

**Groupe d'Experts Toxicologues du Ministère de
l'Écologie, du Développement Durable et des
Transports et du Logement.**

Seuils de Toxicité aiguë

Fluor

F₂

Seuils de Toxicité aiguë

Fluor (N° CAS : 7782-41-4)

PREAMBULE

Le présent rapport a été établi à partir du rapport INERIS référencé DRC-11-117220-12154A « Seuils de Toxicité aiguë pour le fluor (N° CAS : 7782-41-4) » et amendé suite à son examen par le groupe d'experts toxicologues du Ministère de l'Ecologie, du Développement Durable, des Transports et du Logement.

Il a été examiné en séance du groupe de travail *le 22/XII/2011 et le 06/XI/2012*. Ce dossier a été validé au cours de la séance du *06/XI/2012* par les experts présents. Le présent rapport a été mis en ligne sur le portail des substances chimiques de l'Ineris en janvier 2021.

TABLE DES MATIÈRES

1. RESUME.....	4
2. INTRODUCTION.....	7
3. PROPRIETES PHYSICO-CHIMIQUES ET USAGES.....	8
4. VALEURS OFFICIELLES EXISTANTES	9
5. DONNEES DE TOXICITE CHEZ L’HOMME	12
5.1 Données épidémiocliniques.....	12
5.2 Données expérimentales chez les Volontaires Sains.....	12
6. DONNEES DE TOXICITE CHEZ L’ANIMAL	13
6.1 Etude des effets létaux.....	13
6.2 Etude des effets non létaux.....	16
7. ANALYSE DES DONNEES DE TOXICITE	19
7.1 Analyse des données de mortalité	19
7.2 Analyse des effets non létaux	20
8. REVUE DES RESULTATS.....	21
8.1 Extrapolation des données expérimentales de l'animal à l'homme	21
8.2 Seuils d'effets létaux chez l'homme	21
8.3 Seuils des effets irréversibles	22
8.4 Seuils des effets réversibles.....	22
8.5 Seuil de perception	23
9. CONCLUSION	24
10. REFERENCES.....	25
11. LISTE DES ANNEXES	26

1. RESUME

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

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

Dans ce contexte, le ministère de l'Ecologie, du Développement Durable, des Transports et du Logement (MEDDTL) souhaite disposer des seuils des effets létaux significatifs" (SELS), des "seuils des premiers effets létaux" (SPEL), des "seuils des effets irréversibles" (SEI), des "seuils des effets réversibles" (SER) et un "seuil de perception" (SP) pour le fluor.

L'objet du présent rapport est la présentation de seuils de toxicité aiguë validés par le groupe d'experts toxicologues sur la base d'une proposition de l'INERIS.

◆ Seuils d'effets létaux significatifs

La détermination des seuils d'effets létaux significatifs (SELS) n'a pas été possible à la vue des études disponibles.

◆ Seuils des premiers effets létaux

TEMPS (min)	SPEL	
	mg/m ³	ppm
1	322	207
10	149	96
20	118	76
30	103	67
60	82	53
120	41	26
240	21	13
480	10	7

◆ Seuils d'effets irréversibles

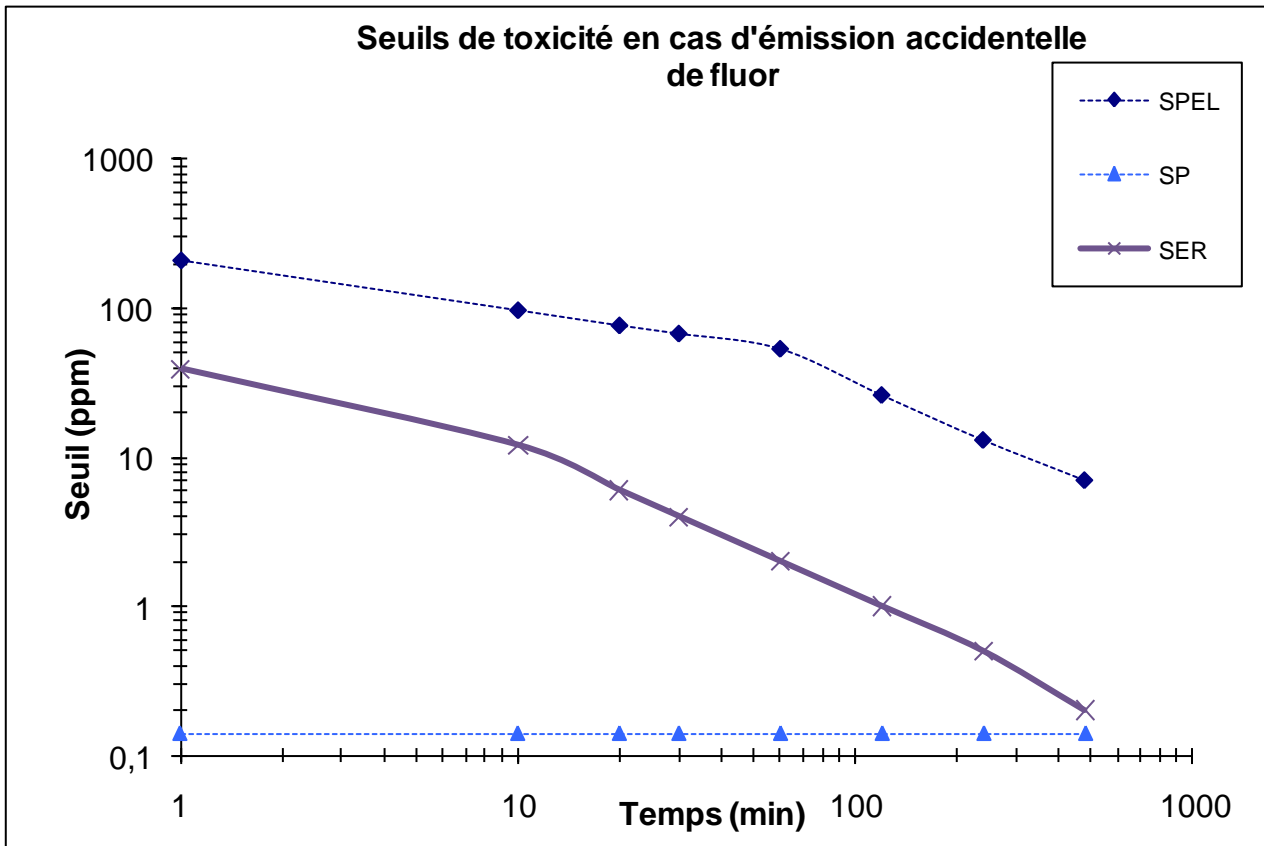
La détermination des seuils d'effets irréversibles (SEI) n'a pas été possible à la vue des études disponibles.

