



Seuils de Toxicité Aiguë Hydrogène Sulfuré (H₂S)

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

Hydrogène Sulfuré (H₂S)

Rapport Final

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

2000

Sylvie TISSOT - Annick PICHARD

Direction des Risques Chroniques (DRC)

Unité d'Expertise Toxicologique des Substances Chimiques (ETSC)

Personnes ayant participé à l'étude

Sylvie TISSOT - Frédéric BOIS - Annick PICHARD - Céline BROCHOT

	Rédaction	Vérification		Approbation
NOM	Sylvie TISSOT	A. PICHARD	F. BOIS	M. NOMINE
Qualité				
Visa				

RESUME

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

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

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

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	
	mg/m ³	ppm
1	2 129	1 521
10	963	688
20	759	542
30	661	472
60	521	372

◆ Seuils d'effets irréversibles

TEMPS (min)	CONCENTRATION	
	mg/m ³	ppm
1	448	320
10	210	150
20	161	115
30	140	100
60	112	80

N.B. : Seuil de détection olfactive = 0,02 à 0,1 ppm - Seuil d'anesthésie olfactive = 150 ppm

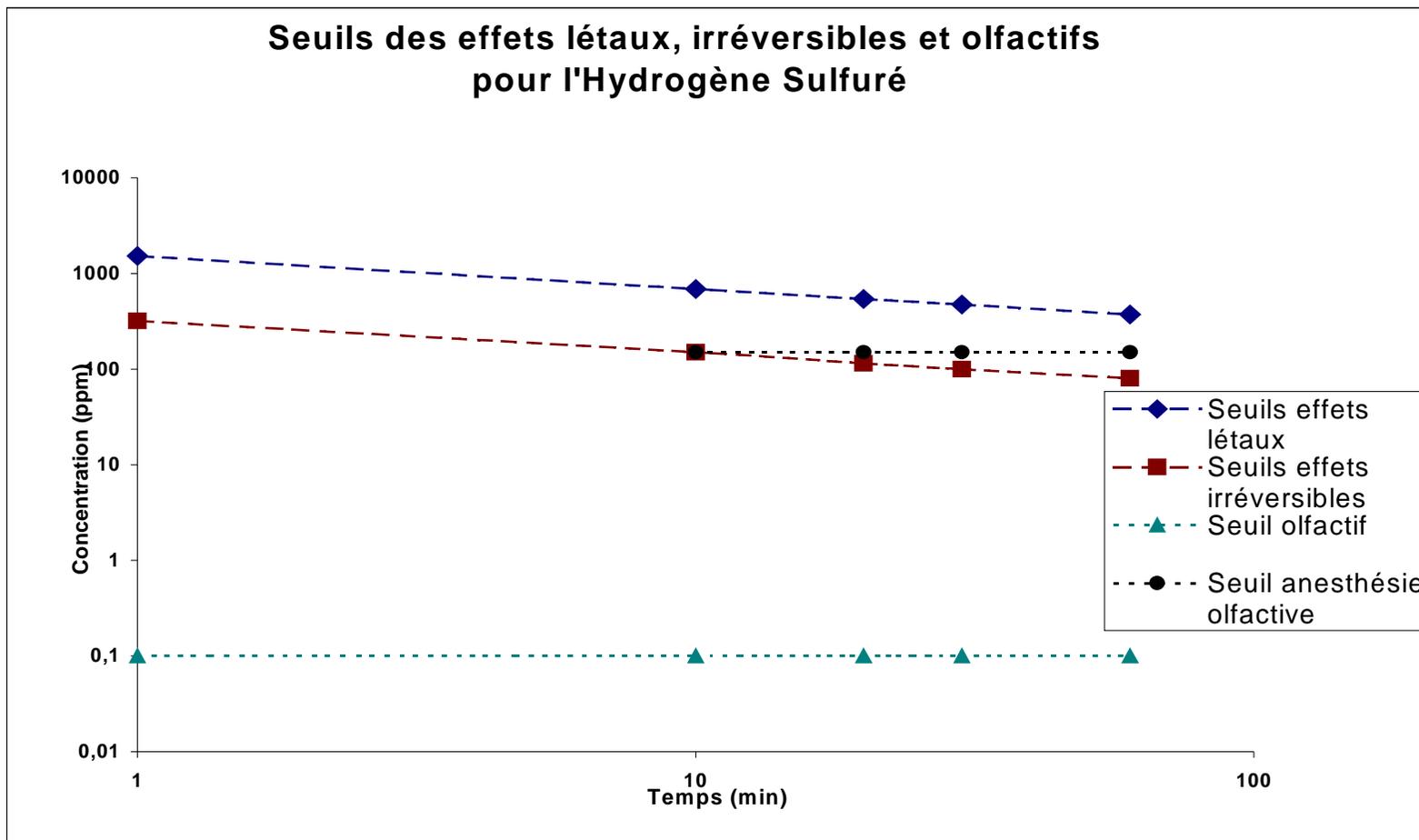


TABLE DES MATIERES

1. INTRODUCTION	7
2. VALEURS OFFICIELLES EXISTANTES	8
3. DONNÉES DE TOXICITÉ CHEZ L'HOMME	10
3.1. Données épidémiocliniques	10
3.1.1. Données de toxicologie générale	10
3.1.2. Données épidémiologiques	11
3.2. Données expérimentales chez des volontaires sains	13
4. DONNÉES DE TOXICITE CHEZ L'ANIMAL	13
4.1. Description des études expérimentales	14
4.1.1. Etude des effets létaux	14
4.1.1.1. Chez les Rongeurs : Rat et Souris	14
4.1.1.2. Chez le Lapin	17
4.1.1.3. Chez le Chien	17
4.1.1.4. Chez les Primates non humains	18
4.1.2. Etude des effets non létaux	18
4.1.2.1. Chez les Rongeurs : Rat et Souris	18
4.1.2.2. Chez le Lapin	20
4.1.2.3. Chez le Chat	20
4.1.2.4. Chez les Primates non humains	20
4.2. Analyse des données de mortalité	21
4.2.1. Etudes qualitatives	21
4.2.2. Analyse quantitative	21
4.3. Analyse des effets non létaux	22
5. REVUE DES RESULTATS	24
5.1. Extrapolation des données expérimentales de l'animal à l'homme	24
5.2. Seuils d'effets létaux chez l'homme	24
5.3. Seuils des effets réversibles / irréversibles	25
6. CONCLUSION	27
7. REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES	28
8. ANNEXES	32

1. INTRODUCTION

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

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

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

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

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

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

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

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

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. De Rooij (SOLVAY) - Floch (RHODIA) - Lombard (ATOFINA) - Gonnet (UFIP) - D. Lafon (INRS) - Dr Baert (CAP Rennes).

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

- 1 mg/m³ = 0,7 ppm
- 1 ppm = 1,4 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 d'hydrogène sulfuré 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 S.E.L. (ppm)	Courbes Rhône Poulenc / SEI (1990)				
	700	650	600	440	320
Effets irréversibles S.E.S. (ppm)	Courbes Rhône Poulenc / SEI (1990)				
	360	330	300		
Odeur	Valeur tirée de la fiche INRS				
	0,02 à 0,1 ppm				

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 l'hydrogène sulfuré, les valeurs d'E.R.P.G (1991) sont :

- **E.R.P.G-1** : 0,1 ppm
- **E.R.P.G-2** : 30 ppm
- **E.R.P.G-3** : 100 ppm

Aux Etats-Unis, il existe également des valeurs guides de seuils d'expositions critiques, mises en place par le National Research Council (1985) : les **EEGL** (Emergency Exposure Guidance Level). Ces valeurs sont les suivantes :

- **EEGL** (10 minutes) : 50 ppm
- **EEGL** (24 heures) : 10 ppm

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

Durée (min)	10	30	60
A.E.G.L-1 (ppm)	0,04	0,04	0,04
A.E.G.L-2 (ppm)	42	32	28
A.E.G.L-3 (ppm)	76	60	50

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 other serious, 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 l'hydrogène sulfuré, cette valeur est de 300 ppm.

