologiques, de nombreuses études chez des volontaires sains ont été réalisées. [9, 14, 18, 24, 35]. Ces études ont permis entre autre de déterminer un seuil olfactif et d'inconfort lié à l'irritation des muqueuses oculaires et respiratoires.

En fonction des concentrations d'exposition, le tableau récapitulatif suivant peut être effectué :

Concentration (ppm)	Effets sur l'homme
> 1	Seuil olfactif
3 – 5	Irritation des voies respiratoires supérieures
5 – 8	Irritation des yeux et des voies respiratoires supérieures
15 – 20	Irritation sévère des voies respiratoires supérieures
30	Dyspnée, nausées, vomissements
40 - 60	Œdème pulmonaire
> 50	Coma, mort (fonction de la durée et de la concentration d'exposition)

Tableau récapitulatif des effets du chlore sur l'homme – Eurochlor
 N.B. : Noter que les durées d'exposition ne sont pas précisées.

Si l'on s'intéresse plus particulièrement aux paramètres respiratoires tels que la fréquence, la capacité pulmonaire totale, la résistance des voies respiratoires, on constate que ces paramètres sont altérés (diminution ou augmentation selon le paramètre considéré) lors d'une exposition au chlore par inhalation. Ces modifications peuvent être, en fonction de la concentration d'exposition d'intensité et de durée, plus ou moins marquées. Ces altérations sont significativement imputables au chlore pour des concentrations de 1 ppm et 0,5 ppm et des durées respectives d'exposition de 4 et 8 heures. [24].

Pour l'homme, le seuil d'irritation sensorielle du chlore correspond en général au seuil olfactif soit environ 1 ppm.

De plus, il peut être intéressant d'évaluer des éventuelles modifications de la fonction respiratoire suite à des expositions à des concentrations en chlore inférieures au seuil olfactif. Cette évaluation a fait l'objet d'une étude réalisée par Schins (1997) chez des volontaires sains.

Pendant et après des expositions contrôlées (0- 0,1 – 0,3 et 0,5 ppm de chlore, 6 heures/jour, 3 jours consécutifs), les paramètres fonctionnels respiratoires ont été évalués ainsi que les biomarqueurs de l'inflammation.

Dans les conditions expérimentales mises en place, il n'apparaît pas de modifications statistiquement significatives des paramètres respiratoires (voies aériennes supérieures et poumons) pour des concentrations inférieures à 0,5 ppm. Les paramètres évalués à partir de liquides de lavages des cavités nasales ne permettent pas de mettre en évidence une réponse inflammatoire ou des altérations de l'épithélium nasal. Des expositions répétées à des concentrations en chlore inférieures au seuil olfactif ne semblent pas induire de modifications de la fonction respiratoire chez l'homme. [26].

Enfin, Nodelman et Ultman (1999) ont effectué une comparaison de la distribution du chlore dans les voies aériennes en fonction du type de respiration c'est-à-dire soit nasale, soit buccale. Des volontaires sains ont été exposés à des bolus de chlore présentant des concentrations 0,5 ou 3 ppm Ils en concluent que la teneur totale absorbée est identique pour une respiration nasale ou buccale. 95 % du chlore inhalé est absorbé au niveau des voies aériennes supérieures en zone distale. Pour un même type de respiration, l'augmentation de la concentration (de 0,5 à 3 ppm) n'affecte pas la distribution du chlore dans les voies aériennes suggérant qu'elle s'effectue selon une relation linéaire en fonction de la concentration. [20-21].

4. DONNEES DE TOXICITE CHEZ L'ANIMAL

4.1 DESCRIPTION DES ETUDES EXPERIMENTALES

4.1.1 Etude des effets létaux

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

4.1.1.1 Chez les Rongeurs : Rat et Souris

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

Les principaux résultats recueillis sont reportés ci-après :

- **ZWART et WOUTERSEN (1988)**

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

Des animaux des deux sexes (10/lot) ont été exposés pendant 5, 10, 30 ou 60 minutes à différentes concentrations de chlore (cf. § 8. Annexes). Une étude de la mortalité a été réalisée dans le but de déterminer des valeurs de CL₅₀ en fonction de chaque durée d'exposition. Les premiers signes de mortalité apparaissent au cours de la semaine suivant les expositions et de manière plus marquée chez la souris que chez le rat. Les signes cliniques observés au cours de l'exposition sont de l'agitation, de l'irritation oculaire, de la dyspnée, et de la rhinorrhée. L'ensemble de ces signes cliniques sont plus ou moins persistants en fonction de la durée d'exposition.

Les résultats sont obtenus par calcul probit :

- Rat : $P = -16,67 + 1,33\text{Ln}C - 4,31\text{Ln}T + 1,01\text{Ln}C \times \text{Ln}T$
- Souris : $P = -33,74 + 4,05\text{Ln}C + 2,72\text{Ln}T$

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

	RAT		SOURIS	
TEMPS (min)	CL ₅₀ (mg/m ³ - ppm)		CL ₅₀ (mg/m ³ - ppm)	
5	15 949	5 502		
10	5 642	1 946,5	3 064	1 057
30	2 033	701	1 462	504
60	1 321	456		

- **WHITHERS et LEES (1985)**

Ce document est un article de synthèse relatant les données générées au cours de plusieurs études et évaluant la pertinence de ces études. Seules les études jugées scientifiquement acceptables sont retenues.

- ◆ **SILVER (1942)**

Cette équipe a réalisé plusieurs déterminations de CL₅₀ pour le chlore en faisant varier notamment le nombre d'animaux par lot. Ils obtiennent chez la souris une valeur de CL₅₀ pour 10 minutes d'exposition de **618** ppm.

- ◆ **SCHLAGBAUER (1967)**

Cette étude vise à confirmer des résultats précédemment obtenus. Des souris (10/lot) sont exposées pendant 30 minutes à des concentrations comprises entre 55 et 179 ppm. La mortalité s'observe essentiellement dans les 2-4 jours après l'exposition. Après 4 jours, les animaux survivants récupèrent. La CL₅₀ obtenue est de **127** ppm. Il est intéressant de noter qu'à la concentration de 55 ppm et pour une durée d'exposition de 30 minutes, les animaux montrent une atteinte résiduelle minimale de l'épithélium respiratoire, 10 jours après l'exposition au chlore.

