



Seuils de Toxicité Aiguë Acide Cyanhydrique (HCN)

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
Unité d'Expertise des Substances Chimiques (ETSC)*

Avril 2005

Seuils de Toxicité Aiguë

Acide Cyanhydrique (HCN)

Rapport Final

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

Avril 2005

Sylvie TISSOT - Annick PICHARD

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

Personnes ayant participé à l'étude

Sylvie TISSOT - Annick PICHARD – Chantal GILLET

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

RESUME

Dans le cadre de la prévention des risques liés à des émissions accidentelles dans l'atmosphère de substances chimiques dangereuses, les gestionnaires de risques souhaitent disposer 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'Administration, de l'INERIS, et de l'Industrie Chimique.

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'acide cyanhydrique.

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	431	392
10	121	110
20	82,5	75
30	66	60
60	45	41

◆ Seuils d'effets irréversibles

Les données disponibles dans la littérature ne permettent pas dans l'état actuel des connaissances d'établir des seuils pour les effets irréversibles en cas d'émission accidentelle d'acide cyanhydrique. De nouvelles données expérimentales chez l'animal permettant de cibler un effet critique sont nécessaires.

Seuil de perception olfactive : 1 ppm.

Grappe récapitulatif des seuils de toxicité en cas d'émission accidentelle d'acide cyanhydrique

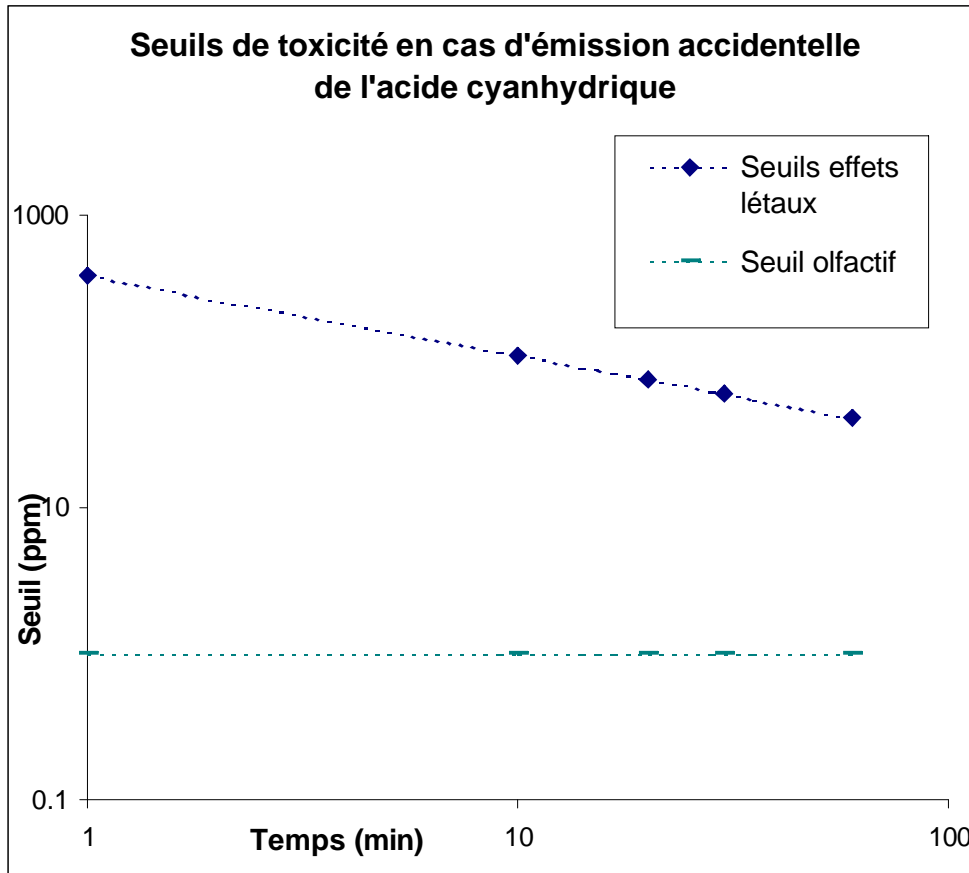


TABLE DES MATIERES

1. INTRODUCTION	6
2. VALEURS OFFICIELLES EXISTANTES	7
3. DONNÉES DE TOXICITÉ CHEZ L'HOMME	10
3.1 Données de toxicologie générale	10
3.2 Données épidémiologiques	12
3.3 Données expérimentales chez des volontaires sains	13
4. DONNÉES DE TOXICITE CHEZ L'ANIMAL	15
4.1 Etude des effets létaux	15
4.1.1 Chez les Rongeurs : Cobaye, Rat, Souris	15
4.1.2 Chez le Lapin	19
4.1.3 Chez le Chien	20
4.1.4 Chez le chat	20
4.1.5 Chez les Primates non humains	20
4.1.6 Chez les Caprins	20
4.2 Etude des effets non létaux	20
4.2.1 Chez les Rongeurs : Rat et Souris	20
4.2.2 Chez les Lapins	22
4.2.3 Chez les Primates non humains	23
5. ANALYSE DES DONNÉES DE TOXICITÉ	24
5.1 Analyse des données de mortalité	24
5.1.1 Etudes qualitatives	24
5.1.2 Analyse quantitative	24
5.2 Analyse des effets non létaux	26
6. REVUE DES RESULTATS	27
6.1 Extrapolation des données expérimentales de l'animal à l'homme	27
6.2 Seuils des effets létaux chez l'homme	27
6.3 Seuils des effets réversibles / irréversibles	28
7. CONCLUSION	29
8. REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES	30
9. ANNEXES	33

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

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

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

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

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

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

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

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

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

- 1 mg/m³ = 0,91 ppm
- 1 ppm = 1,10 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'acide cyanhydrique 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)				
	160	140	130	110	85
Effets irréversibles S.E.S. (ppm)	Courbes Rhône-Poulenc / SEI (1990)				
	62	55	50	44	38
Odeur	Valeur tirée de la fiche INRS				
	1 ppm				

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

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

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

Pour l'acide cyanhydrique, les valeurs d'**E.R.P.G** (1998) sont :

- **E.R.P.G-1** : non approprié
- **E.R.P.G-2** : 10 ppm
- **E.R.P.G-3** : 25 ppm

Par ailleurs, des valeurs s'apparentant aux ERPGs mais basées sur une méthodologie spécifique, sont également disponibles. Il s'agit des **TEELs** (Temporary Exposure Emergency Limits) définis par le Ministère des transports. Ils sont destinés à évaluer les effets sur une population générale en cas d'exposition accidentelle pour une durée de 60 minutes. Ils sont définis sans facteur de sécurité et caractérisés comme suivant :

- TEEL-0 : seuil pour lequel il n'y a aucun risque appréciable pour la santé
- TEEL-1 : seuil d'irritation et d'effets mineurs
- TEEL-2 : seuil d'effets irritants et réversibles
- TEEL-3 : seuil d'effets sérieux, effets létaux possibles.

Pour l'acide cyanhydrique, ces seuils sont :

- **TEEL-0** : 5 mg/m³ ou 4,5 ppm
- **TEEL-1** : 5 mg/m³ ou 4,5 ppm
- **TEEL-2** : 5 mg/m³ ou 4,5 ppm
- **TEEL-3** : 25 mg/m³ ou 22,8 ppm

De plus, le comité **A.E.G.Ls** (Acute Exposure Guideline Levels) a publié au Federal Register du 18 juillet 2001 les valeurs AEGLs de l'acide cyanhydrique. Ces valeurs suivantes ont le statut de "interim" AEGLs et peuvent faire l'objet de commentaires. Les définitions de ces valeurs A.E.G.Ls (en anglais) sont:

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

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

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

Durée (min)	10	30	60
A.E.G.L-1 (ppm)	2,5	2,5	2
A.E.G.L-2 (ppm)	17	10	7,1
A.E.G.L-3 (ppm)	27	21	15

Rappel : Il existe également une valeur seuil IDLH (1990) 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'acide cyanhydrique, cette valeur est de 50 mg/m³ soit 45 ppm.

3. DONNEES DE TOXICITE CHEZ L'HOMME

L'acide cyanhydrique est utilisé dans la fabrication de nombreux produits tels que les insecticides, l'acrylonitrile et dérivés acryliques, les cyanures métalliques et ferrocyanures, et divers autres dérivés d'addition. En milieu industriel, il est le plus souvent responsable d'intoxications aiguës collectives (en France, cas des ateliers de traitements de surface). En cas de concentrations élevées, la mort survient instantanément.

L'acide cyanhydrique se caractérise de plus par la particularité d'être présent dans la fumée de tabac.

L'acide cyanhydrique est un composé extrêmement inflammable qui peut former des mélanges explosifs avec l'air dans les limites de 6 à 41 %.

3.1 DONNEES DE TOXICOLOGIE GENERALE

Parmi les agents toxiques par inhalation, l'acide cyanhydrique entre dans la classe des asphyxiants chimiques. Son action est systémique : il interfère notamment avec la respiration cellulaire (blocage de l'activité cytochrome c oxydase mitochondriale par l'ion CN⁻) entraînant une hypoxie cellulaire et tissulaire.

Classiquement, il est possible de distinguer trois formes cliniques en cas d'intoxication à l'acide cyanhydrique chez l'homme. (INRS, 1997 ; Borron, 1996 ; Lauwerys, 1990 ; Delga, 1970) :

- **Forme foudroyante** : l'inhalation d'une forte concentration a un effet immédiat et entraîne la mort en quelques minutes. Le tableau clinique se traduit par un coma convulsif avec apnée et collapsus cardio-vasculaire terminal.
- **Forme aiguë** : son apparition est soit immédiate, soit après un bref temps de latence. On distingue classiquement 4 phases : phase d'excitation, phase de dépression, phase de convulsions et phase de paralysie. Selon le stade d'évolution, on peut observer une brutale perte de connaissance, parfois précédée de céphalées, vertiges, ébriété, oppression thoracique et angoisse intense. Ces troubles sont accompagnés de signes respiratoires (dyspnée, mouvements respiratoires amples et rapides) et le plus souvent de convulsions. Cette forme peut facilement être confondue avec une crise d'anxiété ou un syndrome d'hyperventilation. L'évolution est rapide (5 à 20 minutes) vers un coma profond avec cyanose, collapsus cardio-vasculaire, parfois œdème pulmonaire aigu et enfin arrêt cardio-respiratoire. Par inhalation, la concentration dangereuse est de 10 ppm.
- **Forme légère** : cette forme bénigne se résume souvent à quelques sensations vertigineuses, avec ébriété, hébétude, état confusionnel, voire des troubles respiratoires (striction rétrosternale, hyperpnée).

Le plus souvent, la phase précoce d'une intoxication cyanhydrique est caractérisée par des convulsions et le développement d'un œdème pulmonaire direct ou d'origine cardiogénique. Le pronostic de ces intoxications aiguës n'est pas toujours bien décrit. Borron (1996) montre que le pronostic d'une intoxication est bon si les capacités verbales sont conservées. En cas de formes comateuses, le pronostic est plus réservé.

De plus, la perception olfactive d'émanations d'acide cyanhydrique en faible quantité peut donner lieu à un véritable état de panique, accompagné d'anxiété et d'angoisse d'intensité variable. Cette perception se caractérise par une odeur d'amande amère et un seuil d'environ 1 ppm chez des sujets naïfs et attentifs (variations de 0,58 à 5 ppm). En effet, le seuil de perception olfactive est très variable et 20 à 40 % de la population générale est incapable génétiquement de détecter de manière olfactive l'acide cyanhydrique (Rorison, 1992). De plus, il existe une modification du seuil de perception chez des travailleurs exposés chroniquement (phénomène d'accoutumance, d'anesthésie olfactive).

Enfin, il apparaît que la concentration en cyanures mesurée dans le sang est en corrélation avec le niveau d'exposition en acide cyanhydrique (NITS, 1984). Pour une concentration supérieure à 300 ppm en ce gaz, la concentration sanguine en cyanures est supérieure à 10 mg/L. De même, pour des concentrations comprises entre 50 et 100 ppm, le taux sanguin est alors de 2 à 4 mg/L.