3. DONNEES DE TOXICITE CHEZ L'HOMME

3.1. DONNEES EPIDEMIOCLINIQUES

3.1.1. Données de toxicologie générale

L'hydrogène sulfuré est un gaz à l'odeur caractéristique "d'œuf pourri" dont le seuil de perception est soumis à de fortes variations de sensibilité individuelle. Cette odeur de l'hydrogène sulfuré gazeux est un indicateur sensible de sa présence mais pour de faibles concentrations. En effet, pour des teneurs élevées, l'inhalation d'hydrogène sulfuré se traduit par une paralysie des centres nerveux olfactifs et une anesthésie de l'odorat.

De plus, l'hydrogène sulfuré étant un gaz irritant, la perception olfactive corrélée aux sensations d'irritation permet d'évaluer les concentrations d'exposition. Le tableau récapitulatif suivant peut alors être dressé :

Concentration (ppm) (mg/m ³)		Durée d'exposition	Effets sur l'homme
0,0005 – 0,13	0,0007 – 0,2	< 1 min	Seuil olfactif
10,5 - 21	16 - 32	6 – 7 h	Seuil d'irritation oculaire
50 - 100	75 - 150	> 1 h	Irritation des muqueuses oculaires et respiratoires
150 - 200	225 - 300	2 – 15 min	Seuil de perte de l'odorat

Tableau récapitulatif des effets de l'hydrogène sulfuré sur l'homme (OMS, 1981)

Enfin, l'hydrogène sulfuré est un gaz asphyxiant dont les effets sont identiques à ceux observés pour le cyanure. Il agit au niveau de la respiration cellulaire comme inhibiteur de la cytochrome c-oxydase et bloque ainsi l'utilisation tissulaire d'oxygène. Il a également une action paralysante des centres nerveux respiratoires induisant une apnée qui peut être réversible en cas de traitement par oxygénothérapie, sinon mortelle.

L'intoxication à l'hydrogène sulfuré chez l'homme se caractérise par trois principales formes cliniques basées sur la nature des symptômes observés (Ahlborg, 1951 ; OMS, 1981 ; INRS, 1997) :

- **La forme suraiguë** : cette forme s'observe pour de fortes concentrations (environ 1 000 ppm) et de courtes durées d'exposition (quelques secondes à quelques minutes). Elle se traduit par une atteinte du système nerveux central (perte de conscience surnommée "coup de plomb") et des symptômes de détresse respiratoire et d'apnée. La mort survient en 5 à 10 minutes par arrêt cardiaque. Si l'exposition n'est pas instantanément fatale (réanimation pendant la phase d'apnée), la mise en place d'un œdème pulmonaire retardé est fréquemment observée. Une amnésie rétrograde avec une diminution des facultés intellectuelles est également possible.

- **La forme (sub) aiguë** : il s'agit de la forme rencontrée lors de l'exposition à des concentrations de l'ordre de 100 à 1 000 ppm. Les principaux effets sont des irritations des muqueuses oculaires et respiratoires avec conjonctivite, rhinite et dyspnée. L'apparition d'un œdème pulmonaire est encore possible en fonction de la durée d'exposition. Pour ces concentrations, des troubles neurologiques sont également observables (perte de conscience).
- **La forme chronique** : cette forme correspond à un ensemble de symptômes résultant d'exposition intermittentes mais répétées à des concentrations de l'ordre de 50 à 100 ppm. Elle se traduit par des manifestations subjectives et variables de "malaise" (céphalée, asthénie, troubles de la mémoire, nausées, anorexie,...).

3.1.2. Données épidémiologiques

Des descriptions d'exposition aiguë par inhalation à l'hydrogène sulfuré sont relativement nombreuses mais les paramètres d'exposition (durées, concentrations) sont en général absents ou mal définis. Les expositions mortelles surviennent dans la plupart des cas dans des espaces confinés et se caractérisent par un arrêt respiratoire survenant après une insuffisance respiratoire, un œdème pulmonaire non cardiogénique, coma ou cyanose.

De même, des expositions non létales à l'hydrogène sulfuré ont été souvent décrites sans toutefois description ou évaluation des paramètres d'exposition (durées, concentrations). Dans ces cas, les signes cliniques observés sont multiples et variés. Les principaux symptômes sont des troubles respiratoires liés à l'action irritante locale du gaz et des troubles nerveux et respiratoires liés à l'action systémique après absorption pulmonaire.

- ◆ **Haggard (1925) ; Kaipainen (1954) ; Milby (1961) ; Kleinfeld (1964) ; Schwander (1972) ; Burnett (1977) ; Gosselin (1979) ; Campaña (1989) ; Glass (1990) ; Tanaka (1996) ; Hessel (1997) ; Buick (2000)**

Dans tous les cas décrits d'exposition accidentelle, les concentrations estimées semblent avoir été très élevées (supérieures au seuil de détection olfactive et/ou estimation après mesure des concentrations dans les jours suivants l'accident) et les temps d'exposition très variables. En cas de secours rapides, la mortalité constatée reste toutefois faible (environ 5 % des populations exposées). Les symptômes respiratoires et neurologiques observés sont ceux décrits précédemment pour la forme aiguë. En cas de prise en charge médicale, aucun des survivants n'a présenté de séquelles à long terme.

- ◆ **Simson (1971)**

Cet auteur rapporte un cas d'exposition mortelle d'un jeune travailleur. Lors de cet accident, la concentration en hydrogène sulfuré a été estimée à au moins 600 ppm et la durée d'exposition à environ 15 minutes.

◆ **Hurwitz (1954)**

Il décrit une exposition d'environ 30 minutes (concentration en hydrogène sulfuré inconnue) pour laquelle la victime a présenté des séquelles. Après une hospitalisation prolongée (1 mois), ce qui est rare pour ce type d'intoxication, les troubles cardiaques ont disparu mais l'individu présente toujours des troubles neurologiques divers. Un examen clinique du patient, 3 mois après l'exposition, souligne la persistance de ces signes nerveux (exagération généralisée des réflexes, légère augmentation du tonus musculaire des jambes, strabisme oculaire suggérant une paralysie pseudo-bulbaire, paralysie des muscles faciaux). L'exposition à de fortes concentrations en hydrogène sulfuré entraîne une apnée (réversible en cas de secours rapides) responsable de lésions hypoxiques cérébrales. Il semble que d'éventuelles séquelles neurologiques suite à une exposition soient en fait liées à ces lésions plutôt qu'à une action neurotoxique directe de l'hydrogène sulfuré.

◆ **Arnold et al., (1985)**

Ces auteurs ont examiné 250 cas d'expositions accidentelles de travailleurs dans les années 80. Malgré des concentrations en hydrogène sulfuré parfois très élevées, ils confirment un taux de mortalité faible. Quelques rares cas de séquelles ont été constatées. Celles-ci sont liées à de graves chutes survenues lors de la perte de connaissance induite par le toxique.

◆ **Tvedt et al., (1991)**

Cet article rapporte les cas de six patients exposés à des concentrations estimées à 500-1 000 ppm pour des durées comprises entre 1 et 20 minutes.

Pour les six individus, cet auteur évoque la persistance de troubles neurologiques suite à ces expositions. Pour 5 des 6 patients, les expositions ont été de 5 à 15-20 minutes avec perte de conscience et coma plus ou moins prolongé (quelques heures à 2 semaines). Ces individus ont présenté des troubles neurologiques persistants tels que des tremblements, de l'ataxie, un signe de Romberg positif (signe d'atteinte du centre de l'équilibre (cervelet)), des réflexes musculotendineux modifiés, des troubles de la vision et de la mémoire ainsi qu'une diminution de la sensibilité des extrémités. Toutefois, pour les auteurs, ces signes d'atteinte cérébrale sont en accord avec la durée limite critique de 4-5 minutes pour l'apparition de séquelles induites par l'hypoxie.

Il est également évoqué le cas d'un individu exposé environ 1 minute (fuite) avec une perte de conscience de quelques minutes. La concentration d'exposition semble avoir été supérieure à 1000 ppm au regard des signes cliniques observés et de la persistance d'une perte de l'odorat pendant 3 ans. Dix mois après l'exposition, ce patient présentait également des épisodes de tremblements, une diminution des capacités d'élocution et une fatigabilité accrue. Deux ans après l'exposition, l'état général de cet individu apparaissait normal ainsi que les tests neurologiques. Une évaluation 5 ans après l'accident a montré néanmoins des troubles nerveux identiques à ceux observés au premier contrôle (à 10 mois) sans explication médicale.