◆ Seuils d'effets réversibles

TEMPS (min)	SER	
	mg/m ³	ppm
1	61	39
10	18	12
20	9	6
30	6	4
60	3	2
120	1,5	1
240	0,7	0,5
480	0,4	0,2

◆ Seuil de perception

Seuil olfactif : 0,14 ppm (0,2 mg/m³).



Graphe récapitulatif des seuils de toxicité aiguë

2. INTRODUCTION

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

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

Trois types d'effets toxiques ont été définis :

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

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

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

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

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

3. PROPRIETES PHYSICO-CHIMIQUES ET USAGES

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

Paramètre	Valeur/description	Référence
Nom chimique	Fluor	ATSDR, 2003
Numéro CAS	7782-41-4	
Numéro EINECS	231-954-8	
Formule chimique	F ₂	
Etat physique (température ambiante)	Gaz	
Poids moléculaire	37,997 g.mol ⁻¹	
Tension de vapeur	101,46 kPa (à 20 °C)	CSST, 1988 ¹
Concentration de vapeur saturante à 20 °C	1581,9 g.m ⁻³ 1 012 416 ppm	Voir formule*
Densité vapeur (air=1)	1,695	Uakron ²
Solubilité (eau)	Réagit avec l'eau	
Température d'ébullition	-188,2 °C	
Température de fusion	-223 °C	
Limite d'explosivité	NC	
Conversion	1 ppm = 1,554 mg.m ⁻³ 1 mg/m ⁻³ = 0,64 ppm	ATSDR, 2003

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

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

avec P (pression de vapeur) = 101 460 Pa

MM (masse molaire) = 38 g.mol⁻¹

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

T (température) = 293,15 K

Le fluor est un gaz réactif, très irritant voire corrosif. Il est utilisé dans l'industrie nucléaire. Il intervient en outre dans la fabrication de divers fluorures et fluorocarbones.

¹ <http://www.reptox.csst.qc.ca/RechercheProduits.asp#resultats>

² <http://ull.chemistry.uakron.edu/erd/Chemicals/8000/6507.htm>

4. VALEURS OFFICIELLES EXISTANTES

En France, l'émission accidentelle de fluor n'a pas encore fait l'objet d'un examen.

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

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

- ✓ **ERPG-1** : concentration atmosphérique maximale en-dessous de laquelle il est probable que presque tous les individus pourraient être exposés pendant plus d'une heure sans ressentir davantage que des légers effets transitoires ou détecter une odeur.
- ✓ **ERPG-2** : concentration atmosphérique maximale en-dessous de laquelle il est probable que presque tous les individus pourraient être exposés pendant plus d'une heure sans ressentir ou développer d'effets irréversibles ou incapacitants.
- ✓ **ERPG-3** : concentration atmosphérique maximale en-dessous de laquelle il est probable que presque tous les individus pourraient être exposés pendant plus d'une heure sans ressentir ou développer d'effet menaçant sa vie.

Pour le fluor, les valeurs des ERPG (2010)³ sont :

- ✓ **ERPG-1** : 0,5 ppm
- ✓ **ERPG-2** : 5 ppm
- ✓ **ERPG-3** : 20 ppm

De plus, le comité **AEGL** (Acute Exposure Guideline Levels) a publié au Federal Register de 2010 les valeurs AEGL du fluor. Ces valeurs ont le statut de "final" AEGL. Les définitions de ces valeurs AEGL (en français - traduction par le comité AEGL) sont :

- ✓ **AEGL 1** : concentration d'une substance chimique dans l'air (exprimée en ppm ou mg/m³) au-dessus de laquelle la population générale, individus sensibles inclus, pourrait présenter des signes d'inconfort notable, d'irritation ou tout autre signe non-sensoriel et asymptotique. Ces effets sont transitoires, non-invalidants et réversibles après cessation de l'exposition.
- ✓ **AEGL 2** : concentration d'une substance chimique dans l'air (exprimée en ppm ou mg/m³) au-dessus de laquelle des effets irréversibles, des effets nocifs sévères ou des effets adverses à long terme pourraient être observés au sein de la population générale, individus sensibles inclus.
- ✓ **AEGL 3** : concentration d'une substance chimique dans l'air (exprimée en ppm ou mg/m³) au-dessus de laquelle des effets potentiellement mortels ou des décès pourraient survenir au sein de la population générale, individus sensibles inclus.

³ http://www.aiha.org/insideaiha/GuidelineDevelopment/ERPG/Documents/ERPG_Values2010.pdf

Les valeurs AEGL⁴ pour le fluor sont les suivantes :

Durée (min)	10	30	60	240	480
AEGL-1 (ppm)	1,7	1,7	1,7	1,7	1,7
AEGL-2 (ppm)	20	11	5	2,3	2,3
AEGL-3 (ppm)	36	19	13	5,7	5,7

Par ailleurs, des valeurs s'apparentant aux ERPG mais basées sur une méthodologie spécifique, sont également disponibles. Il s'agit des TEEL (Temporary Exposure Emergency Limits) et PAC (Protective Action Criteria) définies par le Ministère des transports. Elles sont destinées 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
- ✓ **PAC-1** : seuil d'irritation et d'effets mineurs
- ✓ **PAC-2** : seuil d'effets irritants et réversibles
- ✓ **PAC-3** : seuil d'effets sérieux, effets létaux possibles.