Pour des concentrations plus faibles de 10 et 22 ppm (seconde expérience), mais pour une exposition de 3 heures, la plupart des animaux (8/10 et 10/10) meurent à la fin de la période d'exposition et jusqu'à 4 jours.

- **WEEDON et al., (1940)**

Cette étude porte sur la détermination chez le rat et la souris de durées létales d'exposition ou LT₅₀ (temps théorique pour lequel pour une concentration donnée, le taux de mortalité est de 50 %). Les animaux sont exposés au chlore par inhalation jusqu'à leur mort mais au maximum 16 heures. Les concentrations testées sont 63, 250 et 1 000 ppm.

Les résultats obtenus sont reportés dans le tableau suivant :

	RAT	SOURIS
	LT ₅₀ (min)	LT ₅₀ (min)
63 ppm	> 960	> 960
250 ppm	440	440
1000 ppm	53	28

Pour les fortes concentrations, l'examen macroscopique révèle des lésions correspondant à un tableau de choc. On note une congestion du foie, des reins, des surrénales et de l'encéphale ; des lésions hémorragiques pulmonaires et un arrêt cardiaque en phase systolique.

N.B. : cette étude montre également que les insectes (mouches) sont beaucoup plus sensibles aux effets toxiques du chlore (LT₅₀ inférieurs).

- **BITRON *et al.*, (1978)**

Comme précédemment, cette étude porte sur la détermination de LT_{50} . Des souris albinos mâles sont exposées à 290 ppm de chlore pour des durées de 5 à 30 minutes, et à 170 ppm, de 15 à 160 minutes.

La mortalité est très faible pendant et le jour suivant l'exposition. Un pic de mortalité retardée s'observe à 8 jours, quelles que soient la concentration et la durée d'exposition. Il n'existe pas de relation de doses à effets pour ce phénomène de mortalité retardée. Le nombre de morts est ensuite stationnaire jusqu'à 20 jours (courbe en plateau). Il existe donc un effet seuil.

Les résultats sont présentés en Annexe (§ 8. Tableau 1). Les valeurs de LT_{50} chez la souris sont :

- à 170 ppm : 55 minutes
- à 290 ppm : 11 minutes

- **VERNOT *et al.*, (1977)**

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

Les valeurs de CL_{50} du chlore pour une durée d'exposition de 60 minutes sont les suivantes :

- Rat $CL_{50} = 293$ ppm
- Souris $CL_{50} = 137$ ppm

Néanmoins, il ne fait que relater des valeurs de CL_{50} . Il n'y a aucune description technique des études, ni de retranscription des valeurs ayant permis le calcul de CL_{50} . Cet article est issu d'un rapport technique rassemblant les données que nous n'avons pas pu nous procurer : **Mac EWAN J.D. and VERNOT E.H.**, 1976, Toxic Hazards Research Unit Annual Technical Report. *AMRL Report*, N° AD-A031-860.

4.1.1.2 Chez le Lapin

- **BARROW *et al.*, (1975)**

Cet article détermine des seuils de mortalité chez le lapin. 15 animaux par lot sont exposés pendant 30 minutes à 500 et 1 000 ppm de chlore.

Pour ce schéma expérimental, la létalité est totale ; les premières morts survenant 1 heure après l'exposition jusqu'à 24 heures après (100 % des animaux). La détermination de ces valeurs a essentiellement été réalisée pour exposer des animaux à des concentrations infra-létales et étudier leurs fonctions respiratoires. (cf. § 4.1.2.2)

4.1.1.3 Chez le Chien

- **UNDERHILL** (1920)

Pour la détermination de la CL₅₀ chez le chien, cette équipe a exposé 112 chiens à diverses concentrations de chlore comprises entre 50 et 2 000 ppm, pendant 30 minutes.

Pour le chien, la CL₅₀ 30 minutes est **650** ppm.

- **BARBOUR** (1919)

Cette étude contemporaine à la précédente, évalue entre autre la létalité induite par une exposition au chlore par inhalation chez des chiens. Les animaux sont exposés à des concentrations de (24-30), (180-200) et (800-900) ppm pendant une durée déterminée qui n'est toutefois pas disponible dans l'article.

Chez le chien, seules les concentrations de (800-900) ppm s'avèrent être mortelles pour 85 % des animaux testés. Les signes cliniques précédents la mort sont larmoiement, sialorrhée, vomissements, défécation, miction et dépression musculaire profonde puis coma hypothermique fatal. Les symptômes observés laissent à penser à une action directe au niveau du système nerveux central.

4.1.1.4 Chez les Primates non humains

Aucune donnée disponible.

4.1.2 Etude des effets non létaux

4.1.2.1 Chez les Rongeurs : Rat et Souris

- **ZWART et al.,.** (1988)

Cette étude en plus des données de CL₅₀ (cf. § 4.1.1.1.), vise à déterminer des valeurs de CL₀₁ en fonction du temps d'exposition qui correspondent à des seuils d'apparition de lésions irréversibles au niveau de l'examen histologique de l'appareil respiratoire.

Les données obtenues (calculées) chez le **rat** sont répertoriées dans le tableau suivant :

TEMPS (min)	CL ₀₁ (mg/m ³ - ppm)	
5	7 260	2 505
10	2 986	1 030
30	1 248	431
60	834	288

- **BARROW et al.**, (1977)

Cette étude vise à évaluer l'irritation sensorielle provoquée par l'exposition à différents gaz, chez des souris males Swiss-Webster, selon le protocole d'ALARIE.

Les animaux (4/lot) sont exposés à des concentrations croissantes de chlore (de 0,7 à 38,4 ppm) pendant 10 minutes. La mesure grâce à des pléthysmographes, de la diminution de la ventilation respiratoire permet de calculer un coefficient d'irritation respiratoire : le RD₅₀. Le RD₅₀ correspond à la concentration pour laquelle une diminution de 50 % de la valeur de base de la fréquence respiratoire est observée.

Dans le cas du chlore, le RD₅₀ est **9,34** ppm. Une des caractéristiques du chlore observée au cours de ce type d'étude est une altération des fonctions respiratoires sous forme de plateau, retardée de quelques minutes (5 à 7) par rapport à l'exposition.