3.2. DONNEES EXPERIMENTALES CHEZ DES VOLONTAIRES SAINS

Entre 1991 et 1997, **Bhambhani et al.**, ont mené plusieurs études chez des volontaires sains, hommes et femmes. Ces sujets ont été exposés à des concentrations de 0,5 à 10 ppm, pour des durées allant jusqu'à 30 minutes. Les expositions ont été effectuées au repos et pendant des phases d'exercice physique d'intensité variable.

Pour une concentration de 5 ppm pendant 30 minutes, au cours d'un exercice physique intense, une augmentation de la consommation en oxygène est observée ainsi qu'une augmentation du taux de lactates dans le sang. Aucune altération de la fréquence cardiaque, ni de la ventilation pulmonaire n'est mise en évidence.

Pour une exposition de 30 minutes, à 5 ppm d'hydrogène sulfuré lors d'une activité physique maximale, quelques variations transitoires d'activités enzymatiques sanguines et musculaires sont notables.

Pour une exposition de 15 minutes à la concentration de 10 ppm, même pour des phases d'activité physique intense, aucun signe clinique n'est observé chez les volontaires. Une augmentation des taux métabolique et ventilatoire est notée mais sans altération de la fonction pulmonaire. Enfin, il apparaît qu'une exposition à l'hydrogène sulfuré modifie les besoins en oxygène des muscles en activité intense.

4. DONNEES DE TOXICITE CHEZ L'ANIMAL

De nombreux cas d'intoxication fatale ont été décrits concernant des animaux de rente (volailles, porcins, petits ruminants). Les données provenant d'études expérimentales sur animaux de laboratoire sont en nombre restreint. De plus, ces études, très anciennes, sont de qualité discutable. Il apparaît que l'espèce animale la plus sensible est le canari et la plus résistante, les ovins. Toutefois, les différences interspécifiques sont faibles.

Un ensemble d'études chez différentes espèces animales a été réalisé par **Sayers et al.**, (1925) et rapporté dans le document OMS IPCS (1981). Les différentes espèces animales ont été exposées de manière variable de quelques minutes à quelques heures à des concentrations comprises entre 1 et 1 500 ppm. Pour des concentrations inférieures au seuil de létalité, les principales manifestations sont résumées dans le tableau ci-après; il s'agit essentiellement de signes d'irritation :

CONCENTRATION (ppm)	DUREE	OBSERVATIONS
100-150	plusieurs heures	Irritations locales des yeux et de la gorge
200-300	60 minutes	Irritation des muqueuses oculaires et nasales
500-700	< 60 minutes	Irritations oculaires et respiratoires
	plusieurs heures	Mort
900	30 minutes	Effets systémiques sévères
	60 minutes	Mort
1 500	15-30 minutes	Mort

4.1. DESCRIPTION DES ETUDES EXPERIMENTALES

4.1.1. Etude des effets létaux

Le détail des conditions expérimentales est donné en Annexe (cf. §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 (1990), Arts (1989)

Il s'agit de deux articles différents basés sur la même étude, visant à déterminer une relation concentration - temps - mortalité chez des rats et des souris exposés à l'hydrogène sulfuré.

Cette étude est la plus complète dont nous disposons concernant les données de mortalité. La toxicité de l'hydrogène sulfuré a été évaluée à la fois chez le rat Wistar et chez la souris Swiss pour diverses concentrations.

Des animaux des deux sexes (5/sexe/lot) ont été exposés pendant 5, 10, 30 ou 60 minutes à différentes concentrations d'hydrogène sulfuré. Une étude de la mortalité a été réalisée dans le but de déterminer des valeurs de CL₅₀ en fonction de chaque durée d'exposition ainsi que du nombre d'animaux par lot (de 1 à 5 /sexe).

Pour 5 animaux /sexe /lot, les résultats sont obtenus par les équations probit (déterminant la probabilité P de mortalité en fonction de la concentration C et du temps T) suivantes :

- Rat : $P = -6,4 + 14,9\text{Ln}C - 1,8\text{Ln}T$
- Souris : $P = -12,1 + 9,7\text{Ln}C + 3,2\text{Ln}T$

A partir de ces équations probit, le calcul de la valeur « n » de la loi de Haber est possible. Cette valeur est respectivement de 8,3 pour le rat et 3 pour la souris.

Les résultats montrent que le fait de faire varier le nombre d'animaux par sexe de 1 à 5 par lot influence la valeur des paramètres des équations probit sans néanmoins entraîner de différences au niveau des CL₅₀.

De plus, il semble qu'il n'y ait pas de relation dose-effet clairement observable. Les données de mortalité répertoriées sont plutôt en faveur d'une notion d'effet seuil.

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

	RAT		SOURIS	
TEMPS (min)	CL ₅₀ (g/m ³ - ppm)		CL ₅₀ (g/m ³ - ppm)	
10	1,16	812	1,61	1127
30	1,01	707	1,11	777
60	0,95	665	0,94	658

◆ **Vernot et al., (1977)**

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

Les valeurs de CL₅₀ de l'hydrogène sulfuré pour une durée d'exposition de 60 minutes sont les suivantes :

- Rat CL₅₀ = 712 ppm
- Souris CL₅₀ = 634 ppm

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. Néanmoins, les données de mortalité en fonction des concentrations d'exposition sont disponibles dans un article de synthèse et sont reportées dans le tableau 1 en Annexe.

Si l'on examine les CL₅₀ obtenues pour les deux études précédentes, il apparaît que malgré des protocoles expérimentaux et des analyses probit différents, les valeurs calculées sont cohérentes pour des durées d'exposition voisines.

◆ **Prior et al., (1988)**

Cette étude vise à déterminer l'existence de différences intersouches chez le rat . A cet effet, 476 rats mâles et femelles Long Evans, Sprague Dawley et Fischer ont été exposés à l'hydrogène sulfuré pour des durées de 2, 4 et 6 heures.

Pour chaque temps d'exposition les concentrations létales 50 % et 10 % ont été calculées. Les résultats sont reportés dans le tableau suivant :

TEMPS (min)	CL ₁₀ (ppm)	CL ₅₀ (ppm)
120	549	587
240	422	501
360	299	335

L'examen des résultats montre que la mortalité la plus élevée correspond aux concentrations les plus fortes, indépendamment du temps d'inhalation. Une différence appréciable relative au sexe est également notée avec 30 % de mortalité chez les mâles pour 20 % chez les femelles, indépendamment de leur souche. Enfin, la perte de poids observée apparaît proportionnelle à la concentration d'hydrogène sulfuré et au temps d'exposition avec une différence entre les souches (plus élevée chez les Sprague Dawley et les Long Evans).

L'examen post-mortem révèle la présence d'exsudats dans les cavités nasales ainsi que des lésions extensives (marquées à sévères) d'œdème pulmonaire.

◆ **Hays (1972)**

Ces travaux réalisés chez la souris font l'objet d'une thèse de l'université du Missouri cité dans le NIOSH en 1977. Les animaux ont été exposés à diverses concentrations pour des durées variant de 1 à 18,5 heures.

Pour la souris, la CL₅₀ 60 minutes est de 673 ppm.

◆ **Tansey et al., (1981)**

Pour la détermination de la concentration létale, cette équipe a exposé des lots de 5 rats mâles et 5 rats femelles à des concentrations d'hydrogène sulfuré comprises entre 0 et 600 ppm, pendant 4 heures.

Pour le rat, la CL₅₀ 4 heures est de 444 ppm.

◆ **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 à l'hydrogène sulfuré par inhalation jusqu'à leur mort mais au maximum 16 heures. Les concentrations testées sont 16, 63, 250 et 1000 ppm.