Pour le fluor, ces seuils sont :

- ✓ **TEEL-0** : 0,1 ppm
- ✓ **PAC-1** : AEGL-1 (1,7 ppm)
- ✓ **PAC-2**: AEGL-2 (5 ppm)
- ✓ **PAC-3**: AEGL-3 (13 ppm)

Sont également disponibles des valeurs EEGE (Emergency Exposure Guidance Levels, NRC, 1984). Ces valeurs développées pour le personnel militaire, correspondent à la concentration causant un inconfort, une irritation ou une intoxication évidente sans effets mortels ou à long terme sur un lieu de travail ou dans l'environnement proche. Pour le fluor, ces valeurs sont :

Durée (min)	10	30	60
EEGL (ppm)	15	10	7,5

Rappel : Il existe également une valeur seuil IDLH⁵ (1987) correspondant à un niveau d'exposition maximale en milieu professionnel pour une durée de 30 minutes n'entravant pas l'évacuation des individus, ni n'induisant d'effets nocifs irréversibles. Pour le fluor, cette valeur était initialement fixée à 25 ppm et n'a pas été modifiée en 1995. Cette valeur est basée sur des données de toxicité humaine (Lyon, 1962 ; Ricca, 1970).

⁴ <http://www.epa.gov/oppt/aegl/pubs/chemlist.htm>

⁵ <http://www.cdc.gov/niosh/idlh/intridl4.html>

Classement du fluor (tableau 3.1 de l'annexe VI du règlement CLP, 1^{ère} ATP du CLP)

Ox. Gas 1	H270
Press. Gas	
Acute Tox. 2 (*)	H330
Skin Corr. 1A	H314

Classement du fluor (tableau 3.2 de l'annexe VI du règlement CLP, 1^{ère} ATP du CLP)

O	R8
T+	R26
C	R35

5. DONNEES DE TOXICITE CHEZ L'HOMME

5.1 DONNEES EPIDEMIOCLINIQUES

Il n'existe pas de données épidémiocliniques accidentelles pour le fluor.

5.2 DONNEES EXPERIMENTALES CHEZ LES VOLONTAIRES SAINS

- **Keplinger et Suissa, 1968**

- ✓ **Nombre de volontaires** : 5 âgés de 19 à 50 ans
- ✓ **Conditions expérimentales** : Les sujets sont exposés au fluor *via* un masque facial, couvrant les yeux et le nez, mais pas la bouche. Les concentrations sont mesurées analytiquement (sans plus de précision)
- ✓ **Concentrations d'exposition** : entre 10 et 100 ppm
- ✓ **Temps d'exposition** : entre 30 secondes et 15 minutes
- ✓ **Temps d'observation** : -
- ✓ **Groupe témoin** : -
- ✓ **Résultats** : Les résultats sont détaillés dans l'annexe 1. Les auteurs précisent que l'odeur du fluor est fortement perçue à toutes les concentrations d'exposition. L'irritation des yeux semble être l'indicateur le plus sensible (pour des effets subjectifs), l'odeur n'étant pas un élément discriminant de la concentration d'exposition. Une concentration de 10 ppm n'est pas particulièrement irritante jusqu'à 15 minutes d'exposition. Des concentrations de l'ordre de 25 ppm sont légèrement irritantes pour les yeux après 5 minutes d'exposition. Des concentrations de l'ordre de 25 ppm (concentrations déjà assez élevées) peuvent être inhalées sans inconfort respiratoire. Une concentration de 50 ppm est irritante après 3 minutes d'exposition. Les concentrations d'exposition comprises entre 67 et 100 ppm sont très irritantes et deviennent insupportables après quelques secondes. Des expositions intermittentes de 10 ppm, 3 à 5 minutes toutes les 15 minutes, pendant une période totale de 2 ou 3 heures ont causé des irritations légères des yeux et de la peau, sans autres effets subjectifs.

- **Belles, 1965 (résumé)**

Les auteurs rapportent des tests chez 9 hommes volontaires. Tous ont été soumis à des expositions répétées de 10 ppm sans présenter d'inconfort intolérable. Des concentrations de 15 à 25 ppm ont entraîné des irritations nasale et oculaire chez la majorité des sujets exposés, dès les trois premières respirations. Des tests d'exposition cutanée ont permis de mettre en évidence une pilo-érection et une irritation du derme pour des expositions comprises entre 100 et 200 ppm.

- **Rickey, 1959** (résumé)

L'auteur rapporte un test effectué en extérieur, qui a été conduit par l'U.S. Air Force. Deux volontaires sont exposés dans un nuage de fluor dispersé par le vent. La concentration mesurée était de 25 ppm, concentration tolérable pour les deux hommes exposés. Le temps d'exposition n'est pas fixé ni précisé. Après exposition, les deux sujets ont présenté un mal de gorge et une douleur au niveau de la poitrine jusqu'à 6 heures après exposition. L'auteur précise que des concentrations de 20 à 50 ppm ne sont pas tolérables chez l'homme, sans donner d'arguments supplémentaires.

6. DONNEES DE TOXICITE CHEZ L'ANIMAL

6.1 ETUDE DES EFFETS LETAUX

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

6.1.1 CHEZ LES RONGEURS : RAT, SOURIS ET COBAYES

- **Keplinger et Suissa, 1968 - Cotation 2** (Etude bien documentée pour les effets macroscopiques et en accord avec les principes scientifiques, acceptable pour l'évaluation, malgré quelques restrictions, notamment absence de précision sur les concentrations d'exposition)
- ✓ **Espèce étudiée** : Rat (Osborne-Mendel), Souris (Swiss-Webster) et Cobaye (New England)
- ✓ **Conditions expérimentales** : Les animaux sont exposés dans des chambres d'exposition (inertes vis-à-vis du fluor), sous circulation dynamique d'air. Le fluor est mélangé à de l'air avant la chambre d'exposition. La concentration en fluor dans la chambre d'exposition est mesurée par passage de l'air contenu dans cette chambre à travers une solution alcaline d'iodure de potassium. Après acidification la quantité d'iode produite est mesurée par colorimétrie.
- ✓ **Concentrations d'exposition** : non rapportées
- ✓ **Temps d'exposition** : 5, 15, 30 ou 60 minutes
- ✓ **Temps d'observation** : -
- ✓ **Sexe et nombre d'animaux par lot** : 10 rats ou souris et 5 cobayes (sexe non précisé)
- ✓ **Lot témoin** : -