Il est possible de résumer dans le tableau suivant les effets observés chez l'homme en cas d'exposition à l'acide cyanhydrique (ACGIH, 1986; Clayton, 1993) :

CONCENTRATION EXPOSITION	EFFETS
0,2-5 ppm	Perception olfactive
10 ppm	Limite admissible pour une exposition de 8 heures
30-35 ppm	Céphalées après quelques heures
45-55 ppm	Toléré pendant 30 minutes à une heure sans troubles immédiats ou retardés
110- 135 ppm	Létal en 30 minutes à une heure
135 ppm	Létal en 30 minutes
180 ppm	Létal en dix minutes
280 ppm	Létal immédiatement ou dans un délai de 6-7 minutes

Ce tableau récapitulatif est conforté par les données disponibles dans l'article de synthèse de Mc Namara (1976).

3.2 DONNEES EPIDEMIOLOGIQUES

◆ **Parmenter (1926)**

Cet article relate le cas d'un homme âgé de 20 ans travaillant dans une chambre noire de photographe. Bien que les deux autres individus présents n'aient rien ressenti, ce jeune homme a ressenti un engourdissement, des vertiges, des nausées, une faiblesse et des bouffées de chaleur après une heure de travail. La présence d'acide cyanhydrique a été mesurée en différents points du lieu de travail après une ventilation appropriée. Les concentrations mesurées en différents points étaient comprises entre 25 et 75 ppm. Il a été estimé que les concentrations d'exposition n'ont pas excédé 100 ppm.

◆ **Potter (1950)**

Cet auteur rapporte deux cas d'intoxication à l'acide cyanhydrique : un par inhalation et le second par voie transcutanée.

Pour le premier cas, l'homme réalisant un prélèvement dans une chambre de production et ayant arrêté l'assistance respiratoire de son masque a présenté des vertiges et une dyspnée. Se sentant chancelant, il sortit de la chambre et perdit connaissance. Mis sous oxygénation artificielle, le sujet était dans un coma profond puis a présenté des convulsions. Après administration d'un antidote par voie veineuse, la reprise de conscience a été effective dans les 10 minutes. Cinq jours après l'accident, l'homme a repris son travail sans aucune séquelle. Ni la durée d'exposition, ni la concentration en acide cyanhydrique n'ont été déterminées.

◆ **Moeschlin (1965)**

Lors d'une désinsectisation à l'acide cyanhydrique dans un appartement, deux hommes et une femme ont été victimes d'une intoxication aiguë. La pièce dans laquelle était effectuée la fumigation ayant un mauvais calfeutrage, les trois victimes ont été exposées au gaz. Elles ont présenté une irritation de la gorge, une céphalée et des vertiges avant de perdre connaissance après 15 minutes d'exposition. Un des deux hommes mourut à l'arrivée à l'hôpital. Pour les deux autres, ils récupérèrent sans aucun traitement. La concentration en acide cyanhydrique n'a pas été déterminée au cours de cet accident.

◆ **Mc Namara (1976)**

Ce rapport réalisé par Mc Namara est une synthèse des données de létalité disponibles et calculées ou estimées chez l'homme pour des expositions à des vapeurs d'acide cyanhydrique.

Concernant les effets cliniques observés chez l'homme, les différents tableaux disponibles dans ce rapport sont en adéquation avec le tableau de synthèse du paragraphe précédent. Dans cet article sont également reportées des valeurs de temps léthal 50 % (LT₅₀) calculés pour l'homme dans deux cas de figure : pour une fréquence respiratoire normale (15 L/min) et pour une fréquence respiratoire de 25 L/min (activité physique importante, hyper ventilation et situations de stress). Les données sont les suivantes :

Temps d'exposition (min)	FR = 25 L/min				FR = 15 L/min			
	C		C.t		C		C.t	
	mg/m ³	ppm	mg.min/m ³	ppm.min	mg/m ³	ppm	mg.min/m ³	ppm.min
0,5	8 800	8 008	4 400	4 004	14 400	13 104	7 200	6 552
1	4 400	4 004	4 400	4 004	7 590	6 907	7 590	6 907
3	1 500	1 365	4 500	4 095	2 610	2 375	7 830	7 125
10	504	459	5 040	4 586	860	783	8 600	7 826
30	210	191	6 300	5 733	360	328	10 800	9 828
60	140	127	8 400	7 644	240	218	14 400	13 104

FR = Fréquence Respiratoire / C = concentration / C.t = concentration x temps

◆ Bonsall (1984)

Au cours d'une inspection d'une citerne contenant un fond d'hydrazodiisobutylnitrile, un travailleur perdit connaissance après 3 minutes. Mis sous respiration artificielle après sortie de la citerne, la durée d'exposition a été évaluée à six minutes. Après treize minutes, l'individu était toujours inconscient et présentait une mydriase et une respiration superficielle. En présence d'eau, cette substance se décompose en acide cyanhydrique et en acétone. Bien qu'aucune trace d'acide cyanhydrique n'ait été détectée avant l'incident, les mesures effectuées immédiatement après ont déterminé une concentration d'environ 450 ppm. Une heure après exposition, un traitement approprié a été administré à l'individu comateux. La sortie du coma a été effective 72 heures après l'accident. Deux semaines après l'accident, aucune séquelle n'a été enregistrée chez cet employé.

3.3 DONNEES EXPERIMENTALES CHEZ DES VOLONTAIRES SAINS

◆ Barcroft (1931)

Cet auteur décrit l'exposition contrôlée comparative d'un homme âgé de 45 ans et d'un chien à des concentrations de 500 à 625 ppm en acide cyanhydrique dans la chambre d'exposition.

Au bout d'une minute 15 secondes, le chien perdit connaissance et a présenté des convulsions 15 secondes après. Le chien apparemment mort, sorti de l'atmosphère toxique se rétablit dès le lendemain sans aucun signe clinique résiduel.

Une seconde après les premiers signes cliniques chez le chien, l'homme marchait toujours dans la chambre sans signes cliniques apparents. Cinq minutes après le début de l'exposition, le sujet a ressenti transitoirement des nausées et a présenté des difficultés de concentration au bout de 10 minutes. L'homme est alors sorti de la chambre d'exposition. La disparition des symptômes est intervenue dans les minutes suivant cette sortie.

Cet auteur rapporte également les cas de travailleurs exposés à des concentrations de 250 ppm pendant 2 minutes et 350 ppm pendant 1 minute 30 sans manifestations de vertiges.

◆ **Wexler et al., (1947)**

Les effets de l'acide cyanhydrique sur le rythme cardiaque ont été étudiés chez des condamnés à mort. Pour cela, des électrocardiogrammes ont été réalisés en continu chez quatre sujets.

Au cours des trois premières minutes de l'intoxication, les quatre hommes ont présenté une forte bradycardie accompagnée progressivement par des arythmies sinusales et la disparition de l'onde P. Au cours des minutes suivantes, des alternances d'accélération et décélération du rythme cardiaque ont été enregistrées. Les complexes QRS ont montré des modifications marquées en intensité et en forme. Enfin, une disparition progressive du segment ST a également été notée.

L'arrêt cardiaque est observé 12 à 14 minutes après le début de l'exposition.

A noter que les effets cardiaques observés chez l'homme sont identiques à ceux décrits expérimentalement chez le chien.

◆ **Landahl (1950)**

Différentes expositions contrôlées ont été réalisées chez des individus sains afin de déterminer les pourcentages de rétention pulmonaire et nasal d'acide cyanhydrique.

Dix sujets ont été exposés à des concentrations en acide cyanhydrique de 0,5 à 4,5 ppm pour des durées de 7 à 172 secondes. Dans ces conditions, les pourcentages de rétention pulmonaire de ce gaz ont été compris entre 58 et 77 %. La même expérience menée dans la situation particulière d'inspiration forcée a montré un taux moyen de rétention pulmonaire de 46 %.

Pour la détermination du taux de rétention nasale, l'expérience a été réalisée chez trois sujets pour des concentrations de 1, 9 et 10 ppm. Les résultats obtenus ont montré une rétention nasale d'acide cyanhydrique comprise entre 13 et 23 %.

4. DONNEES DE TOXICITE CHEZ L'ANIMAL

4.1 ETUDE DES EFFETS LETAUX

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

4.1.1 Chez les Rongeurs : Cobaye, Rat, Souris

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

Les principaux résultats recueillis sont reportés ci-après :

◆ Barcroft (1931)

Cet auteur a réalisé une étude comparative de la toxicité de l'acide cyanhydrique chez différentes espèces animales : rongeurs, primates, caprins, carnivores et oiseaux.

Des données de mortalité sont disponibles pour certaines espèces dont le rat et sont reportées dans le tableau en Annexe. Pour le cobaye et la souris, les données individuelles de létalité ne sont pas disponibles. Il en est de même pour les oiseaux.

L'examen de ces courbes montre une sensibilité beaucoup importante des oiseaux à une intoxication à l'acide cyanhydrique par rapport aux mammifères.

◆ Weedon et al., (1940)

Cette étude porte sur la détermination chez le rat (8/lot) et la souris (4/lot) 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'acide cyanhydrique par inhalation jusqu'à leur mort mais au maximum 16 heures. Les concentrations testées sont 16, 63, 250 et 1 000 ppm.

Les résultats obtenus sont reportés dans le tableau suivant :

	RAT	SOURIS
	LT ₅₀ (min)	LT ₅₀ (min)
16 ppm	> 960	> 960
63 ppm	40	66
250 ppm	8,7	5,1
1000 ppm	1,4	1,2

Pour les fortes concentrations (1 000 et 250 ppm), l'examen macroscopique révèle des lésions au niveau pulmonaire et cardiaque. On note un collapsus pulmonaire, une coloration rose foncée des poumons, et un arrêt cardiaque en phase systolique.

A la concentration de 63 ppm, les lésions observées sont identiques. Seule la coloration rose foncée des poumons n'est plus observée.

N.B. : cette étude montre également que les insectes (mouches) sont beaucoup plus sensibles aux effets toxiques de l'acide cyanhydrique (LT_{50} inférieurs).

◆ **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} de l'acide cyanhydrique pour une durée d'exposition de 5 minutes sont les suivantes :

- Rat $CL_{50} = 484$ ppm
- Souris $CL_{50} = 323$ ppm

Cet article est issu d'un rapport technique de Mac EWAN J.D. et VERNOT E.H. (1976), rassemblant les données que nous n'avons pas pu nous procurer.

◆ **Higgins et al., (1972)**

Lors de ces travaux avec différents gaz produits lors d'incendies, des rats wistar (10/lots) et des souris ICR (15/lots) ont été exposés à l'acide cyanhydrique seul ou associé à du monoxyde de carbone (CO).

Pour ces expositions de 5 minutes, simples ou combinées, la mortalité est observée au cours de l'exposition ou dans les 20 minutes suivantes. Les données de mortalité pour les expositions simples sont reportées en Annexe.

Il apparaît que lors d'expositions couplées d'acide cyanhydrique et de CO, la concentration létale 50% pour une exposition de 5 minutes est abaissée par rapport à une exposition simple, soit les valeurs suivantes chez le rat :

- LC_{50} 5 min = 503 ppm pour HCN seul
- LC_{50} 5 min = 467 ppm pour HCN associé au CO

Chez la souris, les observations sont identiques et les concentrations létales sont :

- LC_{50} 5 min = 323 ppm pour HCN seul
- LC_{50} 5 min = 289 ppm pour HCN associé au CO

◆ **Pryor (1975)**

Des expositions de 4, 12 et 24 heures ont été réalisées chez des souris Swiss des deux sexes (10/lots) pour des concentrations de 30, 100 et 150 ppm d'acide cyanhydrique.

Aucune létalité n'est observée pour une exposition de 24 heures à la concentration de 30 ppm sur une période d'observation de 10 jours.

A la concentration de 150 et 100 ppm, une mortalité de 100 % est observée pour respectivement 4 et 12 heures d'exposition. Pour une exposition de 4 heures, à la concentration de 100 ppm, la létalité enregistrée est de 10 %.

A l'autopsie, une congestion généralisée du système vasculaire et des poumons est observée.