Les résultats obtenus sont reportés dans le tableau suivant :

	RAT	SOURIS
	LT ₅₀ (min)	LT ₅₀ (min)
16 ppm	> 960	> 960
63 ppm	> 960	804
250 ppm	> 960	410
1000 ppm	14	18

Pour les fortes concentrations (1 000 et 250 ppm), l'examen macroscopique révèle des lésions correspondant à un tableau d'état de choc. On note une congestion du foie, des reins, et de l'encéphale ; des lésions hémorragiques pulmonaires associées à un œdème pulmonaire sévère et un arrêt cardiaque en phase systolique.

A la concentration de 63 ppm, seules la congestion cérébrale et les hémorragies pulmonaires restent marquées.

N.B. : cette étude montre également que les insectes (mouches) sont beaucoup plus sensibles aux effets toxiques de l'hydrogène sulfuré (LT₅₀ inférieurs). L'observation d'une mortalité importante chez ces insectes peut servir de signal d'alerte pour des concentrations supérieures au seuil d'anesthésie olfactive.

4.1.1.2. Chez le Lapin

Ten Berge et al., (1986) ont utilisé des données expérimentales de mortalité chez le lapin afin de déterminer les paramètres de son équation probit.

Ces données sont issues des études de **Lehmann** (1892) (article en allemand, sans résumé en anglais). L'équation probit pour la détermination de la CL₅₀ est la suivante :

$$Y = - 42,6 + 5,13 \log C + 2,36 \log T$$

La valeur du coefficient *n* de la loi de Habert ($C^n \cdot T = k$) est donc de (5,13/2,36) soit 2,2 pour l'hydrogène sulfuré.

4.1.1.3. Chez le Chien

Haggard (1925) a étudié la toxicité de l'hydrogène sulfuré chez le chien par inhalation pour des concentrations de 1 000, 1 500 et 2 000 ppm.

A la concentration de 1 000 ppm, pour une durée d'exposition de 15 à 20 minutes, les animaux présentent des troubles respiratoires ainsi qu'une apnée, réversible en cas d'apport d'oxygène. Ces manifestations sont d'intensité plus marquée pour 1 500 ppm.

A la concentration de 2 000 ppm, la paralysie respiratoire et la mort surviennent rapidement après 1 ou 2 inspirations.

4.1.1.4. Chez les Primates non humains

Lund et Wieland (1966) ont exposé des Macaques Rhésus à une concentration de 500 ppm d'hydrogène sulfuré. Cette étude se base sur des observations cliniques et l'enregistrement de la durée létale d'exposition.

Au cours de ces expérimentations, il est observé une perte de conscience, réversible ou non, des animaux après 15 minutes d'exposition.

Pour une durée d'exposition de 22 minutes, les singes présentent une anorexie, de l'ataxie ainsi qu'une nécrose cérébrale à l'examen nécropsique.

Pour une exposition de 35 minutes, des signes d'irritation de la conjonctive oculaire sont observés. Les animaux meurent d'arrêts respiratoire et cardiaque.

Cette étude comme celles réalisées chez d'autres espèces animales montre que les organes cibles principaux de la toxicité de l'hydrogène sulfuré par inhalation sont l'encéphale et l'appareil respiratoire (œdème pulmonaire sévère).

4.1.2. Etude des effets non létaux

4.1.2.1. Chez les Rongeurs : Rat et Souris

◆ Lopez et al. (1987, 1988)

Plusieurs études ont été réalisées par cette équipe en exposant des rats à diverses concentrations d'hydrogène sulfuré pendant 4 heures. Des examens histologiques et l'évaluation de certains paramètres cellulaires ont ensuite été effectués.

Cette équipe a réalisé une étude de mortalité de manière plus tardive (1989). Ils ont observé 100 % de létalité pour une exposition de 3 minutes à 1 655 ppm.

Au niveau des cavités nasales, il apparaît que des concentrations supérieures à 196 ppm sont nécessaires pour induire des lésions histologiques détectables. La distribution anatomique de ces lésions correspond à la zone médiane des cavités nasales. L'examen microscopique révèle une dégénérescence nécrotique des muqueuses respiratoires et olfactives à la concentration de 392 ppm. Une régénération rapide de la muqueuse respiratoire est observée alors que 44 heures après l'exposition, la muqueuse olfactive montre encore des figures d'exfoliation cellulaire.

Au niveau pulmonaire, à la concentration de 430 ppm, l'examen anatomo-pathologique révèle la présence d'un œdème pulmonaire sévère associé à une alvéolite fibrinocellulaire. Les lésions des cellules épithéliales alvéolaires et bronchiques ciliées sont modérées et transitoires (régénération rapide par mitoses).

L'étude des liquides de lavages nasaux et bronchoalvéolaires met en évidence une forte augmentation du taux protéique et de l'activité de certaines enzymes (LDH, Phosphatase alcaline) à 400 ppm. La présence de cet exsudat protéique correspond à une augmentation de la perméabilité vasculaire responsable de la genèse des œdèmes pulmonaires observés lors d'expositions aiguës à l'hydrogène sulfuré.

◆ **Khan et al.**, (1990, 1991)

Cet auteur a réalisé plusieurs études *ex vivo* sur différents constituants pulmonaires issus de rats exposés à l'hydrogène sulfuré. Les animaux (6 ou 12 par lot) ont été exposés pendant 4 heures à des concentrations croissantes (10-400 ppm) de toxique. L'étude des macrophages alvéolaires et des dosages des activités enzymatiques mitochondriales ont été effectués soit immédiatement après l'exposition, soit 1, 24 ou 48 heures après.

L'analyse des liquides de lavages bronchoalvéolaires montre que 90 % des cellules présentes sont des macrophages pulmonaires dont la viabilité n'est diminuée qu'à la concentration de 400 ppm.

Pour des concentrations comprises entre 50 et 400 ppm, il est observé une diminution marquée à sévère des activités cytochrome c oxydase et succinate oxydase de la chaîne respiratoire mitochondriale. Ces activités retrouvent des valeurs quasiment de base après 48 heures.

Enfin, on note que les concentrations létales de 500 et 700 ppm pour une exposition de 4 heures correspondent à une inhibition supérieure à 90 % de l'activité cytochrome c oxydase.

◆ **Green et al.**, (1991)

Des groupes de 6 rats mâles Fischer 344 ont été exposés à 200 et 300 ppm d'hydrogène sulfuré pendant 4 heures. Les animaux ont été sacrifiés 1 heure après l'exposition et des lavages bronchoalvéolaires ont été pratiqués.

Chez les animaux exposés à 200 ppm, aucun signe clinique, ni aucune lésion pulmonaire macroscopique ne sont observés. Il est noté des foyers alvéolaires d'œdème périvasculaire ainsi qu'une augmentation du taux protéique et de l'activité lactate déshydrogénase dans les liquides de lavages.

Les poumons des animaux exposés à 300 ppm présentent des foyers rougeâtres d'atélectasie pulmonaire et des lésions d'œdème alvéolaire pérbronchiques et périvasculaires. Une augmentation du taux protéique et de l'activité lactate déshydrogénase dans les liquides de lavages est également observée. De plus, à ce niveau d'exposition, des altérations des paramètres du surfactant pulmonaire sont mises en évidence.

◆ **Michal et al.**, (1950)

Cette équipe a étudié la toxicité oculaire de l'hydrogène sulfuré en exposant des rats en faisant varier les paramètres d'exposition.

Pour une concentration létale de 1 300 ppm pendant 10 minutes, les rats présentent des lésions de la cornée correspondantes à celles décrites chez l'homme. Cette atteinte oculaire se manifeste par un œdème du stroma cornéen et une exfoliation des cellules épithéliales. Des lésions identiques sont mises en évidence pour une exposition de 3 heures à la concentration de 54 ppm.

4.1.2.2. Chez le Lapin

Kosmider et al., (1967) ont étudié la toxicité cardiaque successive à une intoxication aiguë à l'hydrogène sulfuré. Pour cela, ils ont exposé 10 lapins pendant 90 minutes à la concentration de 0,1 mg/L soit 70 ppm et 17 lapins à cette même concentration, 30 minutes par jour pendant 5 jours. Au terme de cette exposition, la fonction cardiaque a été évaluée par un électrocardiogramme (ECG) et des dosages d'activités enzymatiques.