- ✓ **Résultats** : Les auteurs indiquent seulement les concentrations létales induisant 50% de mortalité (CL_{50%}) en fonction de l'espèce et du temps d'exposition :

Espèces	Temps d'exposition (min)	CL _{50%} (ppm)
Rat	5	700
	15	390
	30	270
	60	185
Souris	5	600
	15	375
	30	350
	60	150
Cobaye	15	395
	60	170

Les auteurs précisent qu'aux concentrations induisant une létalité, les animaux ont présenté une irritation des yeux et du nez. Une dyspnée, une perte de poids et un état léthargique ont pu être observés. Aux concentrations comprises entre la CL_{40%} et la CL_{50%}, très peu de signes cliniques sont observés immédiatement après exposition. Les animaux semblent être en bon état à la sortie de la chambre d'exposition. Dyspnée et léthargie ne sont pas observés jusqu'à plusieurs heures après exposition. A l'exception des plus fortes concentrations (CL_{90%} à CL_{100%}), la mort survient approximativement 12 à 18 heures après exposition. Quelques morts surviennent 24h après exposition. En général si l'animal survit 48 heures, il survit les 14 jours d'observation.

- **Eriksen, 1945 ; Stokinger, 1949** - Cotation 4 (résumé, résultats quantitatifs discutables)

Les auteurs rapportent la même étude, au cours de laquelle des rats exposés à 10 000 ppm de fluor pendant 5 minutes sont tous morts en 24 heures. La mortalité est principalement survenue en fin d'exposition. Une exposition de 30 minutes à 1000 ppm a entraîné une mortalité de 87%, qui atteint 100% après 14 jours après exposition. L'exposition à 500 ppm pendant 1 heure cause 90% de mortalité à la fin de la période d'exposition. Le pourcentage de mortalité augmente jusqu'à 24 heures post-exposition, et tous les animaux sont morts au terme des 14 jours d'observation. Quatre jours après une exposition à 200 ppm pendant 3 heures, la mortalité atteint également 100%. Quatorze jours après une exposition de 100 ppm pendant 7 heures, 54% des animaux sont morts.

L'autopsie a révélé une action corrosive du fluor sur les voies respiratoires, avec apparition de nécroses au niveau des bronches et des alvéoles. La mort est attribuée à l'insuffisance respiratoire, résultant des lésions pulmonaires (œdème, emphysème, hémorragies pulmonaires). Les animaux ayant survécu au terme des 14 jours post-exposition (pour les expositions de 100 et 200 ppm), présentaient des lésions plus légères, avec parfois une régénération des tissus lésés. Des atteintes rénales ont également été mises en évidence lors de l'examen pathologique (œdème, inflammation médullaire, œdème cortical).

Des souris ont également été exposées. Des concentrations de 10000 ppm pendant 5 minutes, 1000 ppm pendant 30 minutes, 500 ppm pendant 1 heure, et 200 ppm pendant 3 heures, entraînent une mortalité de 100% à la fin des 14 jours d'observation. La mort est attribuée à l'insuffisance respiratoire résultat des lésions pulmonaires (œdème, emphysème, hémorragies pulmonaires).

Enfin, des cobayes ont été exposés à du fluor à plusieurs concentrations : 10000 ppm pendant 5 minutes, 1000 ppm pendant 30 minutes, 500 ppm pendant 1 heure sont des expositions entraînant une mortalité de 100% au terme des 14 jours post-exposition. La concentration de 200 ppm pendant 3 heures a conduit à une mortalité de 90%, tandis qu'une exposition à une concentration de 100 ppm pendant 7 heures n'entraîne pas de mortalité. La mort est attribuée à l'insuffisance respiratoire résultant des lésions pulmonaires (œdème, emphysème, hémorragies pulmonaires). Les concentrations sub-létales induisent des modifications profondes du foie et des reins (sans plus de détails)

Des problèmes techniques, notamment au niveau du suivi de la concentration en fluor, peuvent mettre en doute les résultats quantitatifs de ces études.

6.1.2 CHEZ LE LAPIN

- **Keplinger et Suissa, 1968 - Cotation 2** (Etude bien documentée pour les effets macroscopiques et en accord avec les principes scientifiques, acceptable pour l'évaluation, malgré quelques restrictions, notamment absence de précision sur les concentrations d'exposition)
- ✓ **Espèce étudiée** : Lapin (New Zealand)
- ✓ **Conditions expérimentales** : Les animaux sont exposés dans des chambres d'exposition (inertes vis-à-vis du fluor), sous circulation dynamique d'air. Le fluor est mélangé à de l'air avant la chambre d'exposition. La concentration en fluor dans la chambre d'exposition est mesurée par passage de l'air contenu dans cette chambre à travers une solution alcaline d'iodure de potassium. Après acidification la quantité d'iode produite est mesurée par colorimétrie.
- ✓ **Concentrations d'exposition** : non rapportées
- ✓ **Temps d'exposition** : 3 et 30 minutes
- ✓ **Temps d'observation** : -
- ✓ **Sexe et nombre d'animaux par lot** : 5 (sexe non précisé)
- ✓ **Lot témoin** : -
- ✓ **Résultats** : Les auteurs indiquent seulement les concentrations létales induisant 50% de mortalité (CL_{50%}) en fonction du temps d'exposition :

Temps d'exposition (min)	CL _{50%} (ppm)
5	820
30	270

Les auteurs précisent qu'aux concentrations induisant une létalité, les animaux ont présenté une irritation des yeux et du nez. Une dyspnée, une perte de poids et un état léthargique ont pu être observés. Aux concentrations comprises entre la CL_{40%} et la CL_{50%}, très peu de signes cliniques sont observés immédiatement après exposition. Les animaux semblent être en bon état à la sortie de la chambre d'exposition. Dyspnée et

léthargie ne sont pas observés jusqu'à plusieurs heures après exposition. A l'exception des plus fortes concentrations (CL_{90%} à CL_{100%}), la mort survient approximativement 12 à 18 heures après exposition. Quelques morts surviennent 24h après exposition. En général si l'animal survit 48 heures, il survit les 14 jours d'observation.