- **KANE et al.**, (1979)

Cette étude, du même type que la précédente, confirme la valeur de RD₅₀, soit 9,34 ppm pour une exposition de 10 minutes au chlore. Elle permet de plus, d'établir une classification de pouvoirs irritants entre différents gaz tels que l'ammoniac, l'acroléine, l'acide chlorhydrique, ...

Cet article discute également des seuils de valeurs d'exposition existants (TLV, TWA, STEL, ...) en prenant comme base de comparaison cette valeur de RD₅₀ ; sachant que l'on considère que la valeur sans effets pour l'homme correspond à une concentration égale à 0,01RD₅₀. Ils en déduisent ainsi une relation dose-effets pour une exposition humaine.

- **BUCKLEY et al.**, (1984)

Cette équipe a repris les valeurs connues d'irritation sensorielle par le chlore chez la souris Swiss-Webster (9,34 ppm pour 10 minutes) afin de mener un examen histologique détaillé de l'ensemble des voies respiratoires. Les animaux sont exposés à 9,34 ppm, 6 heures par jour pendant 5 jours. (Conditions maximalisées par rapport à une situation accidentelle).

A cette concentration, les épithéliums olfactif et respiratoire des voies aériennes supérieures présentent des lésions sévères de type érosif, ulcératif, voire nécrotique. Au niveau des poumons, les altérations histologiques sont modérées avec développement d'une bronchiolite terminale associée à une obstruction alvéolaire par un exsudat séreux.

Dans cette même étude, il a également été montré la mise en place d'un phénomène de tolérance en cas de pré-exposition des animaux.

- **GAGNAIRE** (1994)

Il s'agit d'une étude différentielle des pouvoirs irritants de gaz dont le chlore chez des souris OF₁. Une exposition oro-nasale des animaux au chlore est réalisée pendant 60 minutes pour 8 concentrations différentes. Les animaux sont ensuite placés dans des pléthysmographes pour une évaluation de leurs fonctions respiratoires. Il est alors calculé une valeur de RD₅₀ pour cette souche de souris.

Pour chaque concentration, le pourcentage de diminution de la fréquence respiratoire est enregistré.

Les résultats obtenus sont les suivants :

Concentration (ppm)	Fréquence Respiratoire Initiale	% de Diminution de la FR
1,7	278	15,8
2	300	29,3
2,3	296	46,3
4,1	294	53,1
4,4	298	62,1
5	283	61,1
6,3	314	73,6
8,8	282	75,2

Quelle que soit la concentration, la réponse maximale (diminution de la fréquence respiratoire) s'observe entre 45 et 60 minutes (plateau). Pour une exposition prolongée (120 minutes), la réponse ne se prolonge pas au-delà de 60 minutes. De plus, la récupération des animaux est rapide et complète après la fin de l'exposition même pour les concentrations les plus élevées.

La RD₅₀ calculée pour cette souche de souris est de **3,5** ppm pour une exposition de 60 minutes.

- **DEMNATI et al.**, (1995)

Suite à des observations chez l'homme, l'apparition d'un syndrome RADS (Reactive Airways Dysfunction Syndrom) est suspectée suite à une exposition par inhalation de chlore. [23].

Demnati et al., ont évalué le développement d'un tel syndrome asthmatiforme chez des rats Sprague-Dawley exposés de 2 à 10 minutes à des concentrations de 50, 100, 200, 500 et 1 500 ppm.

L'exposition aux concentrations les plus fortes (surtout 1 500 ppm) entraîne soit une mortalité, soit des lésions histologiques sévères correspondant à la mise en place d'un œdème pulmonaire avec des figures de nécrose de l'épithélium et du parenchyme respiratoire.

L'exposition à de plus faibles concentrations entraîne des lésions inflammatoires plus ou moins intenses et persistantes. Les types lésionnels rencontrés vont d'un léger œdème périvasculaire (200-500 ppm, 2 à 5 minutes) à la mise en place d'un épithélium stratifié régénératif associé à des agrégats focaux de cellules inflammatoires. Ces lésions inflammatoires consécutives à une exposition au chlore peuvent conduire à un phénomène clinique et fonctionnel de RADS. Ce type de séquelles montré chez l'homme s'observe donc également chez l'animal.

4.1.2.2 Chez le Lapin

- **BARROW et al.** (1975)

Des lapins ont été exposés à 50, 100 et 200 ppm de chlore pendant 30 minutes afin d'étudier les paramètres respiratoires suivants : fréquence respiratoire, volume tidal, compliance respiratoire, flux inspiratoire et expiratoire. Ces paramètres sont observés 30 minutes après l'exposition puis 3, 14 et 60 jours après.

Suite à ces expositions aiguës, des modifications réversibles des fonctions respiratoires sont observables pour des concentrations de 100 et ppm. Ces paramètres de ventilation pulmonaire sont augmentés après l'exposition avec des valeurs maximales à 3 jours. 14 jours après l'exposition, seuls les animaux exposés à 200 ppm présentent des paramètres encore élevés. Néanmoins, 60 jours après l'exposition, tous les animaux, quel que soit le lot, présentent des valeurs " normales " (dans l'intervalle de valeurs physiologiques).

L'intérêt de l'étude des paramètres respiratoires suite à une exposition au chlore par inhalation est une étude quantitative permettant d'évaluer le degré d'atteinte pulmonaire.

4.1.2.3 Chez le Chien

- **BARBOUR** (1919)

Cette étude évalue les effets d'une exposition au chlore sur la température corporelle, associés aux signes cliniques.

Pour de faibles concentrations (24-30 ppm), il apparaît une " hyperthermie d'irritation ". Cette élévation de la température corporelle de courte durée (< 24 h) est une conséquence indirecte de l'exposition au chlore par une augmentation de l'activité des animaux suite à la gêne induite par les irritations provoquées par le chlore.

Pour de plus fortes concentrations (> 180 ppm), il apparaît une hypothermie vraie associée à une dépression de l'état général, identiques à celles d'une anesthésie générale. Une action du chlore sur les centres nerveux centraux n'est pas négligeable.

4.1.2.4 Chez les Primates non humains

Absence de données disponibles.