Pour l'exposition aiguë, les animaux ont présenté une perte de conscience et l'ECG a révélé des troubles de la repolarisation ventriculaire sans présence d'arythmie. Une diminution des activités enzymatiques ATP phosphorylase et NADPH₂ oxydoreductase a également été mesurée au niveau du sang et des fibres musculaires. Il est intéressant de souligner que, malgré la perte de conscience des animaux, le seul effet persistant au terme de l'exposition est une irritation des voies oculaires et respiratoires.

Pour l'exposition subaiguë, les ECG des animaux ont montré une arythmie (extrasystoles ventriculaires ou fibrillation auriculaire) persistante dans les jours suivants. Cette arythmie est néanmoins réversible par traitement par voie intraveineuse.

Dans les deux types d'exposition, l'examen histologique montre que ces manifestations sont liées à une action cytotoxique directe de l'hydrogène sulfuré sur les cellules myocardiques.

4.1.2.3. Chez le Chat

Des chats ont été exposés à une concentration de 900 ppm d'hydrogène sulfuré pendant 5 minutes. [Beauchamp, 1984]. Chez ces animaux, il est observé une augmentation des érythrocytes circulants liés à une splénocontraction induite par le toxique. Cette observation a également été effectuée chez le lapin mais pour une concentration de 1 700 ppm.

De plus, les animaux exposés ont présenté une augmentation de la glycémie. Cette hyperglycémie a été induite par une stimulation réflexe des glandes surrénales via les chémorécepteurs carotidiens.

4.1.2.4. Chez les Primates non humains

Lund et Wieland (1966) ont exposé des Macaques Rhésus à une concentration de 500 ppm d'hydrogène sulfuré. [Beauchamp, 1984].

Pour une durée d'exposition de 22 minutes, l'examen histologique montre une nécrose du cortex cérébral avec une atteinte des cellules de Purkinje et des foyers de gliose. Cette cytotoxicité nerveuse de l'hydrogène sulfuré se caractérise par une diminution des synthèses protéiques cellulaires et de certaines activités enzymatiques (Phosphatase alcaline, Adénosine triphosphatase).

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 Arts** (1989, 1990)
- ◆ **Vernot** (1972)
- ◆ **Prior** (1988)

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

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

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

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

- **Souris** $Y = 4,39 \text{ Log}(\text{concentration}) + 1,49 \text{ Log}(\text{temps}) - 34,41$ $n = 4,39/1,49 = 2,95$
- **Rat** $Y = 9,96 \text{ Log}(\text{concentration}) + 2,21 \text{ Log}(\text{temps}) - 72,88$ $n = 9,96/2,21 = 4,5$

Pour la détermination de la valeur A.E.G.L-3 (Fédéral Register, mars 2000), les données expérimentales de Vernot (1972) ont été utilisées afin de calculer cette constante n . Chez le rat, la valeur retenue par le comité A.E.G.L est $n = 4,3$.

Ten Berge et *al.*, (1986) ont utilisé pour différentes substances chimiques, des données expérimentales de mortalité afin de déterminer ce type d'équations probit et calculer la valeur n de la loi de Haber. Pour l'hydrogène sulfuré, les données expérimentales sont issues des travaux de Lehmann (1892). L'équation probit obtenue chez le chat et le lapin est la suivante :

$$Y = -42,6 + 5,13 \text{ Ln}C + 2,36 \text{ Ln}T \quad \text{soit } n = 2,2$$

De plus, dans le Green Book (TNO, 1992), d'autres équations probit ont été établies qui sont les suivantes :

- **Espèce animale inconnue** $Y = 4,3 \ln C + 3,01 \ln T - 32,92$ $n = 4,3/3,01 = 1,43$
- **Chat, Lapin** (Pas de référence) $Y = 5,8 \ln C + 2,9 \ln T - 44,7$ $n = 5,8/2,9 = 2,0$

Les valeurs publiées dans le Green Book et par **Ten Berge** présentent des valeurs pour les paramètres de régression et la constante n de Haber différentes des valeurs déterminées dans cette présente synthèse (espèces animales différentes). Néanmoins, la valeur de cette même constante n déterminée dans le cadre du document AEGL ($n = 4,3$ - étude chez le rat) est en adéquation avec la valeur obtenue dans le cadre de cette étude chez le rat. Les résultats que l'on peut obtenir sont donc fortement liés aux études retenues et à leurs données expérimentales.

4.3. ANALYSE DES EFFETS NON LETAUX

Quelle que soit l'espèce animale envisagée, il apparaît que l'hydrogène sulfuré présente une toxicité pulmonaire directe et systémique. Les études disponibles chez l'homme montrent que les mécanismes d'action toxique sont identiques à ceux observés chez l'animal, c'est-à-dire une action locale irritante et une action systémique.

Les diverses études réalisées chez le chien, le chat, les rongeurs, le cobaye, le lapin, ... montrent l'importance d'un effet de seuil (peu ou pas de relation effets-dose) au dessus duquel les lésions sont rapidement létales. Cet ensemble d'études chez différentes espèces animales a été réalisé par **Sayers et al.**, (1925) et rapporté dans le document OMS IPCS (1981) (Cf page 11).

Les données épidémiologiques disponibles chez l'homme n'apportent pas de compléments pour l'évaluation des effets réversibles/irréversibles sachant que les paramètres d'exposition ne sont pas connus. On peut toutefois retenir l'étude de **Simsom** mettant en évidence un seuil léthal d'environ 600 ppm pour 15 minutes d'exposition.

Il est intéressant de retenir également que les survivants à des expositions même à des concentrations élevées en hydrogène sulfuré ne présentent pas de séquelles à long terme.

D'après les différentes études analysées, les effets critiques retenus sont l'irritation des voies aériennes supérieures et profondes ainsi que la toxicité systémique induite par l'hydrogène sulfuré.

Les données peuvent être rassemblées dans le tableau ci-après :

Espèces	Concentration (ppm)	Durée d'exposition (minutes)	Effets	Références
Singe	500	22	Ataxie, anorexie, nécrose cortex cérébral	Lund (1966)
	500	35	Irritation oculaire, toxicité systémique létale	
Chat	900	5	Variations des paramètres sanguins	Beauchamp (1984)
Lapin	1 700	5		
Lapin	70	90	Perte de connaissance, variations électrocardiogramme	Kosmider (1967)
	70	30' × 5	Variations électrocardiogramme, cytotoxicité cellules myocardiques	
Rat	1 300 (*)	10	Lésions cornéennes réversibles	Michal (1950)
	54	180		
Rat	200	240	Foyers œdème alvéolaires, ▼ taux protéique et LDH dans LBA	Green (1991)
	300	240	Atélectasie pulmonaire, foyers œdème alvéolaires, altérations surfactant pulmonaire, ▼ taux protéique et LDH dans LBA	
Rat	500	240	Toxicité systémique et mort	Khan (1990, 1991)
	400	240	Atteinte respiratoire (infiltrat macrophagique)	
	< 400	240	Altérations réversibles activités enzymatiques de la respiration cellulaire	
Rat	430	240	Œdème pulmonaire	Lopez (1987, 1988)
	392	240	Nécrose muqueuse nasale respiratoire et olfactive	
Homme	≈ 600	≈ 15	Mortalité	Simson (1971)
Homme	1 000	1	Perte de l'olfaction pendant 3 ans	Tvedt (1991)
	500-1 000	5-20	Troubles neurologiques persistants (liés à l'hypoxie)	

(*) : concentration létale

5. REVUE DES RESULTATS

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

Les résultats des études montrent que la sensibilité d'espèce est fonction de la durée d'exposition. En effet, si nous comparons les valeurs de CL₅₀ estimées pour une durée d'exposition inférieure à 30 minutes, il apparaît que l'espèce la plus sensible est le rat. Néanmoins, pour des durées d'exposition supérieures à 30 minutes, il semble que la souris présente une sensibilité supérieure à celle du rat. (Zwart, Vernot). De ce fait, différents auteurs en concluent que le rat et la souris présentent une sensibilité quasiment identique.

D'autres études montrent également une différence de sensibilité dépendante du sexe chez le rat. En effet, l'exposition à de fortes concentrations d'hydrogène sulfuré entraîne un taux de mortalité supérieur chez les males mais sans répercussions statistiques significatives lors du calcul des CL₀₁ et CL₅₀.