◆ **Matijak & Alarie(1982)**

Des souris Swiss mâles (4/lots) ont été exposées pendant 30 minutes à différentes concentrations d'acide cyanhydrique. Les données de mortalité sont reportées en Annexe.

La concentration létale 50 % déterminée pour 30 minutes est de 166 ppm. Cette CL₅₀ est identique lorsque les souris sont canulées et donc exposées par voie intra-trachéale.

De plus, les temps létaux observés pour des concentrations de 500 et 750 ppm sont respectivement de 12 et 2 minutes.

◆ **Blank (1983)**

Des rats SD mâles et femelles (5/sexe) ont été exposés à 67,8 ppm d'acide cyanhydrique pendant 6 heures et jusqu'à 3 jours consécutifs.

Lors de la première exposition, les signes cliniques observés sont une hypoactivité, une hyperpnée associée à une respiration superficielle, des signes d'hypoxie voir d'anoxie et des convulsions. Chez les animaux survivants (7/10), persistent après les 6 heures d'exposition, des convulsions, une chromorhinorrhée, et des difficultés respiratoires.

Chez les animaux morts, des lésions classiques de cyanose, hémorragies pulmonaires modérées à sévères et de l'œdème trachéal et pulmonaire sont observées. Pour les animaux survivants, les deux expositions suivantes de 6 heures n'ont pas été létales et ils ont été sacrifiés à leurs termes. Les lésions observées chez 3 femelles sont des hémorragies légères à modérées des poumons.

Une exposition de 6 heures à 67,8 ppm d'acide cyanhydrique est létale chez 30 % des rats exposés. Toutefois, des expositions répétées sur 3 jours consécutifs n'entraînent pas d'effets cumulatifs et se caractérisent par une diminution des signes de toxicité (signes cliniques, lésions nécropsiques).

◆ **Ballantyne (1984, 1987,1994)**

Cet auteur a réalisé des études chez différentes espèces animales pour différentes voies d'intoxication à l'acide cyanhydrique. Il apparaît que quelle que soit l'espèce animale et quelle que soit la voie d'administration, des concentrations élevées en cyanures sont retrouvées au niveau des tissus cérébraux et myocardiques. De plus, l'inhibition de la cytochrome c oxydase est plus importante au niveau du myocarde que dans le système nerveux central.

Par inhalation, une des études chez le rat et le lapin a montré que pour de courtes durées d'exposition (inférieures à 5 minutes), l'évolution de la concentration létale 50 % n'est pas proportionnelle en fonction du temps. Des modifications minimales du temps d'exposition induisent de fortes variations de mortalité. Pour des expositions de plus de 5 minutes, cette relation est proportionnelle.

L'étude de 1994 est une étude de mortalité chez des rats mâles et des lapins femelles complétée par une étude de certains paramètres biologiques. Les données de mortalité sont reportées en Annexe (tableau 1).

Les concentrations létales 50 % déterminées à partir de ces données dérivent de l'équation probit suivante : $\text{Ln}(\text{CL}_{50}) = -0,55 \text{Ln}(T) + 7,15$.

Chez le rat, les valeurs de concentration létale 50 % et des temps létaux 50 % sont les suivantes :

Temps d'exposition	CL ₅₀		L(C.t) ₅₀	
	mg/m ³	ppm	mg.min/m ³	ppm.min
10 sec	3 788	3 447	631	574
1 min	1 471	1 339	1 129	1 027
5 min	493	449	2 463	2 241
30 min	173	157	5 070	4 614
60 min	158	144	9 441	8 591

Lors de l'intoxication, les signes cliniques observés sont une hyperpnée, de l'ataxie, des convulsions et une perte de la motricité volontaire, puis une diminution de la fréquence respiratoire associée à des irrégularités respiratoires, le coma et la mort.

En général, la mort survient au cours de l'exposition. A l'autopsie, les lésions observées sont une congestion des viscères abdominaux et des hémorragies diffuses alvéolaires et sub-pleurales.

Cet auteur a également fait une comparaison des données de concentration létale 50 % (CL₅₀) disponibles chez l'animal et chez l'homme. Lors d'une intoxication à l'acide cyanhydrique par inhalation, la sensibilité de l'homme est équivalente à celle de la chèvre et des primates. Lorsque l'on utilise les CL₅₀ de la souris, il existe une différence d'un facteur 4 entre ces valeurs et celles estimées chez l'homme.

De plus, au cours de l'étude de 1994, les concentrations sériques en cyanures chez les rats survivants et morts ont été déterminées. Il apparaît qu'à la plus forte concentration où des animaux survivent (soit 160 ppm), les concentrations en cyanures dans le sang des animaux morts sont significativement plus élevées que chez les survivants.

◆ Blagden - Rhône-Poulenc Agro (1994)

Rapport d'étude non publié, mis à la disposition des autorités compétentes.

Dix rats Sprague-Dawley (5 mâles et 5 femelles) par lot ont été exposés à différentes concentrations en acide cyanhydrique pendant 60 minutes afin de déterminer une valeur limite pour la réalisation d'un test de toxicité aiguë par inhalation selon la ligne directrice OCDE 403.

Les données de mortalité sont reportées dans le tableau 1 en Annexe. Les signes cliniques observés lors des deux séries d'exposition sont identiques à ceux généralement décrits. Chez un des mâles survivants à une exposition de 60 minutes à 92 ppm (phase I), une paralysie persistante du membre postérieur droit est apparue après 5 jours. Chez les animaux survivants de la phase II, aucun signe clinique n'est encore observé après deux jours. Toutefois, une femelle exposée pendant 15 minutes a présenté sept jours après l'exposition des signes persistants de

toxicité (pilo-érection, déshydratation, traces de sang au niveau des orifices nasaux et un dos voussé).

Chez les animaux morts, les lésions d'autopsie sont une congestion du foie et des reins ainsi que des hémorragies pulmonaires focales.

Une exposition à 156 ppm d'acide cyanhydrique pendant 15 minutes induit donc des signes sévères et immédiats de toxicité sans mortalité. Pour une exposition de 60 minutes à la même concentration, ces signes de toxicité sont plus intenses et une mortalité est observée.

4.1.2 Chez le Lapin

◆ Barcroft (1931)

Cet auteur a réalisé une étude comparative de la toxicité de l'acide cyanhydrique chez différentes espèces animales : rongeurs, primates, caprins, carnivores et oiseaux.

Des données individuelles de mortalité sont disponibles pour certaines espèces dont le lapin et sont reportées dans le tableau en Annexe.

L'étude comparative des données expérimentales montre une sensibilité plus faible du lapin par rapport au chat.

◆ Ballantyne (1984, 1987)

Cet auteur a réalisé des études chez différentes espèces animales pour différentes voies d'intoxication à l'acide cyanhydrique (Cf. § 4.1.1).

L'étude de 1994 est une étude de mortalité chez des rats mâles et des lapins femelles affinée par une étude de certains paramètres biologiques. Les données de mortalité sont reportées en Annexe.

Comme chez le rat, des valeurs de concentration létale 50% et des temps létaux 50% sont disponibles :

Temps d'exposition	CL ₅₀		L(C.t) ₅₀	
	mg/m ³	ppm	mg.min/m ³	ppm.min
45 sec	2 432	2 213	1 824	1 660
5 min	409	372	2 044	1 860
35 min	208	189	7 283	6 628

Les concentrations en ions cyanures mesurées dans le sang et les tissus des lapins exposés montrent qu'il n'existe pas de relation entre le taux sanguin de cyanures et le temps d'apparition de la mort ou la concentration d'exposition. Les concentrations tissulaires en cyanures les plus élevées ont été mesurées dans le myocarde, les poumons et le système nerveux central.

4.1.3 Chez le Chien

◆ Barcroft (1931)

Cet auteur a réalisé une étude comparative de la toxicité de l'acide cyanhydrique chez différentes espèces animales : rongeurs, primates, caprins, carnivores et oiseaux.

Des données individuelles de mortalité sont disponibles pour certaines espèces dont le chien et sont reportées dans le tableau 1 en Annexe.

L'examen comparatif des données expérimentales chez les différentes espèces montre que le chien inhale de plus grandes quantités d'acide cyanhydrique. Il se caractérise également par une élimination plus lente des cyanures tissulaires. Enfin, l'action dépressive des ions cyanures sur les centres nerveux respiratoires s'observe à des concentrations sanguins plus faibles.

4.1.4 Chez le chat

◆ Barcroft (1931)

Des données individuelles de mortalité sont disponibles pour certaines espèces dont le chat et sont reportées dans le tableau 1 en Annexe.

L'étude comparative des données expérimentales montre une sensibilité plus importante du chat par rapport au lapin. Pour un même temps d'exposition, les concentrations létales 50 % sont plus faibles.

4.1.5 Chez les Primates non humains

◆ Barcroft (1931)

Des données individuelles de mortalité sont disponibles pour certaines espèces dont le singe et sont reportées dans le tableau 1 en Annexe.

4.1.6 Chez les Caprins

◆ Barcroft (1931)

Des données individuelles de mortalité sont disponibles pour certaines espèces dont la chèvre et sont reportées dans le tableau 1 en Annexe.

4.2 ETUDE DES EFFETS NON LETAUX

4.2.1 Chez les Rongeurs : Rat et Souris

◆ Weedon (1940)

Outre une étude de létalité (Cf. §4.1.1), cette équipe a exposé des rats (8/lots) à la concentration de 16 ppm en acide cyanhydrique pendant 16 heures.

Dans ces conditions expérimentales, aucune létalité n'est observée. Lors de l'autopsie, chez un des animaux, des lésions de surinfection bactérienne sont observées. Aucune lésion histologique n'a été enregistrée chez les autres animaux.

◆ **Matijak & Alarie (1982)**

Bien que l'acide cyanhydrique n'ait pas pour mécanisme d'action toxique principal l'irritation, son action dépressive des centres nerveux respiratoires a incité cette équipe à mesurer une RD₅₀ chez la souris.

La concentration en acide cyanhydrique induisant une diminution de 50 % de la fréquence respiratoire est de 63 ppm pour une exposition de 30 minutes, sans perte de conscience des animaux.

Chez des animaux canulés, cette RD₅₀ a été évaluée à 34 ppm. Or, chez des animaux canulés, aucune différence de LC₅₀ n'a été observée. Il apparaît donc que la dépression respiratoire observée chez des animaux non canulés soit en partie liée à une irritation sensorielle.

L'étude des fonctions respiratoires montre également pour une exposition à 80 ppm d'acide cyanhydrique des périodes transitoires d'irritation sensorielle. A la concentration de 150 ppm, l'asphyxie apparaît après 11 minutes d'exposition.

◆ **O'Flaherty (1982)**

Des rats mâles ont été exposés à 200 ppm d'acide cyanhydrique sur cinq périodes de 12,5 minutes à 4 jours d'intervalle afin d'en étudier la cardiotoxicité. Deux heures après la première, troisième et cinquième expositions, l'activité enzymatique de la créatine phosphokinase spécifique du muscle cardiaque a été mesurée. Une augmentation de cette activité enzymatique a été enregistré selon ce schéma expérimental.

◆ **Bhattacharya (1994)**

L'étude des fonctions respiratoires de 6 rats mâles Wistar exposés à la concentration de 55 ppm pendant 30 minutes a été effectuée. Les paramètres respiratoires (volume tidal, pression transthoracique, compliance, résistance des voies aériennes,...) ont été enregistrés toutes les 10 minutes. En fin d'exposition, les animaux ont été sacrifiés et leurs poumons prélevés pour une étude biochimique du surfactant des voies aériennes.

A cette concentration, tous les paramètres respiratoires dynamiques à l'exception de la résistance des voies aériennes sont modifiés pour 30 minutes d'exposition. Il est observé une diminution de la compliance, de la fréquence respiratoire et du volume minute. Le volume tidal et la pression transthoracique sont eux augmentés.

Il est observé de plus, une diminution des phospholipides du surfactant pulmonaire.

◆ **Sakurai (1989)**

Lors de ces travaux, le temps d'incapacitation de souris femelles ICR (8/lots) a été étudié pour différentes concentrations en acide cyanhydrique. Pour ce faire, les animaux ont été placés dans des cages dans lesquelles ont été enregistrés leurs mouvements. L'apparition de l'apnée respiratoire a été enregistrée par observation visuelle.