- Eriksen, 1945 ; Stokinger, 1949 - - **Cotation 4** (résumé, résultats qualitatifs discutables)

Les auteurs ont exposé des lapins à des concentrations en fluor de 100 à 10000 ppm pour des durées d'expositions comprises entre 7 heures et 5 minutes. L'exposition à 10000 ppm pendant 5 mn, 1000 ppm pendant 30 mn, 500 ppm pendant 1 heure, et 200 ppm pendant 3 heures induit 100% de mortalité au terme des 14 jours d'observation. La mort est attribuée à l'insuffisance respiratoire résultant des lésions pulmonaires (œdème, emphysème, hémorragies pulmonaires). Chez le lapin, les hémorragies pulmonaires sont plus importantes que chez les autres espèces (rats, souris, cobayes). Des foyers infectieux sont présents chez les animaux ayant survécu à l'exposition.

6.1.3 CHEZ LE CHIEN

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

6.1.4 CHEZ LES PRIMATES NON HUMAINS

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

6.2 ETUDE DES EFFETS NON LETAUX

6.2.1 CHEZ LES RONGEURS : RAT, SOURIS ET COBAYES

- **Keplinger et Suissa, 1968** - **Cotation 2** (Etude bien documentée et en accord avec les principes scientifiques, acceptable pour l'évaluation, malgré quelques restrictions, notamment absence de précision sur les concentrations d'exposition)
- ✓ **Espèce étudiée** : Rat (Osborne-Mendel), Souris (Swiss-Webster) et Cobaye (New England)
- ✓ **Conditions expérimentales** : Les animaux sont exposés dans des chambres d'exposition (inertes vis-à-vis du fluor), sous circulation dynamique d'air. Le fluor est mélangé à de l'air avant la chambre d'exposition. La concentration en fluor dans la chambre d'exposition est mesurée par passage de l'air contenu dans cette chambre à travers une solution alcaline d'iodure de potassium. Après acidification la quantité d'iode produite est mesurée par colorimétrie.
- ✓ **Concentrations d'exposition** : les concentrations d'exposition correspondent à 50%, 25%, 12,5% et 6% des CL_{50%} calculées par les auteurs. Les concentrations sont données dans l'annexe 2.
- ✓ **Temps d'exposition** : 5, 15, 30 ou 60 minutes
- ✓ **Temps d'observation** : -

- ✓ **Sexe et nombre d'animaux par lot** : 10 rats et souris, 5 cobayes (sexe non précisé)
- ✓ **Lot témoin** : -
- ✓ **Résultats** : Les résultats sont présentés en détail dans l'annexe 3. A la concentration de 50% de la CL_{50%}, les signes cliniques observés sont principalement des irritations oculaire, nasale et respiratoire. A 25% de la CL_{50%}, une dyspnée est observée et les yeux des animaux sont fermés. Aux concentrations inférieures peu de signes cliniques sont observés. Au niveau histopathologique, les concentrations proches de la CL_{50%} induisent de graves lésions pulmonaires telles que des congestions marquées et diffuses avec des hémorragies ecchymotiques ou pétéchiales. Les concentrations plus faibles induisent des congestions pulmonaires sévères à modérées voire légères. Les sacrifices successifs ont permis de montrer que les effets ne s'aggravent pas au cours du temps après exposition. Il est même parfois observé une régression des modifications pulmonaires, 7 jours après expositions (les rats exposés aux concentrations les plus faibles sont euthanasiés de manière sérielle dès la fin de l'exposition). Au niveau histologique, plusieurs effets ont pu être observés, dont la gravité et l'intensité sont dépendantes de la dose : au niveau pulmonaire, de massives hémorragies alvéolaires, ainsi que des nécroses des alvéoles avec des proliférations de lymphocytes péri-bronchiques. Après 7 jours d'exposition, au niveau pulmonaire, il est observé des proliférations de cellules septales, de macrophages et de lymphocytes. Au niveau hépatique, des nécroses, des hémorragies périportales et des œdèmes sont observés. Enfin, au niveau rénal, des nécroses du cortex, ainsi que des zones d'infiltration de lymphocytes au niveau du cortex et de la medulla sont notées.

6.2.2 CHEZ LE LAPIN

- **Keplinger et Suissa, 1968 - Cotation 2** (Etude bien documentée et en accord avec les principes scientifiques, acceptable pour l'évaluation, malgré quelques restrictions, notamment absence de précision sur les concentrations d'exposition)
- ✓ **Espèce étudiée** : Lapin (New Zealand)
- ✓ **Conditions expérimentales** : Les animaux sont exposés dans des chambres d'exposition (inertes vis-à-vis du fluor), sous circulation dynamique d'air. Le fluor est mélangé à de l'air avant la chambre d'exposition. La concentration en fluor dans la chambre d'exposition est mesurée par passage de l'air contenu dans cette chambre à travers une solution alcaline d'iodure de potassium. Après acidification la quantité d'iode produite est mesurée par colorimétrie.
- ✓ **Concentrations d'exposition** : les concentrations d'exposition correspondent à 50%, 25%, 12,5% et 6% des CL_{50%} calculées par les auteurs. Les concentrations sont données dans l'annexe 2.
- ✓ **Temps d'exposition** : 5 et 30 minutes
- ✓ **Temps d'observation** : -
- ✓ **Sexe et nombre d'animaux par lot** : 5 (sexe non précisé)
- ✓ **Lot témoin** : -
- ✓ **Résultats** : Voir les résultats décrits chez les rongeurs, paragraphe 6.2.1.