Les données disponibles chez l'homme montrent que les mécanismes d'action toxique de cette substance sont identiques à ceux décrits chez l'animal, ce qui facilite l'extrapolation des données animales à l'homme. Nous pouvons rappeler que l'hydrogène sulfuré présente à la fois une action irritante locale et une action systémique sur différents organes cibles dont le système nerveux central.

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 CL₀₁ pour des durées d'exposition pour 1, 10, 20, 30 et 60 minutes. L'analyse des résultats montre que la sensibilité d'espèce est dépendante du temps d'exposition. D'un point de vue statistique, le nombre restreint de données analysées chez la souris rend les valeurs de CL₅₀ et CL₀₁ obtenues chez le rat plus pertinentes (puissance statistique meilleure).

Pour la détermination des seuils d'effets létaux, les valeurs de CL₀₁ pour des temps d'exposition de 1, 10, 20, 30 et 60 minutes ont été examinées chez le rat et la souris. Les résultats sont reportés dans le tableau ci-après :

CL ₀₁				
Temps (minutes)	Rat		Souris	
	mg/m ³	ppm	mg/m ³	ppm
1	1 704	1 193	2 129	1 521
10	1 023	716	963	688
20	877	614	759	542
30	801	561	661	472
60	687	481	521	372

Malgré la meilleure puissance statistique des résultats chez le rat, l'examen de ces valeurs par le groupe d'experts a permis de retenir les valeurs obtenues chez la souris comme seuils d'effets létaux. En effet, parmi les données bibliographiques disponibles, il faut souligner la présence de mortalité chez des singes pour une exposition à 500 ppm pendant 35 minutes (Lund) et la description d'une exposition mortelle humaine pour une exposition d'environ 15 minutes à environ 600 ppm (Simson). Ainsi, les seuils d'effets létaux pour l'hydrogène sulfuré sont suivants :

TEMPS (min)	CONCENTRATION	
	mg/m ³	ppm
1	2 129	1 521
10	963	688
20	759	542
30	661	472
60	521	372

5.3. SEUILS DES EFFETS REVERSIBLES / IRREVERSIBLES

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

L'analyse des données publiées et la particularité de l'hydrogène sulfuré de présenter un effet de seuil (peu ou pas de relation dose-effet), permettent de faire les trois propositions suivantes pour la détermination des seuils d'effets irréversibles :

- soit le choix d'un seuil unique à 300 ppm, quel que soit le temps d'exposition (cas 1) ;
- soit de retenir les valeurs des effets létaux corrigées d'un facteur 2 (cas 2) ;
- soit de déterminer ces valeurs à partir des données de l'étude de Lund en prenant comme valeur « n » celle obtenue chez la souris soit 2,95 (cas 3).

Les valeurs ainsi déterminées sont répertoriées dans le tableau suivant :

Durée d'exposition (min)	Cas 1	Cas 2	Cas 3
1	300	760	1 401
10	300	344	653
20	300	271	516
30	300	236	451
60	300	186	358

Après examen de ces valeurs par le groupe d'experts, il s'avère que les valeurs des cas 2 et 3 sont trop élevées et proches des valeurs des seuils d'effets létaux.

Une nouvelle proposition est faite basée sur l'application de la loi de Haber à partir des études de Michal chez le rat (lésions cornéennes réversibles, 54 ppm/3 heures) et de Kosmider chez le lapin (signes cardiaques, 70 ppm/90 minutes). Les valeurs calculées sont alors les suivantes :

Durée d'exposition (min)	Rat	Lapin
1	314	322
10	144	147
20	114	117
30	99	102
60	78	80

Ces deux études sont donc retenues pour fixer les valeurs seuils des effets réversibles/irréversibles. De plus, les valeurs retenues sont confortées par les données d'exposition humaine de l'étude de Green ainsi que celle d'Ahlborg (exposition humaine avec perte de conscience, 230 ppm/20 minutes). Ainsi, les seuils retenus sont les suivants :

TEMPS (min)	CONCENTRATION (ppm)
1	320
10	150
20	115
30	100
60	80

6. CONCLUSION

Les seuils de toxicité aiguë en cas d'émission accidentelle d'hydrogène sulfuré 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	
	mg/m ³	ppm
1	2 129	1 521
10	963	688
20	759	542
30	661	472
60	521	372

◆ Seuils d'effets irréversibles

TEMPS (min)	CONCENTRATION (ppm)
1	320
10	150
20	115
30	100
60	80

7. REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

1. (1975) Hydrogen Sulfide. vol , *In: Toxic and Hazardous Industrial chemicals safety manual For handling and disposal with toxicity and hazard data*, Eds, 279-281.
2. **Adelson L. and Sunshine I.** (1966) - Fatal hydrogen sulfide intoxication. *Arch Path*, **81**, 375-380.
3. **Ahlborg G.** (1951) - Hydrogen sulfide poisoning in shale oil industry. *Am Med Assoc Ind Hyg Occup Med*, **3**, 247-266.
4. **Arnold I.M., Dufresne R.M., Alleyne B.C. and Stuart P.J.** (1985) - Health implication of occupational exposures to hydrogen sulfide. *J Occup Med*, **27**, 5, 373-376.
5. **Arts J.H., Zwart A., Schoen E.D. and Klokman-Houweling J.M.** (1989) - Determination of concentration-time-mortality relationships versus LC50s according to OECD guideline 403. *Exp Pathol*, **37**, 1-4, 62-66.
6. **Beauchamp R.O., Bus J.S., Popp J.A., G.J. B. and Andjelkovich D.A.** (1984) - A critical review of the literature on hydrogen sulfide toxicity. *Crit Rev Toxicol*, **13**, 1, 25-97.
7. **Beck J.F., Cormier F. and Donini J.C.** (1979) - The combined toxicity of ethanol and hydrogen sulfide. *Toxicol. Lett*, **3**, 311-313.
8. **Bhambhani Y., Burnham R., Snyder G. and MacLean I.** (1997) - Effects of 10-ppm hydrogen sulfide inhalation in exercising men and women. Cardiovascular, metabolic, and biochemical responses. *J Occup Environ Med*, **39**, 2, 122-129.
9. **Bhambhani Y., Burnham R., Snyder G., MacLean I. and Lovlin R.** (1996a) - Effects of 10-ppm hydrogen sulfide inhalation on pulmonary function in healthy men and women. *J Occup Environ Med*, **38**, 10, 1012-1017.
10. **Bhambhani Y., Burnham R., Snyder G., MacLean I. and Martin T.** (1994) - Comparative physiological responses of exercising men and women to 5 ppm hydrogen sulfide exposure. *Am Ind Hyg Assoc J*, **55**, 11, 1030-1035.
11. **Bhambhani Y., Burnham R., Snyder G., MacLean I. and Martin T.** (1996b) - Effects of 5 ppm hydrogen sulfide inhalation on biochemical properties of skeletal muscle in exercising men and women. *Am Ind Hyg Assoc J*, **57**, 5, 464-468.
12. **Bhambhani Y. and Singh M.** (1991) - Physiological effects of hydrogen sulfide inhalation during exercise in healthy men. *J Appl Physiol*, **71**, 5, 1872-1877.
13. **Buick J.B., Lowry R.C. and Magee T.R.** (2000) - Is a reduction in residual volume a sub-clinical manifestation of hydrogen sulfide intoxication? *Am J Ind Med*, **37**, 3, 296-299.
14. **Burnett W.W., King E.G., Grace M. and Hall W.F.** (1977) - Hydrogen sulfide poisoning: review of 5 years' experience. *Can Med Assoc J*, **117**, 11, 1277-1280.

