

**Seuils de Toxicité aiguë
Hexafluorure d'uranium**

DRC-10-103128-02257B

Novembre 2013

Seuils de Toxicité aiguë

Hexafluorure d'uranium

INERIS

Direction des Risques Chroniques

Pôle VIVA « Dangers et Impact sur le Vivant »

Unité ETSC « Expertise et Evaluations en Toxicologie »

Client: MEEDDM

Liste des personnes ayant participé à l'étude : Jean-Martin VINCENT - Sylvie
TISSOT

PREAMBULE

Le présent rapport a été établi sur la base des informations fournies à l'INERIS, des données (scientifiques ou techniques) disponibles et objectives et de la réglementation en vigueur.

La responsabilité de l'INERIS ne pourra être engagée si les informations qui lui ont été communiquées sont incomplètes ou erronées.

Les avis, recommandations, préconisations ou équivalent qui seraient portés par l'INERIS dans le cadre des prestations qui lui sont confiées, peuvent aider à la prise de décision. Etant donné la mission qui incombe à l'INERIS de par son décret de création, l'INERIS n'intervient pas dans la prise de décision proprement dite. La responsabilité de l'INERIS ne peut donc se substituer à celle du décideur.

Le destinataire utilisera les résultats inclus dans le présent rapport intégralement ou sinon de manière objective. Son utilisation sous forme d'extraits ou de notes de synthèse sera faite sous la seule et entière responsabilité du destinataire. Il en est de même pour toute modification qui y serait apportée.

L'INERIS dégage toute responsabilité pour chaque utilisation du rapport en dehors de la destination de la prestation.

	Rédaction	Vérification	Approbation
NOM	Jean-Martin VINCENT	Sylvie TISSOT	Eric THYBAUD
Qualité	Ingénieur à l'Unité « Expertise et Evaluations en Toxicologie »	Responsable de l'Unité « Expertise et Evaluations en Toxicologie »	Responsable du pôle « Dangers et Impact sur le Vivant »
Visa			

TABLE DES MATIÈRES

1. RESUME.....	4
2. INTRODUCTION	7
3. VALEURS OFFICIELLES EXISTANTES	10
4. DONNEES DE TOXICITE CHEZ L'HOMME	12
4.1 Données Accidentelles.....	12
4.2 Données expérimentales chez les Volontaires Sains.....	13
5. DONNEES DE TOXICITE CHEZ L'ANIMAL	14
5.1 Etude des effets létaux.....	14
5.2 Etude des effets non létaux.....	16
6. ANALYSE DES DONNEES DE TOXICITE	18
6.1 Analyse des données de mortalité	18
6.2 Analyse des effets non létaux	19
7. REVUE DES RESULTATS.....	20
7.1 Extrapolation des données expérimentales de l'animal à l'homme	20
7.2 Seuils d'effets létaux chez l'homme.....	20
7.3 Seuils des effets irréversibles.....	22
7.4 Seuils des effets réversibles.....	22
7.5 Seuil de perception.....	22
8. CONCLUSION	23
9. REFERENCES	25
10. 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, de l'Energie, du Développement Durable et de la Mer (MEEDDM) a demandé à l'INERIS de lui proposer 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 l'hexafluorure d'uranium.

Ceci est l'objet du présent rapport élaboré par un groupe d'experts toxicologues qui, compte tenu des connaissances, a défini les seuils suivants :

♦ **Seuils d'effets létaux significatifs**

TEMPS (min)	SELS	
	mg/m ³	ppm
1	12614	876
10	5861	407
20	2923	203
30	1958	136
60	979	68
120	490	34
240	245	17
480	115	8

◆ **Seuils des premiers effets létaux**

TEMPS (min)	SPEL	
	mg/m ³	ppm
1	7790	541
10	3614	251
20	1800	125
30	1210	84
60	605	42
120	302	21
240	144	10
480	72	5

◆ **Seuils d'effets irréversibles**

TEMPS (min)	SEI	
	mg/m ³	ppm
1	ND	ND
10	2160	150
20	ND	ND
30	720	50
60	360	25
120	ND	ND
240	ND	ND
480	ND	ND