4.2 ANALYSE DES DONNEES DE MORTALITE

4.2.1 Etudes qualitatives

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

- ◆ Zwart et Woutersen (1988) chez le rat et la souris
- ◆ Silver (1942) chez la souris

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

Les données expérimentales de l'étude de Schlagbauer (1967) n'ont pas été retenues par le groupe de consensus. En effet, les résultats de cette étude montrent des valeurs de CL₅₀ anormalement faibles par rapport aux autres données disponibles dans la littérature.

4.2.2 Analyse quantitative

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

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

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

La valeur " n " de la relation de Haber (Cⁿ.t = k) a également été calculée à partir des données analysées et retenues. Pour chaque espèce animale, l'équation probit établie et cette valeur " n " sont les suivantes :

- **Souris** Y = 2,18 log(dose) + 1,10 log(temps) – 17,15 n = 1,98
- **Rat** Y = 1,46 log(dose) + 1,13 log(temps) – 13,59 n = 1,29

Ten Berge et *al.*, (1986) ont également utilisé, pour différentes substances chimiques, des données expérimentales de mortalité afin de déterminer ce type d'équations probit et calculer la valeur " n " de la loi de Haber. Pour le chlore, les données expérimentales sont issues des travaux de Bitron et Aharonson (1978). L'équation probit obtenue chez la souris est la suivante :

$$Y = -23,2 + 3,82 \ln C + 1,10 \ln T \quad \text{avec } n = 3,5$$

De plus, dans le Green Book (TNO, 1992), d'autres équations probit ont été établies se basant cette fois sur les études de Zwart et Woutersen qui sont :

- **Souris** Y = 3,94 ln C + 2,72 ln T – 33,74 n = 1,45
- **Rat** Y = 2,78 ln C + 2,78 ln T – 26,84 n = 1,0

Les valeurs publiées dans le Green Book à partir des seules études de Zwart et Woustersen se rapprochent des valeurs des paramètres de régression obtenues dans cette présente synthèse ayant inclus un nombre d'études supérieures. Les résultats que l'on peut obtenir sont donc fortement liés aux études retenues et à leurs données expérimentales. Il est donc essentiel de réaliser une analyse critique pertinente des données expérimentales étudiées au sein du groupe de consensus.

4.3 ANALYSE DES EFFETS NON LETAUX

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

- L'étude de ZWART et *al.*, (1988) chez le rat permet de déterminer des valeurs de CL₀₁ pour des temps d'exposition de 5 à 60 minutes (cf. § 4.1.2.1). Pour des concentrations non létales, une diminution de la fréquence respiratoire des animaux s'observe associée à une augmentation de la phase d'inspiration et un allongement de la pause post-inspiratoire. Cette diminution du flux respiratoire au cours de l'exposition semble correspondre à un mécanisme de défense visant à limiter la pénétration du chlore.
- L'étude de BARROW (1977) permet de déterminer un RD₅₀ de 9,34 ppm chez la souris Swiss. Chez la souris OF₁, ce RD₅₀ est de 3,5 ppm (GAGNAIRE, 1984). Il existe donc pour le chlore, en plus de variations interspécifiques, des variations intraspécifiques. Néanmoins, quelle que soit la souche, les modifications fonctionnelles respiratoires se caractérisent par un délai d'apparition retardé et une évolution dans le temps sous forme de plateau.

Il est également intéressant de souligner les résultats de l'étude de DEMNATI et *al.*, (1995). Cette étude montre que l'apparition d'un syndrome RADS (Reactive Airways Dysfunction Syndrom) observée chez l'homme, est reproductible chez l'animal (rat) pour de faibles concentrations en chlore. Ce syndrome asthmatiforme est un type de séquelles possibles suite à une exposition au chlore.

Enfin, l'étude de BARROW et *al.*, chez des lapins met en évidence des altérations réversibles des fonctions respiratoires suite à des expositions aiguës (50, 100 et 200 ppm pendant 30 minutes) dans des délais de 14 à 60 jours selon les concentrations considérées.

Les effets critiques retenus sont essentiellement l'irritation des voies respiratoires supérieures et profondes.

Les données peuvent être rassemblées dans le tableau suivant :

Espèces	Concentration en chlore (ppm)	Durée d'exposition (minutes)	Effets	Références
Chien	24-30	30	Effets irritants pendant l'exposition	Barbour (1919)
	180-200	30	Effets réversibles (irritation, dépression générale) en qq heures	
Rat	250 – 1 000	jusqu'à 960	Tableau de choc, létalité (souris>rat)	Weedon (1940)
Souris	250	60	Larmolement	
Lapin	50	30	Pas d'atteinte épithélium respiratoire	Barrow (1975)
	100-200	30	Atteinte respiratoire réversible (60j)	
Souris	9,34	10	RD ₅₀	Barrow, Kane et al., (1977)
Rat	323-2845	5-60	Augmentation poids poumons dose-dépendante / effets respiratoires	Zwart et al., (1988)
	580-755	10		
Souris	3,5	60	Irritation sensorielle respiratoire	Gagnaire (1994)
Rat	1 500	10	Oedème pulmonaire, altérations épithélium respiratoire réversibles	Demnati (1995)
	200-500	2-5	Léger œdème pulmonaire	
Rat	1 500	5	RADS (Reactive Airways Dysfunction Syndrom)	Demnati (1998)
Homme	500	30	CL ₅₀ population générale	Withers (1985)
	200	30	CL ₅₀ population vulnérable	
Homme	≥ 34	15	Atteinte respiratoire sévère	Tatarelli (1946)
Homme	66	60	Séquelles respiratoires	Scroff (1988)
Homme	0,5-1	480-240	Altération des fonctions respiratoires	Rotman (1983)
Homme	0,5	3x360	Pas d'effets sur appareil respiratoire	Schins (1997)

5. REVUE DES RESULTATS

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

Les résultats des études montrent que la souris est l'espèce animale la plus sensible. En effet, si nous comparons les valeurs de CL₅₀ estimées pour une durée d'exposition de 30 minutes, il est possible d'établir le classement suivant en fonction de la sensibilité de l'espèce : Souris > Rat > Chien.

5.2 SEUILS D'EFFETS LETAUX CHEZ L'HOMME

Les tableaux N°2 et 3 donnent pour chaque espèce (rat, souris) la CL₅₀ et la CL_{1%} pour des durées d'exposition pour 1, 10, 20, 30 et 60 minutes. L'analyse des résultats montre que la souris est plus sensible à l'inhalation de chlore que le rat.