15. **Campanya M., Sanz P., Reig R., Nogue S., Obiols J., Freixa A. and Corbella J.** (1989) - Fatal hydrogen sulfide poisoning. *Med Lav*, **80**, 3, 251-253.
16. **Elkins H.B.** (1939) - Toxic fumes. *Ind. Med.*, **8**, 426-432.
17. **Elkins H.B.** (1950) - Hydrogen sulfide. New York, vol 8, p 95 & 232.
18. **Evans C.L.** (1967) - The toxicity of hydrogen sulfide and other sulfides. *Quart J Exp Physiol*, **52**, 231-248.
19. **Federal Register** (2000) - Proposed AEGL values For hydrogen sulfide, vol 65.
20. **Glass D.C.** (1990) - A review of the health effects of hydrogen sulphide exposure. *Ann Occup Hyg*, **34**, 3, 323-327.
21. **Green F.H., Schurch S., De Sanctis G.T., Wallace J.A., Cheng S. and Prior M.** (1991) - Effects of hydrogen sulfide exposure on surface properties of lung surfactant. *J Appl Physiol*, **70**, 5, 1943-1949.
22. **Guidotti T.L.** (1996) - Hydrogen sulphide. *Occup Med (Lond)*, **46**, 5, 367-371.
23. **Haggard H.W.** (1925) - The toxicology of hydrogen sulfide. *J IndHyg*, **7**, 113-121.
24. **Hessel P.A., Herbert F.A., Melenka L.S., Yoshida K. and Nakaza M.** (1997) - Lung health in relation to hydrogen sulfide exposure in oil and gas workers in Alberta, Canada. *Am J Ind Med*, **31**, 5, 554-557.
25. **Higuchi Y. and Fukamachi M.** (1977) - Behavioral studies on toxicity of hydrogen sulfide by means of conditioned avoidance responses in rats. *Folia Pharmacol. Jpn.*, **73**, 3, 307.
26. **Hulbert W.C., Prior M.G., Pieroni P. and Florence Z.** (1989) - Hyperresponsiveness in rats after 5 weeks exposure to hydrogen sulfide. *Clin Invest Med*, **12**, B89..
27. **Hurwitz L.J. and Taylor G.I.** (1954) - Poisoning by sewergas with unusual sequelae. *Lancet*, **1**, 1110-1112.
28. **Jappinen P., Vilkkä V., Marttila O. and Haahtela T.** (1990) - Exposure to hydrogen sulphide and respiratory function. *Br J Ind Med*, **47**, 12, 824-828.
29. **Johnstone R.T. and Saunders W.B.** (1960) - Noxious gases: hydrogen sulfide (H₂S). *Occup Disd Ind Med*, **115**.
30. **Jones J.P.** (1975) - Hazards of hydrogen sulfide gas. , **16**.
31. **Kaipainen W.J.** (1954) - Hydrogen sulfide intoxication. Rapidly transient changes in the electrocardiogram suggestive of myocardial infarction. *An. Med Intern Fenn*, **43**, 97-101.
32. **Kemper F.D.** (1966) - A near-fatal case of hydrogen sulfide poisoning. *Can Med Assoc J*, **94**, 1130-1131.
33. **Kleinfeld M., Giel C. and Rosso A.** (1964) - Acute hydrogen sulfide intoxication; an unusual source of exposure. *Ind Med Surg*, **33**, 656-660.

34. **Kosmider S., Rogala E. and Pacholek A.** (1967) - Electrocardiographic and histochemical studies of the heart muscle in acute experimental hydrogen sulfide poisoning. *Arch Immunol Ther Exp (Warsz)*, **15**, 5, 731-740.
35. **Lopez A., Prior M., Yong S., Albassam M. and Lillie L.E.** (1987a) - Biochemical and cytologic alterations in the respiratory tract of rats exposed for 4 hours to hydrogen sulfide. *Fundam Appl Toxicol*, **9**, 4, 753-762.
36. **Lopez A., Prior M., Yong S., Albassam M. and Lillie L.E.** (1987b) - Nasal lesions in rats exposed to hydrogen sulfide for 4 hours. *Am J Vet Res*, **949**, 4, 71107-71111.
37. **McAnalley B.H., Lowry W.T., Oliver R.D. and Garriott J.C.** (1979) - Determination of inorganic sulfide and cyanide in blood using specific ion electrodes: application to the investigation of hydrogen sulfide and cyanide poisoning. *J Anal Toxicol*, **3**, 111-114.
38. **Michal F.V.** (1950) - Eye lesions caused by hydrogen sulfide. *Cesk Oftamol*, **6**, 5.
39. **Milby T.H.** (1962) - Hydrogen sulfide intoxication. Review of the literature and report of unusual accident resulting in two cases of nonfatal poisoning. *J Occup Med*, **4**, 431-437.
40. **Mitchell C.W. and Davenport S.J.** (1924) - Hydrogen sulfide literature. *Public health Rep.*, **39**, 1, 1-13.
41. **MMWR** (1986) - Occupational fatality following exposure to hydrogen sulfide - Nebraska. *Epidemiologic Notes and Reports*. vol 35, pp. 533-535
42. **OMS IPCS** (1981) - Environmental Health Criteria n° 19: Hydrogen sulfide. World Health Organisation, International Programme on Chemical Safety. <http://www.inchem.org/fullist.htm>.
43. **Poda G.A.** (1966) - Hydrogen sulfide can be handled safely. *Arch Environ Health*, **12**, 795.
44. **Prior M.G., Sharma A.K., Yong S. and Lopez A.** (1988) - Concentration-time interactions in hydrogen sulphide toxicity in rats. *Can J Vet Res*, **52**, 3, 375-379.
45. **Schwander D.** (1972) - Oedème pulmonaire toxique après inhalation d'hydrogène sulfuré. *Cahiers d'anesthesiologie*, **20**, 7, 785-792.
46. **Simson R.E. and Simpson G.R.** (1971) - Fatal hydrogen sulfide poisoning associated with industrial waste exposure. *Med J Aust*, **1**, 331-334.
47. **Sinitsyn S.N.** (1962) - Age of rats and sensitivity to hydrogen sulfide. *Farmakol Toksoko.*, **25**, 232. *article en russe*
48. **Smith R.P. and Gosselin R.E.** (1979) - Hydrogen sulfide poisoning. *J Occup Med*, **21**, 93-97.
49. **Spolyar L.W.** (1951) - Three men overcome by hydrogen sulfide in starch plant. *Ind Health Mon*, **11**, 8, 116-117.
50. **Tanaka S., Fujimoto S., Tamagaki Y., Wakayama K., Shimada K. and Yoshikawa J.** (1999) - Bronchial injury and pulmonary edema caused by hydrogen sulfide poisoning [letter]. *Am J Emerg Med*, **17**, 4, 427-429.

51. **Ten Berge W.F., Zwart A. and Appelman L.M.** (1986a) - Concentration - Time mortality response relationship of irritant and systemically acting vapours and gases. *Journal of Hazardous Materials*, **13**, 301-309.
52. **Ten Berge W.F., Zwart A. and Appelman L.M.** (1986) - Concentration - Time mortality response relationship of irritant and systemically acting vapours and gases. *J Hazard Mater*, **13**, 301-309.
53. **Thoman M.** (1969) - Sewer gas: hydrogen sulfide intoxication. *Clin Toxicol*, **2**, 4, 383-386.
54. **Tvedt B., Skyberg K., Aaserud O., Hobbesland A. and Mathiesen T.** (1991) - Brain damage caused by hydrogen sulfide: a follow-up study of six patients. *Am J Ind Med*, **20**, 1, 91-101.
55. **Verschueren K.** - Hydrogen sulfide. Van Nostrand Reinhold an International Thomson Publishing company - ITP, pp. 1120-1122.
56. **Yant W.P.** (1930) - Hydrogen sulfide in industry, occurrence, effects, and treatment , : . *Am J Public Health*, **20**, 598-608.
57. **Zwart A., Arts J.H.E. and Klokman -.H., J.M.** (1990) - Determination of concentration time mortality relationships to replace LC50 values. *Inhal Toxicol*, **2**, 105-117.