6.2.3 CHEZ LE CHIEN

- **Keplinger et Suissa, 1968 - Cotation 2** (Etude bien documentée et en accord avec les principes scientifiques, acceptable pour l'évaluation, malgré quelques restrictions, notamment absence de précision sur les concentrations d'exposition)
- ✓ **Espèce étudiée** : Chien (sans précision de la race)
- ✓ **Conditions expérimentales** : Les animaux sont exposés dans des chambres d'exposition (inertes vis-à-vis du fluor), sous circulation dynamique d'air. Le fluor est mélangé à de l'air avant la chambre d'exposition. La concentration en fluor dans la chambre d'exposition est mesurée par passage de l'air contenu dans cette chambre à travers une solution alcaline d'iodure de potassium. Après acidification la quantité d'iode produite est mesurée par colorimétrie.
- ✓ **Concentrations d'exposition** : les concentrations d'exposition correspondent à 50%, 25%, 12,5% et 6% des CL_{50%} calculées par les auteurs. Les concentrations sont données dans l'annexe 2.
- ✓ **Temps d'exposition** : 15 et 60 minutes
- ✓ **Temps d'observation** : -
- ✓ **Sexe et nombre d'animaux par lot** : 2 (sexe non précisé)
- ✓ **Lot témoin** : -
- ✓ **Résultats** : Voir les résultats décrits chez les rongeurs, paragraphe 6.2.1.

6.2.4 CHEZ LES PRIMATES NON HUMAINS

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

7. ANALYSE DES DONNEES DE TOXICITE

7.1 ANALYSE DES DONNEES DE MORTALITE

7.1.1 ETUDES QUALITATIVES

Une étude répondant à des critères de qualité suffisants correspondant aux conditions d'exposition accidentelle pertinents (espèces, conditions expérimentales) et de résultats a été retenue. Cette étude est celle de :

- ✓ **Keplinger et Suissa, 1968 - Cotation 2**

Cette étude est bien décrite, sans toutefois préciser les concentrations auxquelles ont été exposés les animaux. Cependant, malgré le faible nombre de données disponibles, il semble possible d'établir à partir de cette étude une CL_{50%} exploitable. La CL_{50%} chez le rat pour 60 minutes d'exposition est retenue pour le calcul des premiers effets létaux, car le rat est l'espèce la plus représentative pour les effets toxiques sur le tractus respiratoire (le calcul des seuils des effets létaux significatifs n'est pas possible au vu des données disponibles).

7.1.2 ANALYSE QUANTITATIVE

L'analyse quantitative n'a pas pu être effectuée, en l'absence de données précises sur les concentrations d'exposition et le nombre d'animaux morts par lot au cours des expositions.

7.2 ANALYSE DES EFFETS NON LETAUX

7.2.1 SYNTHÈSE DES EFFETS NON LETAUX CHEZ L'HOMME

Concentration (ppm)	Temps d'exposition (min)	Effets	Références
23	5	Légère irritation des yeux. Inhalation possible sans difficultés respiratoires	Keplinger et Suissa, 1968
50	3	Irritation des yeux. Légère irritation nasale	
67	1	Irritations oculaire et nasale. Bien que très irritant, la concentration n'est pas insupportable	
78	1	Irritations oculaire et nasale. Le visage est légèrement irrité après l'exposition. Toux au cours de l'inhalation	
100	1	Très irritant pour les yeux et le nez. Brûlures oculaires après exposition. Forme un film sur les yeux après exposition. La peau est collante et légèrement irritée après exposition. Les sujets n'ont pas inhalé le gaz.	
100	0,5	Très irritant pour les yeux et le nez. Aucun effet <i>a posteriori</i> .	
15-25	Quelques secondes à quelques min	Irritations oculaire et nasale.	Belles, 1965

7.2.2 SYNTHÈSE DES EFFETS NON LETAUX CHEZ L'ANIMAL

L'ensemble des effets non létaux décrits chez l'animal proviennent des données de l'étude de Keplinger et Suissa, 1968, et sont rapportés dans l'annexe 3.

8. REVUE DES RESULTATS

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

Il n'existe pas d'étude permettant une modélisation des données par analyse statistique. Toutefois, l'étude de Keplinger et Suissa, 1968 fournit une CL_{50%} chez le rat qui peut être exploitable pour établir des seuils des premiers effets létaux. En effet, il est possible d'extrapoler cette valeur aux autres temps d'exposition que 1h en utilisant la méthode calculatoire (n=1 pour les temps supérieurs à 1h et n=3 pour les temps inférieurs à 1h). Un facteur d'extrapolation de 3,5 peut ensuite être appliqué pour l'extrapolation de l'animal à l'homme, en tenant compte du fait qu'il s'agit d'un irritant. En effet, les symptômes d'irritation sont présents chez l'animal et chez l'homme. Ce facteur permet d'extrapoler une CL_{0%} à partir d'une CL_{50%} pour une substance ayant une action locale (Fowles *et al.*, 1999).

Cette méthode d'extrapolation à partir de la CL_{50%} est décrite dans le rapport INERIS N° DRC-08-94398-02798B (INERIS, 2009). Cette méthode ne permet d'obtenir que des SPEL.

8.2 SEUILS D'EFFETS LETAUX CHEZ L'HOMME

Les valeurs obtenues pour la CL₅₀ sont les suivantes (à partir de la CL_{50%} chez le rat pour 1 heure d'exposition issue de l'étude Keplinger et Suissa, 1968 ; cette CL_{50%} est de 185 ppm et l'intervalle de confiance à 95% est [142-240]):

CL ₅₀ (ppm)	
Temps (min)	
1	724
10	336
20	267
30	233
60	185
120	93
240	46
480	23

Pour mémoire, les auteurs rapportent les CL_{50%} suivantes (qui sont en adéquation avec celles calculées par la méthodologie française) :

CL ₅₀ (ppm)	
Temps (min)	
5	700
15	390
30	270

Compte tenu des connaissances, il est proposé de retenir ces valeurs pour fixer des seuils des premiers effets létaux en cas d'émission accidentelle de fluor (application d'un facteur d'extrapolation de 3,5 correspondant à un effet local) :

TEMPS (min)	SPEL	
	mg/m ³	ppm
1	322	207
10	149	96
20	118	76
30	103	67
60	82	53
120	41	26
240	21	13
480	10	7

8.3 SEUILS DES EFFETS IRREVERSIBLES

La détermination des seuils d'effets irréversibles (SEI) n'a pas été possible à la vue des études disponibles.