L'examen de ces résultats nous permet de retenir les données relatives à la souris (sensibilité plus importante) pour la détermination des seuils d'effets létaux. Ces seuils reposent sur les valeurs de CL_{1%} pour des temps d'exposition de 1, 10, 20, 30 et 60 minutes. Les résultats sont reportés dans le tableau ci-après :

CL _{1%}		
Temps (minutes)	mg/m ³	ppm
1	2 639	910
10	812	280
20	580	200
30	464	160
60	319	110

D'après l'équation Probit $Y = 2,18 \log (\text{dose}) + 1,10 \log (\text{temps}) - 17,15$

5.3 SEUILS DES EFFETS REVERSIBLES / IRREVERSIBLES

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

L'analyse des données publiées permet de retenir certaines valeurs expérimentales répertoriées dans le tableau suivant :

Espèce	Concentration (ppm)	Durée d'exposition (min)	Références
Lapin	100-200	30	Barrow (1975)
Rat	200-500	2-5	Demnati (1995)
Homme	34	15	Tatarelli (1946)
Homme	66	60	Scroff (1988)

L'examen de ces dernières données conduit le groupe d'experts à retenir les valeurs calculées pour l'homme à partir de l'étude de **Tatarelli** (1946).

En appliquant la loi de Haber $C^n.t = k$ avec $n = 2,3$ (TNO, Green Book, 1992), les concentrations ainsi obtenues pour des durées d'exposition de 1, 10, 20, 30 et 60 minutes sont les suivantes :

Durée d'exposition (min)	Homme
1	110
10	41
20	30
30	25
60	19

6. CONCLUSION

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

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

◆ Seuils d'effets létaux

TEMPS (min)	CONCENTRATION CL _{1%}	
	mg/m ³	ppm
1	2 639	910
10	812	280
20	580	200
30	464	160
60	319	110

◆ Seuils d'effets irréversibles

TEMPS (min)	CONCENTRATION	
	mg/m ³	ppm
1	319	110
10	119	41
20	87	30
30	72,5	25
60	55	19

7. REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

1. (1937) - Lung-injuring agents - group characteristics., pp. 147-150.
2. **Alarie Y.** (1981) - Dose response analysis in animal studies: prediction of human responses. *Environ Health Perspect*, **42**, 9-13.
3. **Alberts W.M. and do Pico G.A.** (1996) - Reactive airways dysfunction syndrome. *Chest*, **109**, 6, 1618-1626.
4. **Barbour H.** (1919) - The effects of chlorine upon the body temperature. *J Pharmacol Exp Ther*, **15**, 65-73.
5. **Barrow C.S., Alarie Y., Warrick J.C. and Stock M.F.** (1977) - Comparison of the sensory irritation response in mice to chlorine and hydrogen chloride. *Arch Environ Health*, **32**, 2, 68-76.
6. **Barrow R.E. and R.G. S.** (1975) - Chlorine-Induced Pulmonary Function Changes in Rabbits. *Am Ind Hyg Assoc J*, **36**, 398-403..
7. **Bitron M.D. and Aharonson E.F.** (1978) - Delayed mortality of mice following inhalation of acute doses of CH₂O, SO₂Cl₂, and Br₂. *Am Ind Hyg Assoc J*, **39**, 2, 129-138.
8. **Buckley L.A., Jiang X.Z., James R.A., Morgan K.T. and Barrow C.S.** (1984) - Respiratory tract lesions induced by sensory irritants at the RD50 concentration. *Toxicol Appl Pharmacol*, **74**, 3, 417-429.
9. **Charan N.B., Lakshminarayan S., Myers G.C. and Smith D.D.** (1985) - Effects of accidental chlorine inhalation on pulmonary function. *West J Med*, **143**, 3, 333-336.
10. **Das R. and Blanc P.D.** (1993) - Chlorine gas exposure and the lung: a review. *Toxicol Ind Health*, **9**, 3, 439-455.
11. **Demnati R., Fraser R., Plaa G. and J.L. M.** (1995) - Histopathological Effects of Acute Exposure to Chlorine Gas on Sprague-Dawley Rat Lungs. *J Environ Pathol Toxicol Oncol*, **14**, 15-19.
12. **Department of the army** (1987) - Emergency and continuous exposure guidance, levels for selected Airborne Contaminants Washington, D.C. National Academy Press, vol 7, p 73.
13. **Deschamps D., Soler P., Rosenberg N., Baud F. and Gervais P.** (1994) - Persistent asthma after inhalation of a mixture of sodium hypochlorite and hydrochloric acid. *Chest*, **105**, 6, 1895-1896.
14. **Dubo Dubois A., Bothelo S. and Comroe J.J.** (1971) - A new method for measuring airway resistance in man using a body plethysmograph : values in normal subjects and in patients with respiratory disease. *J Clin Invest*, **35**, 327-335.
15. **Freitag R.** (1940) - Chlorgasgefahren. *Z. Gesamhoffwefente Schiess und sprengft.*
16. **Gagnaire F., Azim S., Bonnet P., Hecht G. and Hery M.** (1994) - Comparison of the sensory irritation response in mice to chlorine and nitrogen trichloride. *J Appl Toxicol*, **14**, 6, 405-409.
17. **Jones R.N., Hughes J.M., Glindmeyer H. and Weill H.** (1986) - Lung function after acute chlorine exposure. *Am Rev Respir Dis*, **134**, 6, 1190-1195.