8. ANNEXES

Tableau 1 : principales données expérimentales sur la mortalité induite par l'hydrogène sulfuré

N.B. : La valeur des études est basée sur la cotation définie par Klimisch et Rosner

Etudes	Espèces	Durée d'exposition (min)	Concentration (ppm)	Nombre de décès	Nombre d'animaux par lot	Valeur
ZWART (1990) ARTS (1989)	Rat	5	652	0	10	1
			837	2	10	
			1282	10	10	
		10	652	0	10	
			839	8	10	
			1275	10	10	
		30	314	0	10	
			494	0	10	
			569	0	10	
			583	0	10	
			617	9	10	
			655	1	10	
			680	2	10	
			722	3	10	
		60	314	0	10	
			492	0	10	
			542	0	10	
			564	0	10	
			578	0	10	
			657	7	10	
			680	7	10	
CL₅₀ 10 min = 812 ppm CL₅₀ 30 min = 707 ppm CL₅₀ 60 min = 665 ppm						

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

Etudes	Espèces	Durée d'exposition (min)	Concentration (ppm)	Nombre de décès	Nombre d'animaux par lot	Valeur			
VERNOT (1972)	Rat	60	400	0	10	2			
			504	0	10				
			635	1	10				
			800	9	10				
CL₅₀ 60 min = 712 ppm									
KHAN (1990)	Rat	240	10	0	12	1			
			50	0	12				
			200	0	12				
			400	0	12				
			500	12	12				
			700	12	12				
PRIOR (1988)	Rat	120	450	0	156	1			
			474	8	156				
			491	13	156				
			501	39	156				
			522	78	156				
			536	108	156				
			566	140	156				
			587	156	156				
			240	320	0		144		
		350		6	144				
		369		14	144				
		404		36	144				
		441		72	144				
		491		109	144				
		549		137	144				
		616		144	144				
		CL₅₀ 120 min = 587 ppm CL₅₀ 240 min = 501 ppm CL₁₀ 120 min = 549 ppm CL₁₀ 240 min = 422 ppm							

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

Etudes	Espèces	Durée d'exposition (min)	Concentration (ppm)	Nombre de décès	Nombre d'animaux par lot	Valeur
LOPEZ (1989)	Rat	5	1655	5	5	1
LOPEZ (1987/88)	Rat	240	10	0	12	Effets non létaux
			200	0	12	
			400	0	12	
ZWART (1990)	Souris	5	652	0	10	1
			837	0	10	
			1282	3	10	
		10	652	0	10	
			839	0	10	
			1275	9	10	
		30	314	0	10	
			494	0	10	
			569	0	10	
			617	2	10	
			655	1	10	
			680	3	10	
		60	722	0	10	
			314	0	10	
			492	3	10	
			542	2	10	
			564	3	10	
			657	7	10	
680	6	10				
CL₅₀ 10 min = 1127 ppm CL₅₀ 30 min = 777 ppm CL₅₀ 60 min = 658 ppm						
VERNOT (1972)	Souris	60	400	2	10	2
			504	0	10	
			635	5	10	
			800	8	10	
CL₅₀ 60 min = 634 ppm						

Tableaux 2 et 3 : Seuils des effets létaux déterminés pour l'hydrogène sulfuré.

Tableau 2 : Résultats pour les **Souris**

Temps	CL1% [IC95]	CL50% [IC95]
1	1521 [1174 – 1937]	2587 [2045 – 3365]
10	688 [587 – 784]	1168 [1061 – 1314]
20	542 [464 – 608]	921 [862 – 1001]
30	472 [403 – 528]	801 [757 – 860]
60	372 [312 – 420]	632 [592 – 680]

Unités: temps en minutes, CL en ppm

Equation probit : $P = \Phi (4,39 \times \log(\text{dose}) + 1,49 \times \log(\text{temps}) - 34,41)$

Tableau 3 : Résultats pour les **Rats**

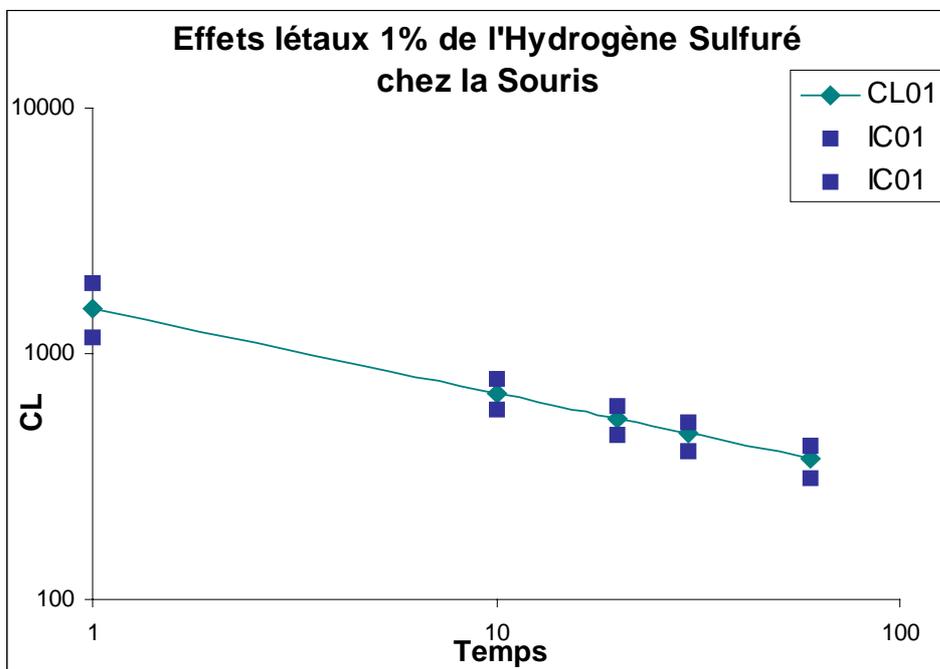
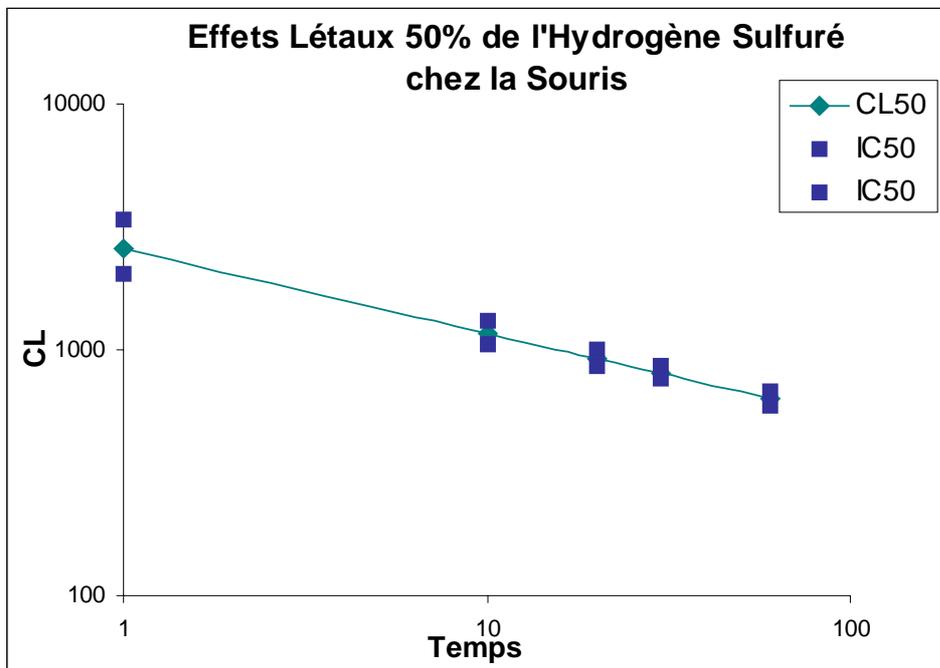
Temps	CL1% [IC95]	CL50% [IC95]
1	1193 [1118 – 1261]	1510 [1420 – 1599]
10	716 [687 – 740]	906 [876 – 935]
20	614 [593 – 631]	777 [757 – 796]
30	561 [544 – 575]	710 [695 – 724]
60	481 [469 – 491]	609 [601 – 617]

Unités: temps en minutes, CL en ppm

Equation probit : $P = \Phi (9,96 \times \log(\text{dose}) + 2,21 \times \log(\text{temps}) - 72,88)$

Graphes : Seuils des effets létaux déterminés pour l'Hydrogène Sulfuré

- Effets Létaux chez la SOURIS



Graphes : Seuils des effets létaux déterminés pour l'Hydrogène Sulfuré

- Effets Létaux chez le RAT