8.4 SEUILS DES EFFETS REVERSIBLES

Il a été montré l'apparition d'irritations oculaire et nasale chez des volontaires sains exposés pendant 5 minutes à une concentration en fluor de 23 ppm (Keplinger et Suissa, 1968). Les SER sont calculés à l'aide de la méthodologie française pour les autres temps d'exposition. Ainsi, il est proposé de retenir les SER suivants :

TEMPS (min)	SER	
	mg/m ³	ppm
1	61	39
10	18	12
20	9	6
30	6	4
60	3	2
120	1,5	1
240	0,7	0,5
480	0,4	0,2

8.5 SEUIL DE PERCEPTION

Le seuil olfactif proposé se base sur l'étude de Amoire et Hautala, 1983 et est de 0,14 ppm (0,2 mg/m³).

9. CONCLUSION

◆ Seuils d'effets létaux

TEMPS (min)	SPEL	
	mg/m ³	ppm
1	322	207
10	149	96
20	118	76
30	103	67
60	82	53
120	41	26
240	21	13
480	10	7

◆ Seuils d'effets irréversibles

La détermination des seuils d'effets irréversibles (SEI) n'a pas été possible à la vue des études disponibles.

◆ Seuils d'effets réversibles

TEMPS (min)	SER	
	mg/m ³	ppm
1	61	39
10	18	12
20	9	6
30	6	4
60	3	2
120	1,5	1
240	0,7	0,5
480	0,4	0,2

◆ Seuil de perception

Le seuil olfactif proposé est de 0,14 ppm (0,2 mg/m³).

10. REFERENCES

- Amoore J.E. and Hautala E.** (1983) - Odor as an aid to chemical safety: odor thresholds compared with threshold limit values and volatilities for 214 industrial chemicals in air and water dilution. *J Appl Toxicol*, **3**, 6, 272-290.
- ATSDR** (2003) - Toxic Substances Portal - Fluorine, Hydrogen Fluoride, and Fluorides
- Belles F.** (1965) - Fluoride Handbook. *Cleveland, TN: National Aeronautics and Space Administration, Lewis Research Center.*
- Eriksen N.** (1945) - A Study of the Lethal Effect of the Inhalation of Gaseous Fluorine (F₂) at Concentrations from 100 ppm to 10,000 ppm. U.S. Atomic Energy Commission Pharmacology, University of Rochester, Rochester, NY. DOE/EV/03490-T3. NTIS DE85-010190. Report 435.
- Fowles J.R., Alexeeff G.V. and Dodge D.** (1999) - The use of benchmark dose methodology with acute inhalation lethality data. *Regulatory Toxicology and Pharmacology*, **29**, 3, 262-278.
- INERIS** (2009) - Guide pratique de choix des valeurs seuils de toxicité aiguë en cas d'absence de valeurs françaises. N° DRC-08-94398-02798B.
- Keplinger M.L. and Suissa L.W.** (1968) - Toxicity of fluorine short-term inhalation. *Am Ind Hyg Assoc J*, **29**, 1, 10-18.
- Lyon J.S.** (1962) - Observations on personnel working with fluorine at a gaseous diffusion plant. *J Occup Med*, **4**, 199-201.
- Ricca P.M.** (1970) - A survey of the acute toxicity of elemental fluorine. *Am Ind Hyg Assoc J*, **31**, 1, 22-29.
- Rickey R.P.** (1959) - Decontamination of Large Liquid Fluorine Spills. AFFTC-TR-59-31. U.S. Air Force, Air Research and Development Command, Air Force Flight Test Center, Edwards Air Force Base, CA; AD-228-033. Ft Belvoir, VA: Defense Technical Information Center.
- Stokinger H.E.** (1949) Toxicity following inhalation of fluorine and hydrogen fluoride. vol, *In: Pharmacology and Toxicology of Uranium Compounds*, C. Voegtlin, and H.C. Hodges, N. Y. McGraw-Hill Eds, 1021-1057.

11. LISTE DES ANNEXES

Repère	Désignation	Nombre de pages
Annexe 1	Tableau des effets chez les volontaires sains Keplinger et Suissa, 1968	1
Annexe 2	Tableau des concentrations d'exposition pour l'étude de Keplinger et Suissa, 1968	1
Annexe 3	Effets toxiques suite à des expositions subléthales de fluor chez différentes espèces (Keplinger et Suissa, 1968)	3
Annexe 4	Critères pour la cotation de Klimisch (1997)	1

Annexe 1 : Tableau des effets observés chez les volontaires sains (Keplinger et Suissa, 1968)

Concentration (ppm)	Temps d'exposition (min)	Effets
10	3	Pas d'irritation des yeux et du nez
10	5	Pas d'irritation des yeux et du nez. Pas d'inconfort
10	15	Pas d'irritation des yeux et du nez. Inhalation sans irritation du tractus respiratoire
23	5	Légère irritation des yeux. Inhalation possible sans difficultés respiratoires
50	3	Irritation des yeux. Légère irritation nasale
67	1	Irritations oculaire et nasale. Bien que très irritant, la concentration n'est pas insupportable
78	1	Irritations oculaire et nasale. Le visage est légèrement irrité après l'exposition. Toux au cours de l'inhalation
100	1	Très irritant pour les yeux et le nez. Brûlures oculaires après exposition. Forme un film sur les yeux après exposition. La peau est collante et légèrement irritée après exposition. Les sujets n'ont pas inhalé le gaz.
100	0,5	Très irritant pour les yeux et le nez. Aucun effet <i>a posteriori</i> .

Annexe 2 : Tableau des concentrations d'exposition pour l'étude de Keplinger et Suissa, 1968

Temps d'exposition (min)	Espèces	Nombre par lot	Concentration en fluor (en ppm)			
			50% CL _{50%}	25% CL _{50%}	12,5% CL _{50%}	6% CL _{50%}
5	Rat	10	350	175	88	44
	Souris	10	300	174	79	38
	Lapin	5	410	134	51	26
15	Rat	10	195	98	49	25
	Souris	10	188	87	65	32
	Cobaye	5	198	100	70	ND
	Chien	2	93	93	39	ND
30	Rat	10	140	70	35	18
	Souris	10	113	67	32	16
	Lapin	5	135	71	32	19
60	Rat	10	93	47	28	14
	Souris	10	75	50	30	15
	Cobaye	5	135	73	ND	ND
	Chien	2	93	68	38	15