Le temps d'incapacitation est défini par une absence de mouvements des souris à partir de 5 minutes et plus d'exposition.

Les temps d'incapacitation ainsi déterminés en fonction de la concentration sont les suivants :

TEMPS (minutes)	CONCENTRATION (ppm)
5	123,5
10	74,4
20	50
30	41,7

◆ Crane (1989)

Cette étude a eu pour but de déterminer le temps d'incapacitation chez des rats induit par une exposition à l'acide cyanhydrique seul ou associé à du monoxyde de carbone. Trente rats ont ainsi été exposés à des concentrations comprises entre 75 et 273 ppm.

Les résultats obtenus permettent d'établir une relation entre la concentration (C en ppm) et le temps d'incapacitation (Ti en minutes) de la forme :

$$Ti = 564/(C-63)$$

Sur les 30 expériences effectuées, une valeur moyenne déterminée pour le temps d'incapacitation est le couple C.Ti = 1024 ppm.min.

◆ Fechter (2002)

Cette équipe a étudié l'effet ototoxique d'une exposition à l'acide cyanhydrique. Des rats ont été exposés pendant 210 minutes à des concentrations de 10, 30 et 50 ppm en acide cyanhydrique. Certains lots ont également été exposés à différents niveaux sonores au cours des expositions au toxique.

Il apparaît qu'une exposition uniquement à l'acide cyanhydrique n'entraîne pas de modifications de l'audition (absence d'atteinte des cellules cochléaires). Toutefois, lors d'une exposition simultanée au bruit, un effet potentialisateur de l'acide cyanhydrique sur une perte de l'audition est observé à partir de 30 ppm.

4.2.2 Chez les Lapins

◆ Hugod (1979)

Des lapins albinos mâles ont été exposés à 0,5 ppm d'acide cyanhydrique, seul ou combiné à du monoxyde de carbone pendant deux heures et ceci de 1 à 4 semaines (6 jours/semaine).

Les modifications histologiques des poumons, des artères pulmonaires et coronaires et de l'aorte ont été étudiées. Pour une exposition d'une semaine, aucune altération anatomo-pathologique significative n'est observée à ce niveau d'exposition.

4.2.3 Chez les Primates non humains

◆ Purser (1984)

Afin d'évaluer l'impact de l'acide cyanhydrique sur le système nerveux central, quatre macaques cynomolgus ont été exposés à la concentration de 60 ppm d'acide cyanhydrique pendant 30 minutes par un système de masque oro-nasal. Chaque animal a été exposé à trois reprises et soumis à des tests d'hypoxie et d'hypercapnie. Les concentrations d'exposition ont été suivies au cours du temps par méthode colorimétrique.

A la concentration de 60 ppm, un léger effet dépresseur du système nerveux central est observé (modifications de l'électroencéphalogramme, diminution des potentiels évoqués du cortex auditif) sans répercussions physiologiques autres. Une légère augmentation du volume minute pulmonaire est observée. Les paramètres cardiovasculaires et neuromusculaires ne sont pas modifiés.

Dans une étude ultérieure, afin de déterminer le temps d'incapacitation, les singes ont été exposés à des concentrations de 100 à 156 ppm pendant 30 minutes. L'incapacitation est définie par une perte du tonus musculaire et des modifications de l'électroencéphalogramme.

Les temps d'incapacitation ainsi définis sont les suivants :

TEMPS (minutes)	CONCENTRATION (ppm)
19	100
16	102
15	123
8	147
8	156

Au cours des expositions, les signes cliniques observés sont une hyper ventilation, une perte de conscience, une bradycardie associée à des anomalies de l'onde T et des troubles du rythme.. L'ensemble de ces signes sont réversibles au terme de l'exposition. Néanmoins, pour un animal, à la concentration de 147 ppm, la sévérité de l'atteinte a impliqué une réanimation.

Cet auteur propose comme valeur seuil d'incapacitation, 80 ppm pour 30 minutes. De plus, il souligne une hyper ventilation immédiate pour une exposition à 180 ppm et une hyper ventilation retardée à 20 minutes à la concentration de 90 ppm.

5. ANALYSE DES DONNEES DE TOXICITE

5.1 ANALYSE DES DONNEES DE MORTALITE

5.1.1 Etudes qualitatives

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

- ◆ **Barcroft** (1931)
- ◆ **Higgins**(1972)
- ◆ **Ballantyne** (1994)
- ◆ **Blagden** (1994)

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

5.1.2 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, 3 et 4 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 :

- | | | |
|-----------------|--|----------------------------|
| • Chien | $Y = 4,37 \ln C + 1,66 \ln T - 26,4$ | $n = 4,37 / 1,66 = 2,63$ |
| • Chat | $Y = 1,95 \ln C + 0,612 \ln T - 12$ | $n = 1,95 / 0,612 = 3,19$ |
| • Chèvre | $Y = 4,19 \ln C + 2,84 \ln T - 31,8$ | $n = 4,19 / 2,84 = 1,48$ |
| • Lapin | $Y = 0,943 \ln C + 0,477 \ln T - 6,56$ | $n = 0,943 / 0,477 = 1,98$ |
| • Rat | $Y = 2,12 \ln C + 1,16 \ln T - 15$ | $n = 2,12 / 1,16 = 1,83$ |
| • Singe | $Y = 2,49 \ln C + 1,66 \ln T - 19,6$ | $n = 2,49 / 1,66 = 1,50$ |
| • Souris | $Y = 4,74 \ln C + 1,73 \ln T - 30,1$ | $n = 4,74 / 1,73 = 2,74$ |

Avec C = concentration d'exposition et T = durée d'exposition

Pour la détermination de la valeur AEGL-3 (Federal Register, Juillet 2001), les données expérimentales de l'étude de la compagnie Du Pont de Nemours (1981) ont été utilisées afin de déterminer les seuils létaux en utilisant comme valeur n , celle calculée chez le rat soit $n = 2,6$.

De plus, dans le Green Book (TNO, 1992), d'autres équations probit sont disponibles. Elles sont issues des travaux de Ten Berge (1986) qui a établi ses équations à partir des données de mortalité de Barcroft (1931). Ces équations probit sont les suivantes :

- **Chat** $Y = 2,09 \ln C + 0,741 \ln T - 8,26$ $n = 2,09/0,741 = 2,82$
- **Chèvre** $Y = 4,50 \ln C + 2,02 \ln T - 27,3$ $n = 4,50/2,02 = 2,23$
- **Chien** $Y = 1,02 \ln C + 0,327 \ln T - 1,3$ $n = 1,02/0,327 = 3,12$
- **Lapin** $Y = 3,22 \ln C + 0,744 \ln T - 27,3$ $n = 3,22/0,744 = 4,33$
- **Rat** $Y = 1,15 \ln C + 0,701 \ln T - 3,27$ $n = 1,15/0,701 = 1,64$
- **Singe** $Y = 1,57 \ln C + 0,835 \ln T - 6,87$ $n = 1,57/0,835 = 1,88$

De ces équations probit, Ten Berge a fixé une valeur de "n" pour l'acide cyanhydrique de 2,7.

Les valeurs publiées dans le Green Book présentent des valeurs pour les paramètres de régression et la constante n de Haber différentes des valeurs déterminées dans cette présente synthèse (nombre de données expérimentales différent). Les résultats que l'on peut obtenir sont donc fortement liés aux études retenues et à leurs données expérimentales.

5.2 ANALYSE DES EFFETS NON LETAUX

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

Espèce	Concentration (ppm)	Durée d'exposition (min)	Effets	Références
Rat	16	960	Absence de lésions pulmonaires	Weedon (1940)
Rat	200	12,5 x 4	Possibles altérations cardiaques	O'Flaherty (1982)
Rat	55	30	Altérations des fonctions respiratoires, modifications du surfactant	Bhattacharya (1994)
Rat	30	210	Potentialisation de l'effet ototoxique du bruit	Fechter (2002)
Souris	63	30	RD ₅₀	Alarie (1982)
Singe	60	30	Léger effet déprimeur du SNC	Purser (1984)

6. REVUE DES RESULTATS

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

L'acide cyanhydrique est un toxique systémique dont la toxicité est liée notamment à l'inhibition de l'activité cytochrome c oxydase par l'ion cyanure. L'inhibition de la respiration cellulaire en particulier au niveau des cellules du système nerveux central provoque une perte de conscience, un arrêt respiratoire et finalement la mort. Ces mécanismes biochimiques d'action toxique de l'acide cyanhydrique sont les mêmes quelle que soit l'espèce animale considérée. Ces similitudes au niveau de la physiopathogénie des effets toxiques permettent donc d'extrapoler aisément les données animales à l'homme.

6.2 SEUILS DES EFFETS LETAUX CHEZ L'HOMME

Les tableaux N°2, 3, 4, 5, 6, 7 et 8 (en Annexe) donnent pour chaque espèce (chat, chien, chèvre, lapin, rat, singe et 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 le lapin est l'espèce animale la plus sensible. Les valeurs de CL_{1%} obtenues en fonction du temps pour les sept espèces animales sont les suivantes :

CL _{1%} (ppm)							
Temps (minutes)	Chat	Chien	Chèvre	Lapin	Rat	Singe	Souris
1	140	248	1 160	82,1	392	1 130	361
10	70,1	105	247	25,7	110	237	155
20	56,8	81,7	155	18,1	75,3	148	120
30	50,3	70,3	118	14,7	60,3	112	103
60	41,6	54,4	74,4	10,3	41,1	70,4	80,6

L'analyse des données calculées montre que le chat et le lapin sont les deux espèces les plus sensibles. Toutefois, l'analyse des données expérimentales de la littérature ne permet pas de retenir ces valeurs pour la détermination des effets létaux. En effet, ces deux espèces présentent une sensibilité particulière à l'acide cyanhydrique administré par inhalation, liée à des particularités de physiologie respiratoire.

Ainsi, pour la détermination des seuils d'effets létaux, les données retenues sont celles déterminées chez le rat. Ces seuils reposent sur les valeurs de CL_{1%} pour des temps d'exposition de 1, 10, 20, 30 et 60 minutes.

Ainsi, les seuils des effets létaux pour l'acide cyanhydrique retenus par le groupe de consensus sont les suivants :

TEMPS (min)	CL _{1%} (ppm)
1	392
10	110
20	75
30	60
60	41

6.3 SEUILS DES EFFETS REVERSIBLES / IRREVERSIBLES

L'analyse des données expérimentales permet de retenir l'impact sur le système nerveux central et un effet ototoxique comme effets critiques pour la détermination des effets irréversibles. L'étude de Purser (1984) chez le primate montre une atteinte du système nerveux central et du système cardiaque pour une exposition de 8 minutes à une concentration de 147 ppm en acide cyanhydrique (réanimation de l'animal). L'étude de Fechter (2002) basée sur le potentiel ototoxique de l'acide cyanhydrique montre un effet potentialisateur des lésions induites par le bruit à de cellules auditives en cas d'exposition associée à de l'acide cyanhydrique à 30 ppm pendant 210 minutes. Notons qu'une exposition à 50 ppm d'acide cyanhydrique pendant 210 minutes en absence de bruit n'est pas ototoxique.

Dans les deux cas, les données expérimentales et les effets observés se situent dans les seuils de létalité. Après discussion, les experts toxicologues du groupe de consensus ont convenu que ces études ne pouvaient être retenues pour la fixation des seuils des effets irréversibles. Ainsi, dans l'état actuel des connaissances, ces seuils ne peuvent être déterminés sans la réalisation d'études expérimentales complémentaires permettant de fixer un éventuel effet critique irréversible de l'acide cyanhydrique par inhalation.

7. CONCLUSION

Les seuils de toxicité aiguë en cas d'émission accidentelle d'acide cyanhydrique 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)	CL _{1%} (ppm)
1	392
10	110
20	75
30	60
60	41

◆ Seuils d'effets irréversibles

Les données disponibles dans la littérature ne permettent pas dans l'état actuel des connaissances d'établir des seuils pour les effets irréversibles en cas d'émission accidentelle d'acide cyanhydrique. De nouvelles données expérimentales chez l'animal permettant de cibler un effet critique sont nécessaires.

8. REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

ACGIH (1986) - Threshold limit values for chemical substances and physical agents in the workroom environment. American Conference of Governmental Industrial Hygienists. Cincinnati.

AIHA (1998) - The AIHA 1998 emergency response planning guidelines and workplace environmental exposure level guides handbook. American Industrial Hygiene Association. <http://www.aiha.org/publications>.

Ballantyne B. (1983) - The influence of exposure route and species on the acute lethal toxicity and tissue concentrations of cyanide. *Dev Toxicol Environ Sci*, **11**, 583-586.

Ballantyne B. (1987) - Toxicology of Cyanides. Clinical and Experimental Toxicology of Cyanides, pp. 41-126.

Ballantyne B. (1994) - Acute inhalation toxicity of hydrogen cyanide Vapor to the rat and rabbit. *Toxic substances journal*, **13**, 4, 263-282.

Barcroft J. (1931) - The toxicity of atmospheres containing hydrocyanic acid gas. *Journal of hygiene*, **XXXi**, 1-34.

Bhattacharya R. (1994) - Cyanide induced changes in dynamic pulmonary mechanics in rats. *Indian J Pharmacol*, **38**, 281-284.

Blagden S.M. (1994) - Hydrogen cyanide: multiple exposure time acute inhalation toxicity study in the rat. Rhone Poulenc - Secteur Agro. Sophia Antipolis. 1-56. rapport non publié. Projet :282/392.

Blank T.L. (1983) - Inhalation pilot study of hydrogen cyanide exposure in Sprague-Dawley rats. US EPA OTS submission 88-920007543. MSL-2985, Monsanto Company.

Bonsall J.L. (1984) - Survival without sequelae following exposure to 500 mg/m³ of hydrogen cyanide. *Hum Toxicol*, **3**, 1, 57-60.

Borron S.W. and Baud F.J. (1996) - Acute cyanide poisoning: clinical spectrum, diagnosis, and treatment. *Arh Hig Rada Toksikol*, **47**, 3, 307-322

Breen P.H., Isserles S.A., Tabac E., Roizen M.F. and Taitelman U.Z. (1996) - Protective effect of stroma-free methemoglobin during cyanide poisoning in dogs. *Anesthesiology*, **85**, 3, 558-564.

Clayton G.D. and Clayton F.E. (1993) - Patty's industrial hygiene and toxicology. New York, John Wiley and Sons. 4th Ed.), vol II, Part A, pp. 338-348.

Crane C.R., Sanders D.C. and Endecott B.R. (1989) - Inhalation toxicology. 9. Times-to-Incapacitation for rats exposed to carbon monoxide alone, to hydrogen cyanide along, and to mixtures of carbon monoxide hydrogen cyanide. 18.

Dahl A.R. (1989) - The cyanide-metabolizing enzyme rhodanese in rat nasal respiratory and olfactory mucosa. *Toxicol Lett*, **45**, 2-3, 199-205.

Delga J., Motin J., Bouletreau P. and Rouzioux J.M. (1970) - [Current problems of hydrocyanic poisoning: biological, clinical and therapeutic aspects]. *Therapeutique*, **46**, 9, 887-892.

Fechter L.D., Chen G.D. and Johnson D.L. (2002) - Potentiation of noise-induced hearing loss by low concentrations of hydrogen cyanide in rats. *Toxicol Sci*, **66**, 1, 131-138.

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

Higgins E.A., Fiorca V., Thomas A.A. and Davis H.V. (1972) - Acute toxicity of brief exposures to HF, HCL, NO² and HCN with and without CO. *Fire Technol*, **8**, 120-130.

Hugod H.D. (1979) - Effect of exposure to 0.5ppm HCN singly or combined with 200ppm CO and /or 5ppm nitric acid on coronary arteries, aorta pulmonary artery, and lungs in the rabbit. *Int Arch Occup Environ Health*, **44**, 13-23.

INRS (1997) - Fiche toxicologique n° 4 Cyanure d'hydrogène et solutions aqueuses. Institut National de Recherche et de Sécurité. http://www.inrs.fr/index_fla.html.

Landahl H.D. and Hermann R.G. (1950) - Retention of vapors and gases in the human nose and lung. *Arch Int Hyg Occup Med*, **1**, 36-45.

Lauwerys R.R. (1990) - L'acide cyanhydrique, les cyanures, les nitriles et substances apparentées. Toxicologie industrielle et intoxications professionnelles. 3nd Ed, pp. 423-434.

Matijak-Schaper M. and Alarie Y. (1982) - Toxicity of carbon monoxide hydrogen cyanide and low oxygen. *J Combust Toxicol*, **9**, 21-61.

McNumera B.P. (1976) - Estimates of the toxicity of hydrocyanic acid vapors in man. Edgewood Arsenal Technical Report. EB-TR-76023.

Moeschlin S. (1965) - Cyanides. *Poisoning: Diagnosis and treatment, grune and Stratton*, 255-261.

Motoc F., Constantinescu S., Filipescu G., Dobre M., Bichir E. and Pambuccian G. (1971) - [Noxious effects of some substances used in the plastics industry (acetone cyanhydrine, methylmethacrylate, azoisobutyronitrile and anthracenic oil). Relationship between the aggressor agent and its effect]. *Arch Mal Prof*, **32**, 10, 653-658.

NTIS (1983) - Acute inhalation toxicological evaluation of combustion products from fire retarded and non-fire retarded flexible polyurethane foam and polyester. Bethesda.

O'Flaherty E.J. and Thomas W.C. (1982) - The cardiotoxicity of hydrogen cyanide as a component of polymer pyrolysis smokes. *Toxicol Appl Pharmacol*, **63**, 3, 373-381.

Parmenter D.C. (1926) - Observations on mild cyanide poisoning: Report of a case. *J Ind Hyg*, **8**, 280-282.

Pauluhn J. (1992) - Modeling of toxicological effects of fire effluents: prediction of toxicity and evaluation of animal model. *Toxicol Lett*, **64-65**, 265-271.

Potter A.L. (1950) - The successful treatment of two recent cases of cyanide poisoning. *Br J Phys Med*, **7**, 125-130.

Pryor A.J., Johnson D.E. and Jackson N.N. (1985) - Hazards of smoke and toxic gases produced in urban fires. *Combust Toxicol*, **2**, 64-112.

Purser D.A., Grimshaw and Berrill K.R. (1984) - Intoxication by cyanide in fires: a study in monkeys using polyacrylonitrile. *Arch Environ Health*, **39**, 6, 394-400.

Rorison D.G. and McPherson S.J. (1992) - Acute toxic inhalations. *Emerg Med Clin North Am*, **10**, 2, 409-435.

Sakurai T. (1989) - Toxic gas tests with several pure and mixed gases using mice. *J Fire Sci*, **7**, 22-77.

Summer W. and Haponik E. (1981) - Inhalation of irritant gases. *Clin Chest Med*, **2**, 2, 273-287.

Sunderman F.W. and Kincaid J.F. (1953) - Toxicity studies of acetone cyanohydrin and ethylene cyanohydrin. *Arch Ind Hyg Occup Med*, **8**, 371-376.

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.

Tsuchiya Y. (1986) - On the unproved synergism of the inhalation toxicity of fire gas. *J Fire Sci*, **4**, 346-354.

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.

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.

Wexler J., Whittenberger J.L. and Dumke P.R. (1947) - The effect of cyanide the electrocardiogram of men. *Am Heart J*, **34**, 163-173.

9. ANNEXES

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

Études	Espèces	Durée d'exposition (min)	Concentration (ppm)	Nombre de décès	Nombre d'animaux par lot	Valeur
BALLANTYNE (1994)	Rat	0,167 (10 sec)	2 659	4	10	1
			2 703	2	10	
			3 363	4	10	
			3 380	3	10	
			3 560	5	10	
			3 904	7	10	
			6 082	10	10	
			9 309	10	10	
		1	703	3	10	
			1 115	6	10	
			1 810	13	20	
			2 187	10	10	
			3 794	10	10	
		5	197,5	0	10	
			288,5	1	10	
			348	2	10	
			400	3	10	
			441	7	10	
			571,5	4	10	
			599	10	10	
			808	10	10	
		30	79	0	10	
			100	0	10	
			118	1	10	
			126	5	10	
			146	5	10	
			152	2	10	
			164	6	10	
			172	5	10	
			176	8	10	
			196	7	10	

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

Etudes	Espèces	Durée d'exposition (min)	Concentration (ppm)	Nombre de décès	Nombre d'animaux par lot	Valeur
BALLANTYNE (1994) (suite)	Rat	60	62	0	10	1
			78	0	10	
			86,5	0	10	
			122	5	10	
			133	2	10	
			142	4	10	
			166	6	10	
			186,5	10	10	
CL₅₀ 10 sec = 3 788 ppm CL₅₀ 1 min = 1 129 ppm CL₅₀ 5 min = 493 ppm CL₅₀ 30 min = 173 ppm CL₅₀ 60 min = 158 ppm						
RHONE-POULENC (1994)	Rat	15	156	0	10	1
			30	156	1	
		60	92	6	10	
			136	9	10	
			156	6	10	
			197	9	10	
HIGGINS (1972)	Rat	5	283	0	10	1
			357	1	10	
			368	2	10	
			497	2	10	
			583	8	10	
			690	10	10	
LC₅₀ 5 min = 503 ppm						
BARCROFT (1931)	Rat	1	546	1	6	2
			3	1092	5	
		3	546	3	3	
			364	1	6	
			10	546	6	
		15	218	1	4	
		30	218	6	6	
109	2		6			

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

Etudes	Espèces	Durée d'exposition (min)	Concentration (ppm)	Nombre de décès	Nombre d'animaux par lot	Valeur
BARCROFT (1931) suite	Rat	45	109	5	6	2
		60	182	3	6	
			109	1	6	
			46	1	6	
BLANK (1983)	Rat	360	67,8	3	10	1
HIGGINS (1972)	Souris	5	200	0	15	1
			283	4	15	
			357	12	15	
			368	10	15	
			414	12	15	
			427	15	15	
LC₅₀ 5 min = 323 ppm						
MATIJAK (1982)	Souris	30	100	0	4	1
			150	2	4	
			220	3	4	
			330	4	4	
BARCROFT (1931)	Lapin	1	1 092	2	2	2
		3	1 092	4	4	
			610	2	2	
			546	3	4	
			428	2	4	
		4	428	3	4	
			273	0	4	
		10	546	4	4	
			319	3	7	
		30	218	0	4	
60	146	2	4			
	100	0	4			

Tableau 1 : principales données expérimentales sur la mortalité induite par l'acide cyanhydrique

Etudes	Espèces	Durée d'exposition (min)	Concentration (ppm)	Nombre de décès	Nombre d'animaux par lot	Valeur
BALLANTYNE (1994)	Lapin	0,75	1 926	0	3	1
			1 937	0	3	
			1 972	0	3	
			2 074	2	3	
			2 159	1	3	
			2 212	2	3	
			2 249	2	3	
			2 292	1	3	
			2 300	2	3	
			2 308	3	3	
			2310	2	3	
			2326	2	3	
			2 376	2	3	
			2 402	2	3	
			2 438	2	3	
			2 518	3	3	
			2 709	3	3	
		5	326	1	3	
			332	1	3	
			345	1	3	
			362	1	3	
			365	2	3	
			379,5	0	3	
			380,4	3	3	
			386	3	3	
			388,5	1	3	
			390	1	3	
391	2	3				
504	5	6				
510	2	3				

Tableau 1 : principales données expérimentales sur la mortalité induite par l'acide cyanhydrique

Etudes	Espèces	Durée d'exposition (min)	Concentration (ppm)	Nombre de décès	Nombre d'animaux par lot	Valeur
BALLANTYNE (1994) Suite	Lapin	5	516	3	3	1
			529	3	3	
		35	65	0	3	
			128	0	3	
			139	2	3	
			145	2	3	
			147	1	3	
			151	3	3	
			154	0	3	
			161	1	3	
			162	2	3	
			171	0	3	
			204	1	3	
			212	2	3	
			235	0	3	
			242	2	3	
			252	2	3	
			263	3	3	
			349,5	2	3	
			426	3	3	
427	3	3				
CL₅₀ 45 sec = 2 432 ppm CL₅₀ 5 min = 409 ppm CL₅₀ 30 min = 208 ppm						