18. **Joosting P.E. and Verberk M.M.** (1974) - Emergency population exposure: a methodological approach. *Advances in the Assessment of Health - Effects of en pollution*, **4**, 2005-2029.
19. **Kane L.E., Barrow G.S. and Alarie Y.** (1979) - A short-term test to predict acceptable levels of exposure to airborne sensory irritants. *Am Ind Hyg Assoc J*, **40**, 3, 207-229.
20. **Nodelman V. and Ultman J.S.** (1999a) - Longitudinal distribution of chlorine absorption in human airways: a comparison to ozone absorption. *J Appl Physiol*, **87**, 6, 2073-2080.
21. **Nodelman V. and Ultman J.S.** (1999b) - Longitudinal distribution of chlorine absorption in human airways: comparison of nasal and oral quiet breathing. *J Appl Physiol*, **86**, 6, 1984-1993.
22. **OMS IPCS** (1982) - Environmental Health Criteria n° 21: chlorine and hydrogen chloride. World Health Organisation, International Programme on Chemical Safety. <http://www.inchem.org/fullist.htm>.
23. **Promisloff R., Lenchner G. and A. C.** (1990) - Reactive Airway Dysfunction Syndrome in Three Police Officers following a Roaside Chemical Spill. *CHEST*, **98**, 928-929.
24. **Rotman H.H., Fliegelman M.J., Moore T., Smith R.G., Anglen D.M., Kowalski C.J. and Weg J.G.** (1983) - Effects of low concentrations of chlorine on pulmonary function in humans. *J Appl Physiol*, **54**, 4, 1120-1124.
25. **Rupp H. and Henschler D.** (1967) - [Effect of low chlorine and bromine concentrations on man]. *Int Arch Arbeitsmed*, **23**, 1, 79-90.
26. **Schins R.P.F., Emmen H., Hoogendijk L. and Borm P.J.A.** (2000) - Nasal inflammatory and respiratory parameters in human volunteers during and after repeated exposure to chlorine. *Eur Respir J*, **16**, 626-632.
27. **Shroff C.P., Khade M.V. and Srinivasan M.** (1988) - Respiratory cytopathology in chlorine gas toxicity: a study in 28 subjects. *Diagn Cytopathol*, **4**, 1, 28-32.
28. **Smith D.M., Byers R.G. and Hecker D.H.** (1979) Sensory response of human subjects to low levels of chlorine in air anglen. In: *American Industrial Hygiene Conference*, Eds, 92pp.
29. **Steenland K., Schnorr T., Beaumont J., Halperin W. and Bloom T.** (1988) - Incidence of laryngeal cancer and exposure to acid mists. *Br J Ind Med*, **45**, 11, 766-776.
30. **Ten Berge W.F., Zwarty A. and Appelman L.M.** (1986) - Concentration - Time mortality response relationship of irritant and systemically acting vapours and gases. *J Hazard Mater*, **13**, 301-309.
31. **Vernot E.H., MacEwen J.D., Haun C.C. and Kinkead E.R.** (1977) - Acute toxicity and corrosion data for some organic and inorganic compounds and aqueous solutions. *Toxicol Appl Pharmacol*, **42**, 417-423.
32. **Weedon F.R., Hartzell A. and Setterstrom C.** (1940) - Toxicity of ammonia, chlorine hydrogen cyanide, hydrogen sulphide, and sulphur dioxide gases, V. animals. *Contributions from Boyce Thompsom Institute*, **11**, 365-385.
33. **Weill H., George R., Schwarz M. and Ziskind M.** (1969) - Late evaluation of pulmonary function aftyer acute exposure to chlorine gas ^{1,2}. *American Review of Respiratory Disease*, **99**, 374-379.

34. **Withers R.M.J. and Lees F.P.** (1985a) - The assessment of major hazards: the lethal toxicity of chlorine Part 1, review of information on toxicity. *J Hazard Mater* **12**, 231-282.
35. **Withers R.M.J. and Lees F.P.** (1985b) - The assessment of major hazards: the lethal toxicity of chlorine Part 2, Model of toxicity to man. *J Hazard Mater* **12**, 283-302.
36. **Withers R.M.J. and Lees F.P.** (1985c) - The assessment of major hazards: the lethal toxicity of chlorine Part 3, Crosschecks from gas warfare. *J Hazard Mater*, **12**, 301-342.
37. **Zwart A. and Woutersen R.A.** (1988) - Acute inhalation toxicity of chlorine in rats and mice : concentration-mortality relationships and effects on respiration. *J Hazard Mater*, **19**, 195-208.

8. ANNEXES

Tableau 1 : Principales données expérimentales sur la mortalité induite par le chlore

Référence	Revue	Année	Espèces	Nombre total d'animaux	Nombre d'animaux par lots	Concentrations mg/m ³ / ppm	Durée d'exposition	Résultats % mortalité, LC ₅₀ , (ppm)	Valeur		
Zwart, Woutersen	J. of Hazardous Materials	1988	Rats	70	10	1 654	5 min	0/10	+++		
						2 201	5 min	0/10			
						2 399	5 min	0/10			
						3 485	5 min	0/10			
						4 798	5 min	0/10			
						8 241	5 min	0/10			
						16 801	5 min	7/10			
										LC ₅₀ rat 5 min = 15 949 mg/m ³	
			Rats	60	10	1 680	10 min	0/10			
						2 186	10 min	0/10			
						2 363	10 min	0/10			
						3 485	10 min	0/10			
						4 798	10 min	1/10			
						519	10 min	6/10			
									LC ₅₀ rat 10 min = 5 642 mg/m ³		

Tableau 1 (suite) : Principales données expérimentales sur la mortalité induite par le chlore

Référence	Revue	Année	Espèces	Nombre total d'animaux	Nombre d'animaux par lots	Concentrations mg/m ³ / ppm	Durée d'exposition	Résultats % mortalité, LC ₅₀ , (ppm)	Valeur
Zwart, Woutersen	J. of Hazardous Materials	1988	Rats	40	10	1 586	30 min	0/10	+++
						1 665	30 min	3/10	
						1 757	30 min	5/10	
						1 870	30 min	6/10	
						LC ₅₀ rat 30 min = 1 248 mg/m ³			
			Rats	50	10	935	60 min	0/10	
						1 325	60 min	4/10	
						1 473	60 min	6/10	
						1 651	60 min	8/10	
						1 725	60 min	10/10	
LC ₅₀ rat 60 min = 834 mg/m ³									

Tableau 1 (suite) : Principales données expérimentales sur la mortalité induite par le chlore