Annexe 3 : Effets toxiques suite à des expositions subléthales de fluor chez différentes espèces (Keplinger et Suissa, 1968)

Effets toxiques chez le rat suite à des expositions subléthales de fluor (Keplinger et Suissa, 1968)

Temps d'exposition (min)	Concentrations (ppm)	Signes cliniques	Anatomo-pathologie pulmonaire
5	500	Irritations du tractus respiratoire et oculaires marquées	Congestion diffuse sévère
	350	Irritation et dyspnée	Congestion diffuse modérée
	175	Irritation oculaire, légère dyspnée	Congestion diffuse légère à modérée
	88	Pas d'effet	Aucune modification
	44	Pas d'effet	Aucune modification
15	195	Irritation et dyspnée	Congestion diffuse modérée
	98	Pas d'effet	Congestion diffuse légère
	49	Pas d'effet	Aucune modification
	25	Pas d'effet	Aucune modification
30	140	Irritation oculaire et nasale, légère dyspnée	Congestion diffuse modérée
	70	Pas d'effet	Congestion diffuse légère
	35	Pas d'effet	Aucune modification
	18	Pas d'effet	Aucune modification
60	93	Irritation et dyspnée	Congestion diffuse modérée
	47	Pas d'effet	Congestion diffuse légère
	28	Pas d'effet	Aucune modification
	14	Pas d'effet	Aucune modification

Effets toxiques chez la souris suite à des expositions subléthales de fluor
(Keplinger et Suissa, 1968)

Temps d'exposition (min)	Concentrations (ppm)	Signes cliniques	Anatomo-pathologie pulmonaire
5	467	Irritations du tractus respiratoire et oculaires marquées	Congestion diffuse sévère
	300	Irritation et dyspnée	Congestion diffuse modérée
	174	Irritation, légère dyspnée	Congestion diffuse légère à modérée
	79	Pas d'effet	Aucune modification
	38	Pas d'effet	Aucune modification
15	188	Irritation et dyspnée	Congestion diffuse modérée
	87	Pas d'effet	Congestion diffuse très légère
	65	Pas d'effet	Aucune modification
30	113	Irritation et dyspnée	Congestion diffuse légère
	67	Pas d'effet	Congestion diffuse très légère
	32	Pas d'effet	Aucune modification
	16	Pas d'effet	Aucune modification
60	75	Irritation et dyspnée	Congestion diffuse sévère
	50	Dyspnée	Congestion diffuse modérée
	30	Pas d'effet	Congestion diffuse légère
	15	Pas d'effet	Aucune modification

Effets toxiques chez le cobaye suite à des expositions subléthales de fluor
(Keplinger et Suissa, 1968)

Temps d'exposition (min)	Concentrations (ppm)	Signes cliniques	Anatomo-pathologie pulmonaire
15	198	Irritation et dyspnée	Congestion diffuse modérée
	100	Pas d'effet	Congestion diffuse très légère
	70	Pas d'effet	Aucune modification
60	135	Irritation et dyspnée	Congestion diffuse modérée
	73	Pas d'effet	Aucune modification

Effets toxiques chez le lapin suite à des expositions subléthales de fluor
(Keplinger et Suissa, 1968)

Temps d'exposition (min)	Concentrations (ppm)	Signes cliniques	Anatomo-pathologie pulmonaire
5	410	Irritation et dyspnée	Congestion diffuse modérée
	134	Légère dyspnée	Aucune modification
	51	Pas d'effet	Aucune modification
	26	Pas d'effet	Aucune modification
30	135	Irritation	Congestion diffuse modérée
	71	Pas d'effet	Congestion diffuse très modérée
	32	Pas d'effet	Aucune modification
	19	Pas d'effet	Aucune modification

Effets toxiques chez le chien suite à des expositions subléthales de fluor
(Keplinger et Suissa, 1968)

Temps d'exposition (min)	Concentrations (ppm)	Signes cliniques	Anatomo-pathologie pulmonaire
15	93	Irritation oculaire	Congestion diffuse légère
	39	Pas d'effet	Aucune modification
60	93	Irritation, toux, légère dyspnée, vomissements	Petites zones hémorragiques
	68	Irritation oculaire	Aucune modification
	38	Pas d'effet	Aucune modification
	15	Pas d'effet	Aucune modification

Annexe 4 : Critères pour la cotation de Klimisch (1997)

Cotation	Catégorie de validité
<p style="text-align: center;">1</p> <ul style="list-style-type: none"> - 1a - 1b - 1c - 1d 	<p style="text-align: center;">Valide sans restriction</p> <ul style="list-style-type: none"> - Etude BPL respectant les tests standardisés (OCDE, EC, EPA, FDA, etc.) - Comparable à des tests standardisés ("guidelines") - Protocole en accord avec méthode standardisée nationale (AFNOR, DIN, etc.) - Protocole en accord avec d'autres méthodes standardisées scientifiquement acceptées, et suffisamment détaillé.
<p style="text-align: center;">2</p> <ul style="list-style-type: none"> - 2a - 2b - 2c - 2d - 2e - 2f - 2g 	<p style="text-align: center;">Valide avec restriction</p> <ul style="list-style-type: none"> - Etude standardisée sans documentation détaillée - Etude standardisée avec restrictions acceptables - Comparable à une étude standardisée avec restrictions acceptables - Protocole en accord avec les méthodes standardisées nationales, avec restrictions acceptables - Etude bien documentée et en accord avec les principes scientifiques, acceptable pour l'évaluation - Méthode de calcul acceptée - Données provenant d'ouvrages de références et de collecte de données
<p style="text-align: center;">3</p> <ul style="list-style-type: none"> - 3a - 3b - 3c 	<p style="text-align: center;">Non valide</p> <ul style="list-style-type: none"> - Document insuffisant pour l'évaluation - Déficiences méthodologiques significatives - Protocole inconcevable
<p style="text-align: center;">4</p> <ul style="list-style-type: none"> - 4a - 4b - 4c - 4d - 4e 	<p style="text-align: center;">Non évaluable</p> <ul style="list-style-type: none"> - Résumé - Littérature secondaire - Référence originale non disponible - Référence originale dans un autre langage que le langage international - Documentation insuffisante pour l'évaluation