Tableau 1 : principales données expérimentales sur la mortalité induite par l'acide cyanhydrique

Etudes	Espèces	Durée d'exposition (min)	Concentration (ppm)	Nombre de décès	Nombre d'animaux par lot	Valeur
BARCROFT (1931)	Singe	3	1 092	1	4	2
			783	1	2	
			437	0	3	
		7	546	0	2	
		10	546	1	2	
		20	328	0	2	
		30	218	1	3	
			155	1	3	
		60	182	3	3	
			109	0	8	
BARCROFT (1931)	Chèvre	3	1 092	3	4	2
			546	1	4	
		5	437	0	4	
			10	573	4	
		10	437	3	4	
			15	328	1	
		15	218	0	4	
			20	437	3	
		20	328	3	4	
			23	328	4	
		30	273	4	4	
			218	3	4	

Tableau 1 : principales données expérimentales sur la mortalité induite par l'acide cyanhydrique

Etudes	Espèces	Durée d'exposition (min)	Concentration (ppm)	Nombre de décès	Nombre d'animaux par lot	Valeur
BARCROFT (1931)	Chat	1	1 092	2	2	2
			774	2	2	
			646	1	2	
		3	1 092	2	2	
			546	1	3	
			364	0	2	
		10	546	3	3	
			319	4	4	
			219	3	3	
			182	1	2	
		15	219	3	3	
			182	2	2	
		30	219	3	3	
			109	0	3	
		60	182	2	4	
			109	0	4	
BARCROFT (1931)	Chien	1	1 092	2	2	2
			546	2	2	
		3	364	2	2	
		5	218	0	3	
		10	218	2	3	
			109	0	2	
		15	218	2	2	
			109	1	2	
		30	109	2	2	
			73	0	2	
		60	73	0	4	

Tableaux 2, 3, 4, 5, 6 et 7 : Seuils des effets létaux déterminés pour l'acide cyanhydrique

Tableau 2 : Résultats pour les **Chats**

Temps	CL1% [IC95]	CL50% [IC95]
1	140[1.74.10 ⁺⁰¹ ;2.95.10 ⁺⁰²]	441[2.04.10 ⁺⁰² ;6.84.10 ⁺⁰²]
10	70.1[1.11.10 ⁺⁰¹ ;1.29.10 ⁺⁰²]	223[1.47.10 ⁺⁰² ;2.73.10 ⁺⁰²]
20	56.8[9.60.10 ⁺⁰⁰ ;1.03.10 ⁺⁰²]	181[1.23.10 ⁺⁰² ;2.28.10 ⁺⁰²]
30	50.3[8.88.10 ⁺⁰⁰ ;9.09.10 ⁺⁰¹]	161[1.09.10 ⁺⁰² ;2.11.10 ⁺⁰²]
60	41.6[7.39.10 ⁺⁰⁰ ;7.48.10 ⁺⁰¹]	131[8.45.10 ⁺⁰¹ ;1.90.10 ⁺⁰²]

Unités: temps (T) en minutes, Concentration (C) et Concentration Létale (CL) en ppm

Equation probit : $P = \Phi (1.95 \times \log(C) + 0.612 \times \log(T) - 12)$

Tableau 3 : Résultats pour les **Chiens**

Temps	CL1% [IC95]	CL50% [IC95]
1	248[7.53.10 ⁺⁰¹ ;3.86.10 ⁺⁰²]	413[2.19.10 ⁺⁰² ;5.63.10 ⁺⁰²]
10	105[4.93.10 ⁺⁰¹ ;1.36.10 ⁺⁰²]	173[1.46.10 ⁺⁰² ;2.04.10 ⁺⁰²]
20	81.7[4.16.10 ⁺⁰¹ ;1.03.10 ⁺⁰²]	134[1.14.10 ⁺⁰² ;1.68.10 ⁺⁰²]
30	70.3[3.68.10 ⁺⁰¹ ;8.85.10 ⁺⁰¹]	115[9.64.10 ⁺⁰¹ ;1.55.10 ⁺⁰²]
60	5.44[3.01.10 ⁺⁰¹ ;7.10.10 ⁺⁰¹]	88.4[7.05.10 ⁺⁰¹ ;1.39.10 ⁺⁰²]

Unités: temps (T) en minutes, Concentration (C) et Concentration Létale (CL) en ppm

Equation probit : $P = \Phi (4.37 \times \log(C) + 1.66 \times \log(T) - 26.4)$

Tableau 4 : Résultats pour les **Chèvres**

Temps	CL1% [IC95]	CL50% [IC95]
1	1160[7.36.10 ⁺⁰³ ;1.64.10 ⁺⁰³]	1950[1.38.10 ⁺⁰³ ;3.02.10 ⁺⁰³]
10	247[1.48.10 ⁺⁰² ;3.13.10 ⁺⁰²]	417[3.63.10 ⁺⁰² ;4.64.10 ⁺⁰²]
20	155[8.58.10 ⁺⁰¹ ;2.02.10 ⁺⁰²]	262[2.13.10 ⁺⁰² ;2.95.10 ⁺⁰²]
30	118[6.08.10 ⁺⁰¹ ;1.57.10 ⁺⁰²]	199[1.53.10 ⁺⁰² ;2.32.10 ⁺⁰²]
60	74.4[3.47.10 ⁺⁰¹ ;1.04.10 ⁺⁰²]	125[8.71.10 ⁺⁰¹ ;1.57.10 ⁺⁰²]

Unités: temps (T) en minutes, Concentration (C) et Concentration Létale (CL) en ppm

Equation probit : $P = \Phi (4.19 \times \log(C) + 2.84 \times \log(T) - 31.8)$

Tableau 5 : Résultats pour les Lapins

Temps	CL1% [IC95]	CL50% [IC95]
1	82.1[3.80.10 ⁺⁰⁰ ;2.40.10 ⁺⁰²]	1050[6.11.10 ⁺⁰² ;1.42.10 ⁺⁰³]
10	25.7[1.41.10 ⁺⁰⁰ ;6.77.10 ⁺⁰¹]	326[2.49.10 ⁺⁰² ;4.06.10 ⁺⁰²]
20	18.1[1.10.10 ⁺⁰⁰ ;4.64.10 ⁺⁰¹]	229[1.72.10 ⁺⁰² ;3.08.10 ⁺⁰²]
30	14.7[9.45.10 ⁻⁰¹ ;3.76.10 ⁺⁰¹]	186[1.36.10 ⁺⁰² ;2.65.10 ⁺⁰²]
60	10.3[7.23.10 ⁻⁰¹ ;2.61.10 ⁺⁰¹]	131[9.07.10 ⁺⁰¹ ;2.08.10 ⁺⁰²]

Unités: temps (T) en minutes, Concentration (C) et Concentration Létale (CL) en ppm
Equation probit : $P = \Phi (0.943 \times \log(C) + 0.477 \times \log(T) - 6.56)$

Tableau 6 : Résultats pour les Rats

Temps	CL1% [IC95]	CL50% [IC95]
1	392[3.20.10 ⁺⁰² ;4.65.10 ⁺⁰²]	1170[1.08.10 ⁺⁰³ ;1.26.10 ⁺⁰³]
10	110[9.10.10 ⁺⁰¹ ;1.29.10 ⁺⁰²]	329[3.12.10 ⁺⁰² ;3.47.10 ⁺⁰²]
20	75.3[6.22.10 ⁺⁰¹ ;8.85.10 ⁺⁰¹]	224[2.12.10 ⁺⁰² ;2.38.10 ⁺⁰²]
30	60.3[4.97.10 ⁺⁰¹ ;7.08.10 ⁺⁰¹]	179[1.68.10 ⁺⁰² ;1.91.10 ⁺⁰²]
60	41.1[3.38.10 ⁺⁰¹ ;4.85.10 ⁺⁰¹]	122[1.13.10 ⁺⁰² ;1.32.10 ⁺⁰²]

Unités: temps (T) en minutes, Concentration (C) et Concentration Létale (CL) en ppm
Equation probit : $P = \Phi (2.12 \times \log(C) + 1.16 \times \log(T) - 15)$

Tableau 7 : Résultats pour les Singes

Temps	CL1% [IC95]	CL50% [IC95]
1	1130[1.98.10 ⁺⁰² ;1.90.10 ⁺⁰³]	2620[1.59.10 ⁺⁰³ ;1.00.10 ⁺⁰³]
10	237[4.02.10 ⁺⁰¹ ;3.35.10 ⁺⁰²]	551[4.53.10 ⁺⁰² ;1.30.10 ⁺⁰³]
20	148[2.57.10 ⁺⁰¹ ;2.09.10 ⁺⁰²]	345[2.86.10 ⁺⁰² ;7.64.10 ⁺⁰²]
30	112[1.95.10 ⁺⁰¹ ;1.61.10 ⁺⁰²]	262[2.14.10 ⁺⁰² ;5.62.10 ⁺⁰²]
60	70.4[1.12.10 ⁺⁰¹ ;1.04.10 ⁺⁰²]	164[1.24.10 ⁺⁰² ;3.61.10 ⁺⁰²]

Unités: temps (T) en minutes, Concentration (C) et Concentration Létale (CL) en ppm
Equation probit : $P = \Phi (2.49 \times \log(C) + 1.66 \times \log(T) - 19.6)$

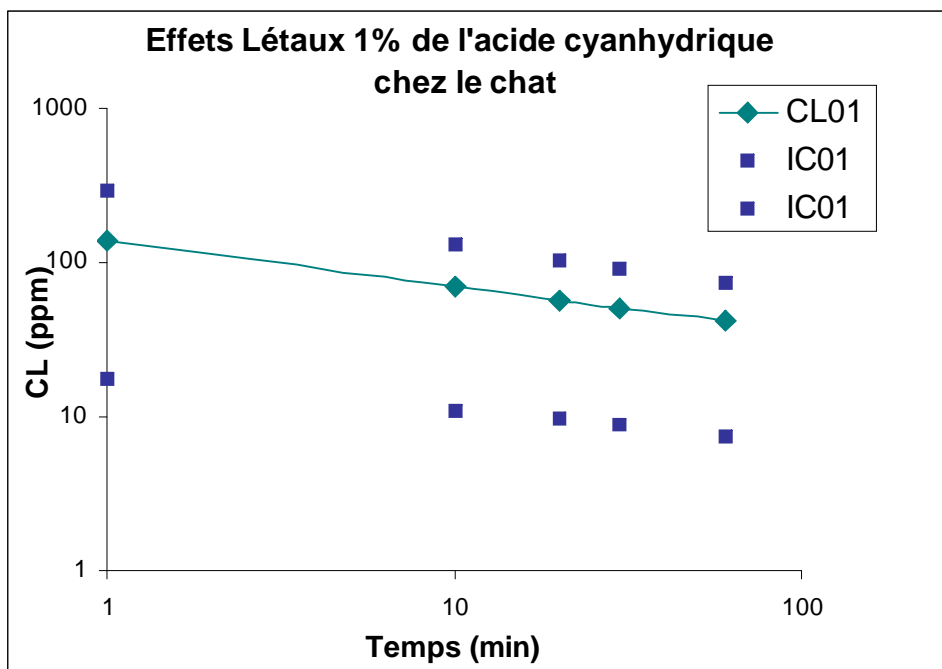
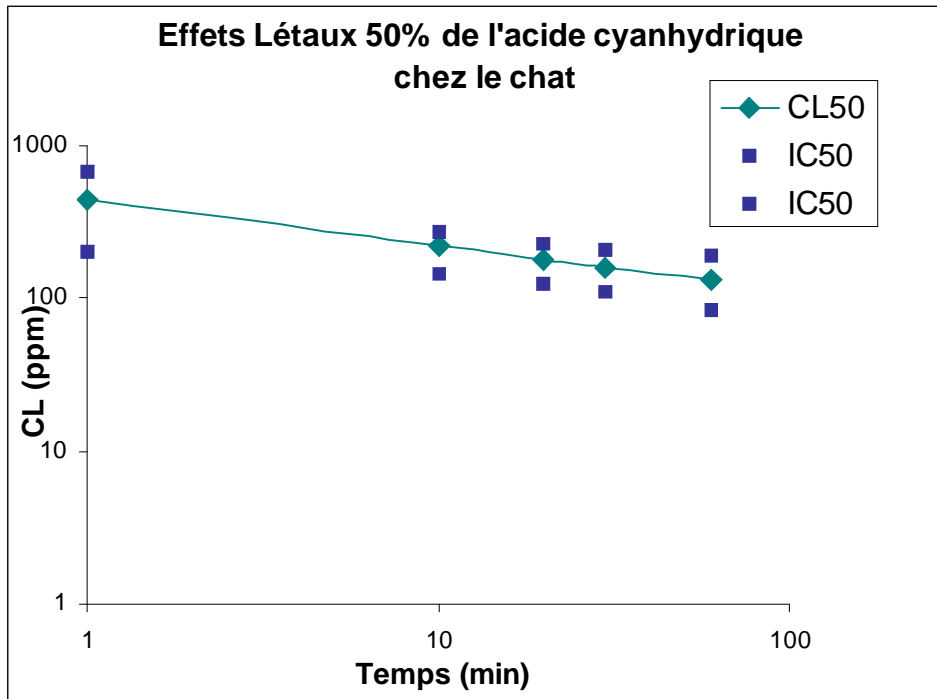
Tableau 7 : Résultats pour les Souris