Référence	Revue	Année	Espèces	Nombre total d'animaux	Nombre d'animaux par lots	Concentrations mg/m ³ / ppm	Durée d'exposition	Résultats % mortalité, LC ₅₀ , (ppm)	Valeur		
Zwart, Woutersen	J. of Hazardous Materials	1988	Souris	60	10	1 680	10 min	0/10	+++		
						2 186	10 min	0/10			
						2 363	10 min	3/10			
						3 485	10 min	4/10			
						3 826	10 min	10/10			
						4 798	10 min	10/10			
										LC ₅₀ souris 10 min = 3 064 mg/m ³	
			Souris	50	10	1 328	30 min	4/10			
						1 586	30 min	7/10			
						1 665	30 min	6/10			
						1 757	30 min	9/10			
						1 870	30 min	7/10			
										LC ₅₀ souris 30 min = 1 462 mg/m ³	

Tableau 1 (suite) : Principales données expérimentales sur la mortalité induite par le chlore

Référence	Revue	Année	Espèces	Nombre total d'animaux	Nombre d'animaux par lots	Concentrations mg/m ³ / ppm	Durée d'exposition	Résultats % mortalité, LC ₅₀ , (ppm)	Valeur
Withers and Lees	J. of Hazardous Materials	1985							+++
		• Underhill	1920	Chiens	112	9 17 10 21 18 23 14	164 491 600 710 819 928 1 583	30 min 30 min 30 min 30 min 30 min 30 min 30 min	
• Silver		1942	Souris	120	20	380 549 583 631 638 690 707 711	10 min 10 min 10 min 10 min 10 min 10 min 10 min 10 min	2/20 5/20 1/20 8/20 9/20 3/20 12/20 11/20	

Tableau 1 (suite) : Principales données expérimentales sur la mortalité induite par le chlore

Référence	Revue	Année	Espèces	Nombre total d'animaux	Nombre d'animaux par lots	Concentrations mg/m ³ / ppm	Durée d'exposition	Résultats % mortalité, LC ₅₀ , (ppm)	Valeur
Withers and Lees (suite) • Silver (suite)	J. of Hazardous Materials	1942	Souris		10	745	10 min	14/20	+++
						794	10 min	15/20	
						842	10 min	8/20	
Schlagbauer	1967	Souris	70	62	30 min	1/10	LC ₅₀ souris 10 min = 628 ppm		
				69	30 min	1/10			
				110	30 min	3/10			
				125	30 min	3/10			
				132	30 min	6/10			
				143	30 min	6/10			
				160	30 min	8/10			
						LC ₅₀ souris 30 min = 127 ppm			

Tableau 1 (suite) : Principales données expérimentales sur la mortalité induite par le chlore

Référence	Revue	Année	Espèces	Nombre total d'animaux	Nombre d'animaux par lots	Concentrations mg/m ³ / ppm	Durée d'exposition	Résultats % mortalité, LC ₅₀ , (ppm)	Valeur
Barrow et al.	Am. Ind. Hyg. Ass. J.	1975	Lapins	90	15	50	30 min	0	++
						100	30 min	0	
						200	30 min	0	
						250	30 min	0	
						500	30 min	100 %	
						1 000	30 min	100 %	
Barrow et al.	Arch. Env. Health	1977	Souris	36	4	0,7	10 min	0/4	++
						0,9	10 min	0/4	
						1,8	10 min	0/4	
						3,8	10 min	0/4	
						7	10 min	0/4	
						10	10 min	0/4	
						19	10 min	0/4	
						38,4	10 min	0/4	
			Effets non létaux						

Tableau 1 (suite) : Principales données expérimentales sur la mortalité induite par le chlore

Référence	Revue	Année	Espèces	Nombre total d'animaux	Nombre d'animaux par lots	Concentrations mg/m ³ / ppm	Durée d'exposition	Résultats % mortalité, LC50, (ppm)	Valeur
Weedon and coll.	Report of Boyce Thompson Institute	1940	Rats	32	8	63	960 min	2/8	++
						250	385 min	1/8	
							960 min	8/8	
								LT ₅₀ rat 250 ppm = 440 min	
						1 000	20 min	1/8	
							100 min	8/8	
			Souris	12	4	250	500 min	8/8	
								LT ₅₀ rat 1 000 ppm = 53 min	
								8/8	
								LT ₅₀ souris 250 ppm = 440 min	
						1 000	21 min	1/8	
							50 min	8/8	
		LT ₅₀ souris 1 000 ppm = 28 min							

Tableau 1 (suite) : Principales données expérimentales sur la mortalité induite par le chlore

Référence	Revue	Année	Espèces	Nombre total d'animaux	Nombre d'animaux par lots	Concentrations mg/m ³ / ppm	Durée d'exposition	Résultats % mortalité, LC ₅₀ , (ppm)	Valeur
Demnati et al.	J. of Env. Path., Tox. and Oncology	1995	Rats	74	4	50	2 min	0/4	++
						100	2 min	0/4	
						200	2 min	0/4	
						500	2 min	0/4	
						1 500	2 min	0/4	
			Rats		4	50	10 min	0/4	
						100	10 min	0/4	
						200	10 min	0/4	
						500	10 min	0/4	
						1 500	10 min	3/24	
Demnati et al.	Eur. Respi. J.	1998	Rats	64		1 500	5 min	Effets non létaux réversibles	++
Barbour	J. of Pharm. And Exp. Therap.	1919	Chiens	29	4	24-30	30 min	0/4	++
					3	180-200	30 min	0/3	
					22	800-900	30 min	19/22	

Tableau 1 (suite) : Principales données expérimentales sur la mortalité induite par le chlore

Référence	Revue	Année	Espèces	Nombre total d'animaux	Nombre d'animaux par lots	Concentrations mg/m ³ / ppm	Durée d'exposition	Résultats % mortalité, LC ₅₀ , (ppm)	Valeur
Bitron et al.	Am. Ind. Hyg. Ass. J.	1978	Souris		70	170	120 min	12 % à J5 70 % à J10 78 % à J20	++
					98	170	52 min	8 % à J5 42 % à J10 48 % à J20	
					56	170	22 min	0 % à J5 6 % à J10 10 % à J20 LT ₅₀ souris 170 ppm = 55 min	
					84	290	25 min	12 % à J5 88 % à J10 94 % à J20	
			Souris		84	290	15 min	2 % à J5 62 % à J10 78 % à J20	
					56	290	9 min	0 % à J5 30 % à J10 32 % à J20 LT ₅₀ souris 290 ppm = 11 min	