Temps	CL1% [IC95]	CL50% [IC95]
1	361[2.53.10 ⁺⁰² ;4.71.10 ⁺⁰²]	580[4.66.10 ⁺⁰² ;7.17.10 ⁺⁰²]
10	155[1.19.10 ⁺⁰² ;1.83.10 ⁺⁰²]	249[2.27.10 ⁺⁰² ;2.70.10 ⁺⁰²]
20	120[9.13.10 ⁺⁰¹ ;1.46.10 ⁺⁰²]	193[1.65.10 ⁺⁰² ;2.22.10 ⁺⁰²]
30	103[7.69.10 ⁺⁰¹ ;1.28.10 ⁺⁰²]	166[1.37.10 ⁺⁰² ;1.99.10 ⁺⁰²]
60	80.6[5.60.10 ⁺⁰¹ ;1.05.10 ⁺⁰²]	129[9.83.10 ⁺⁰¹ ;1.66.10 ⁺⁰²]

Unités: temps (T) en minutes, Concentration (C) et Concentration Létale (CL) en ppm
Equation probit : $P = \Phi (4.74 \times \log(C) + 1.73 \times \log(T) - 30.1)$

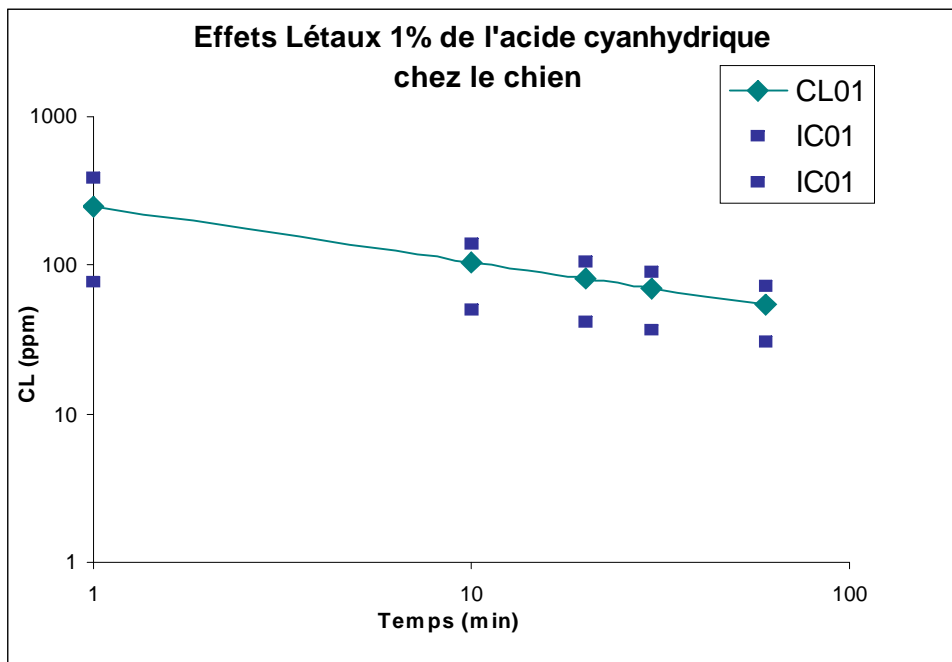
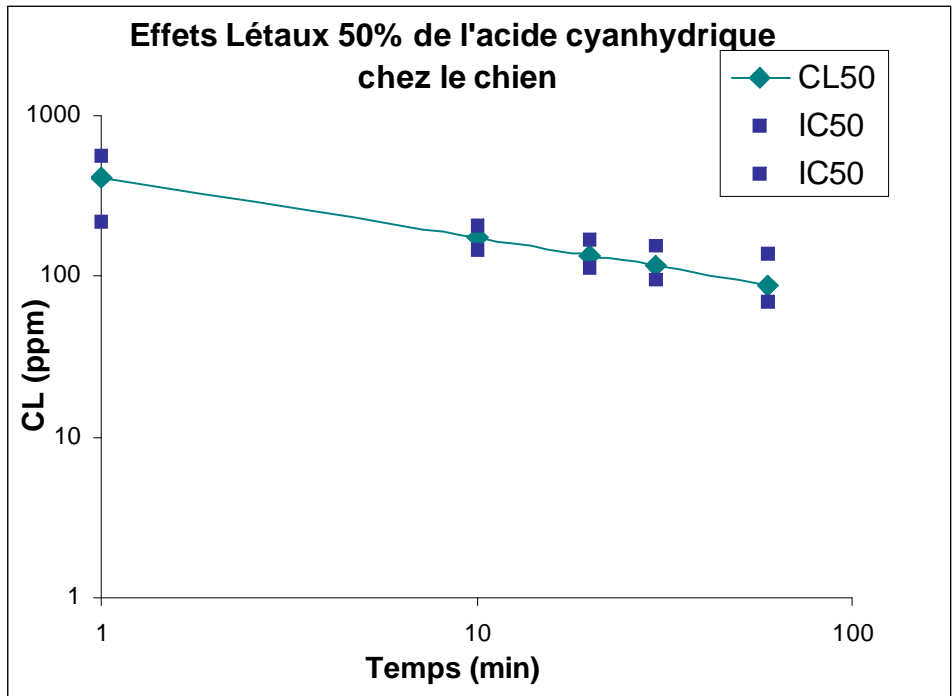
Graphes : Seuils des effets létaux déterminés pour l'Acide Cyanhydrique

Effets Létaux chez le CHAT



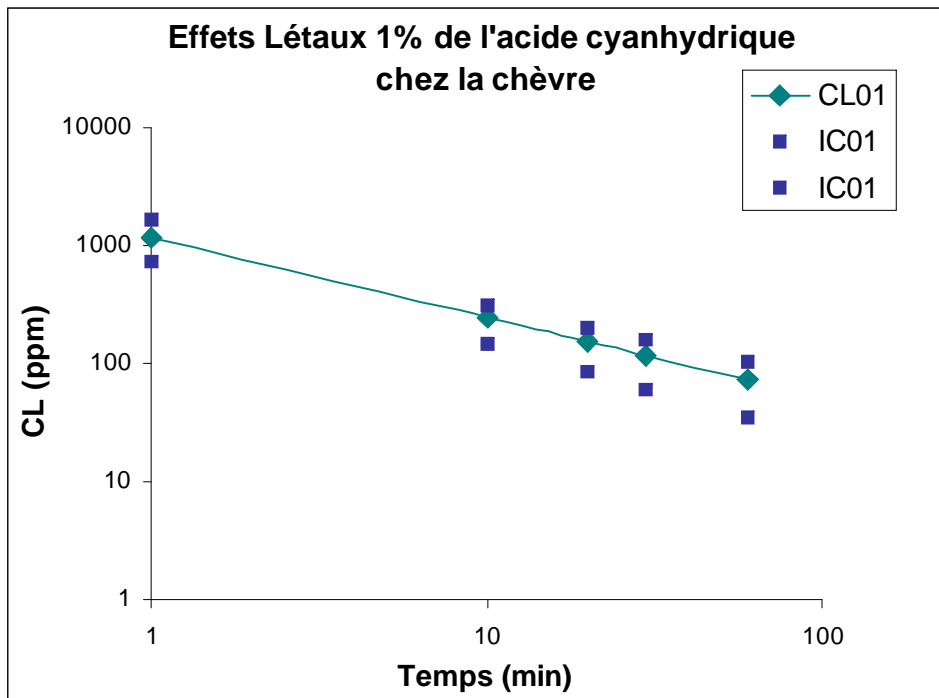
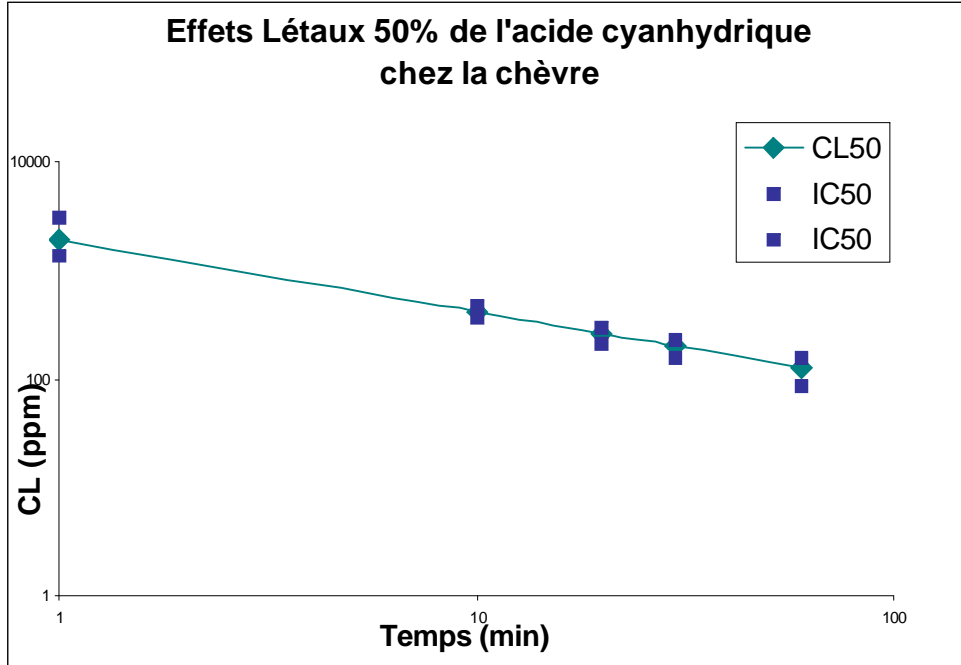
Graphes : Seuils des effets létaux déterminés pour l'Acide Cyanhydrique

Effets Létaux chez le CHIEN



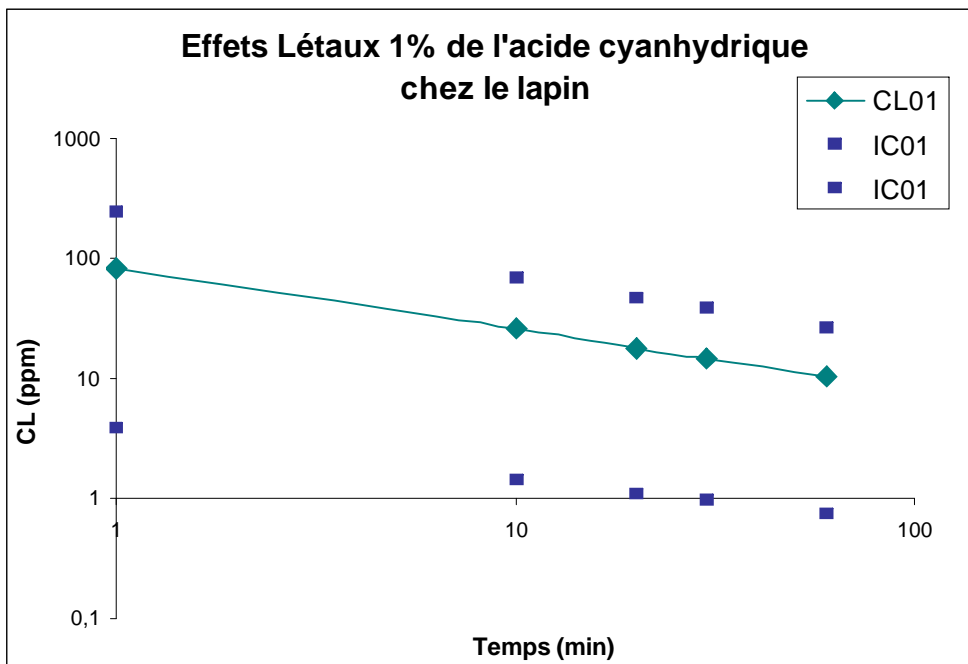
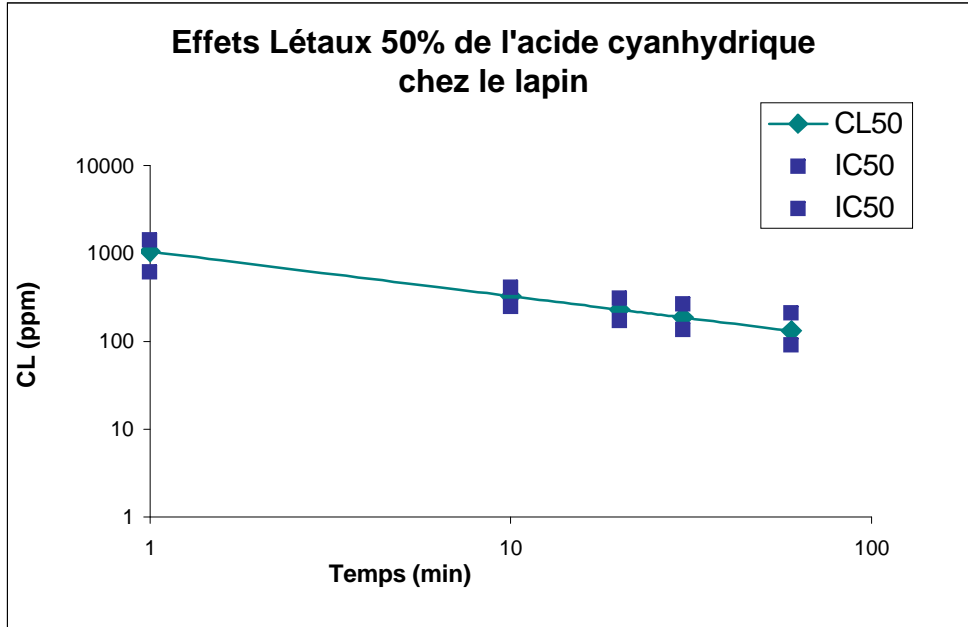
Graphes : Seuils des effets létaux déterminés pour l'Acide Cyanhydrique

Effets Létaux chez le CHEVRE



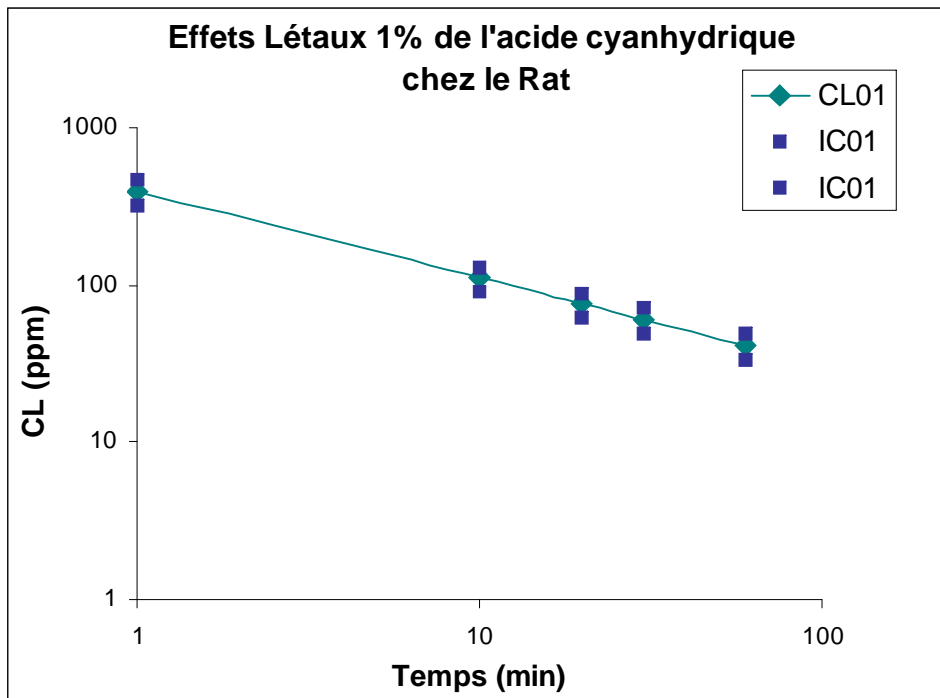
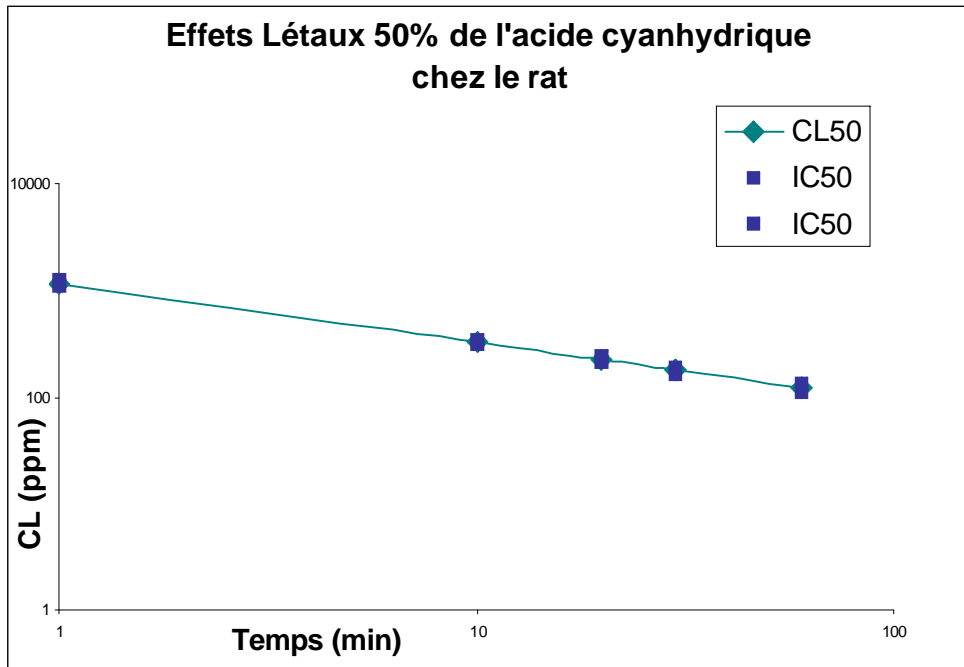
Graphes : Seuils des effets létaux déterminés pour l'Acide Cyanhydrique

Effets Létaux chez le LAPIN



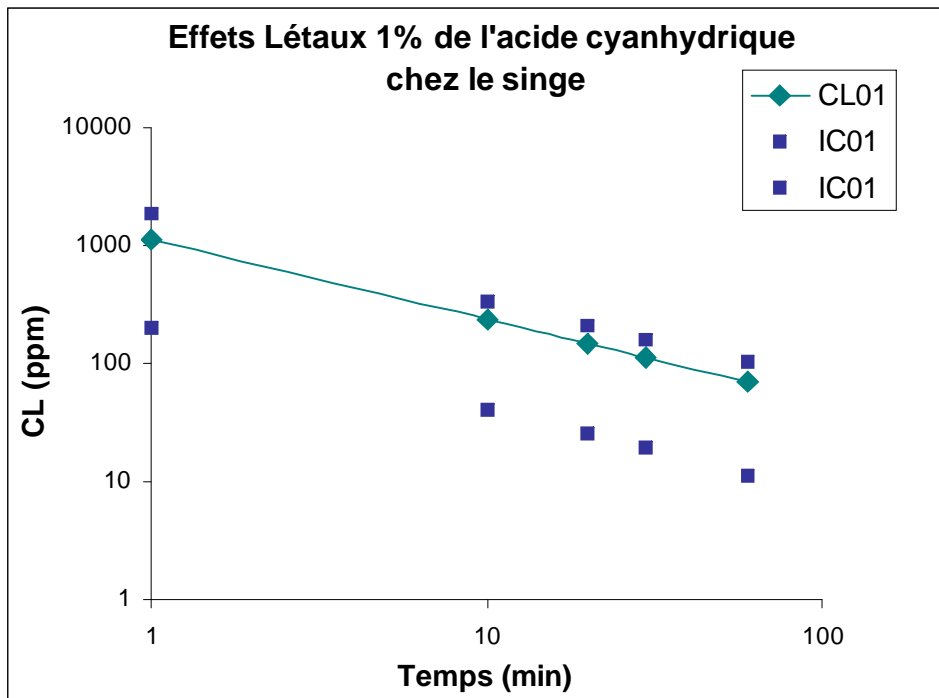
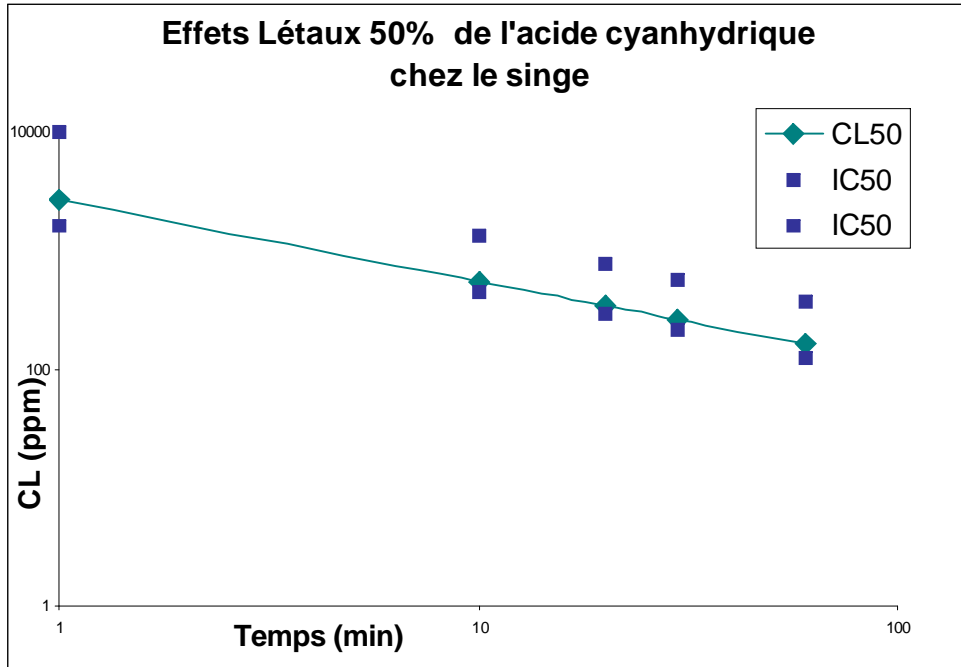
Graphes : Seuils des effets létaux déterminés pour l'Acide Cyanhydrique

Effets Létaux chez le RAT



Graphes : Seuils des effets létaux déterminés pour l'Acide Cyanhydrique

Effets Létaux chez le SINGE



Graphes : Seuils des effets létaux déterminés pour l'Acide Cyanhydrique

Effets Létaux chez la SOURIS