Tableaux 2 et 3 : Seuils des effets létaux déterminés pour le chlore

Tableau 2 : Résultats pour les Souris

Temps	CL1% [IC95]	CL50% [IC95]
1	9,1E+2 [2,3E+2;3,5E+3]	2,6E+3 [5,3E+2;1,3E+4]
10	2,8E+2 [9,4E+1;8,4E+2]	8,2E+2 [2,2E+2;3,1E+3]
20	2,0E+2 [7,2E+1;5,5E+2]	5,8E+2 [1,6E+2;2,0E+3]
30	1,6E+2 [6,1E+1;4,3E+2]	4,7E+2 [1,4E+2;1,6E+3]
60	1,1E+2 [4,7E+1;2,8E+2]	3,3E+2 [1,1E+2;1,0E+3]

Unités: temps en minutes, CL en ppm

Equation probit : $P = \Phi (2,18 \times \log(\text{dose}) + 1,10 \times \log(\text{temps}) - 17,15)$

Tableau 3 : Résultats pour les Rats

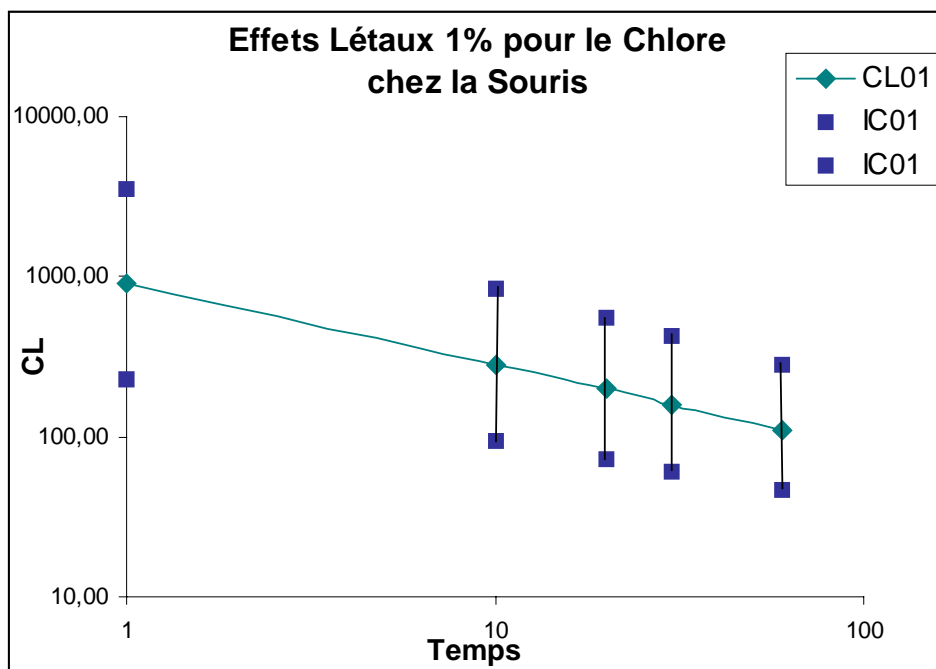
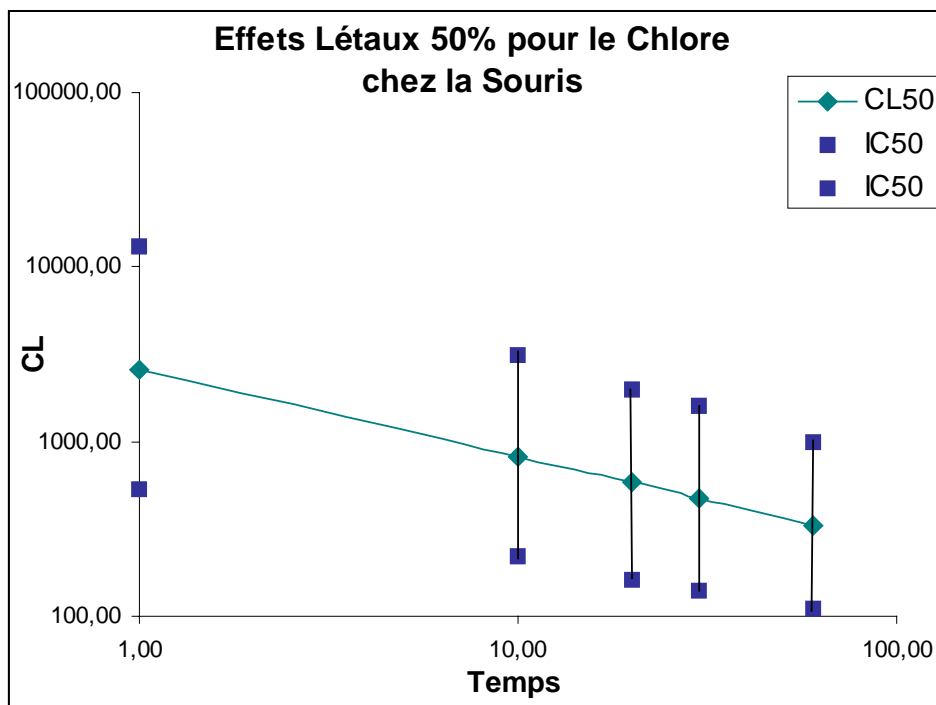
Temps	CL1% [IC95]	CL50% [IC95]
1	2,3E+3 [7,5E+2;6,8E+3]	1,1E+4 [2,8E+3;4,4E+4]
10	3,8E+2 [1,7E+2;8,3E+2]	1,9E+3 [6,4E+2;5,4E+3]
20	2,2E+2 [1,1E+2;4,4E+2]	1,1E+3 [4,1E+2;2,9E+3]
30	1,6E+2 [8,4E+1;3,1E+2]	7,9E+2 [3,1E+2;2,0E+3]
60	9,3E+1 [5,3E+1;1,6E+2]	4,6E+2 [2,0E+2;1,1E+3]

Unités: temps en minutes, CL en ppm

Equation probit : $P = \Phi (1,46 \times \log(\text{dose}) + 1,13 \times \log(\text{temps}) - 13,59)$

Graphes : Seuils des effets létaux déterminés pour le Chlore

- Effets Létaux chez la SOURIS



Graphes : Seuils des effets létaux déterminés pour le Chlore

- Effets Létaux chez le RAT