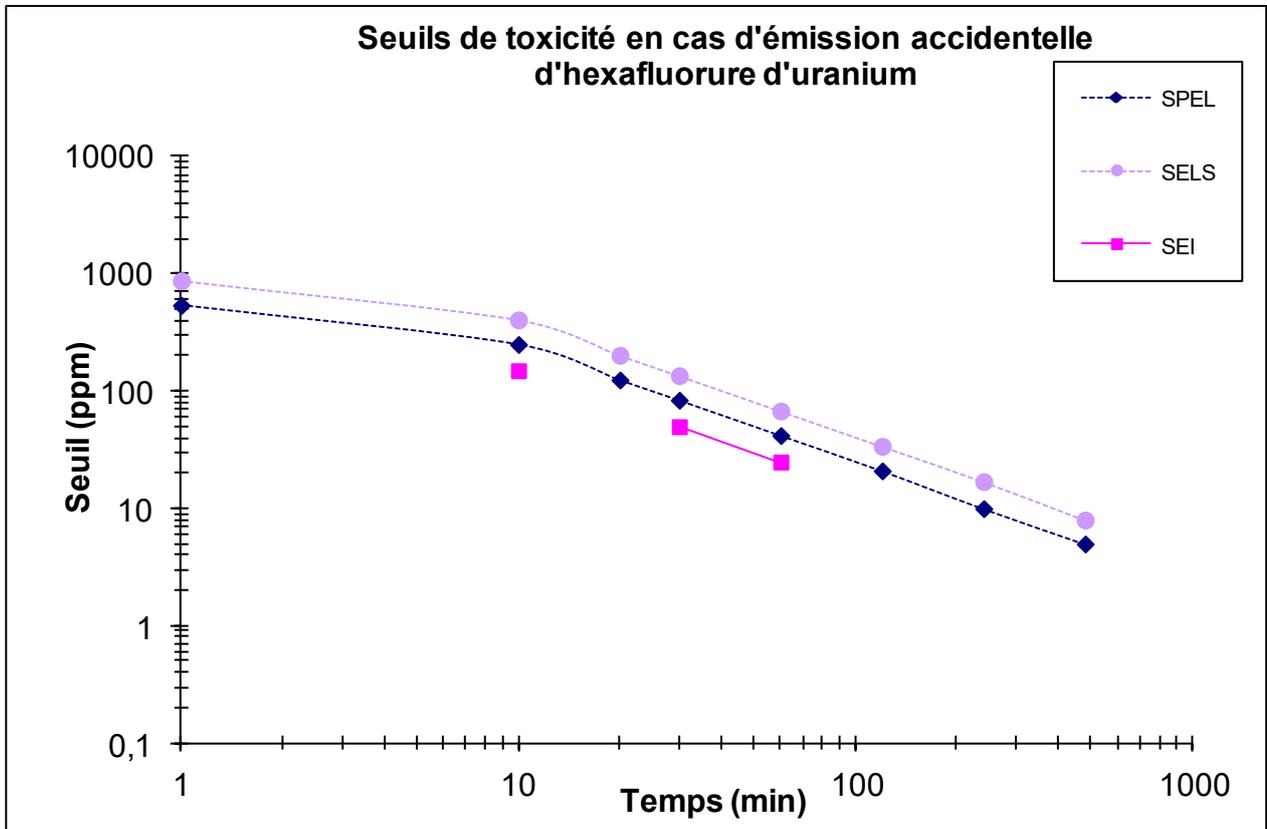
◆ **Seuils d'effets réversibles**

Les données de la littérature ne sont pas suffisantes pour déterminer des seuils des effets réversibles pour l'hexafluorure d'uranium.

◆ **Seuil de perception**

Aucun seuil de perception n'est disponible dans la littérature.

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 pourraient présenter des effets réversibles.
- ✓ le « **seuil de perception** » (SP) correspond à la concentration dans l'air entraînant la détection sensorielle de la substance chimique par la population exposée.

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

Le ministère de l'Ecologie, de l'Energie, du Développement Durable et de la Mer (MEEDDM) a demandé à l'INERIS de lui proposer ces seuils de toxicité aiguë pour l'hexafluorure d'uranium.

L'exposition à l'hexafluorure d'uranium présente deux types de risques : le risque radiologique (qui ne sera pas pris en compte ici) et le risque chimique.

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

Les principales caractéristiques physico-chimiques de l'hexafluorure d'uranium sont rassemblées dans le tableau ci-dessous :

Paramètre	Valeur/description	Référence
Nom chimique	Hexafluorure d'uranium	ATSDR 1999
Numéro CAS	7783-81-5	ATSDR 1999
Numéro EINECS	232-028-6	ATSDR 1999
Formule chimique	UF ₆	ATSDR 1999
Etat physique (température ambiante)	Solide incolore	ATSDR 1999
Poids moléculaire	352,02 g.mol ⁻¹	ATSDR 1999
Tension de vapeur	14,2 kPa (20°C)	IPCS Inchem
Concentration de vapeur saturante à 20°C	142 541 ppm	Voir formule ¹
Densité vapeur (air = 1)	12	UAKron
Solubilité (eau)	174 g.L ⁻¹ (25°C)	UAKron
Température d'ébullition	56,2°C	ATSDR 1999
Température de fusion	64,05°C (point triple, 760 mmHg)	ATSDR 1999
Limite d'explosivité	-	
Conversion	1 ppm = 14,4 mg.m ⁻³ 1 mg.m ⁻³ = 0,0695 ppm	AIHA 1995

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) = 14,2 kPa

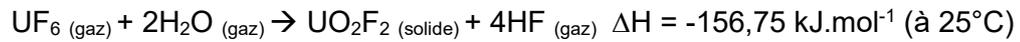
MM (masse molaire) = 352,02 g.mol⁻¹

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

T (température) = 293,15 K

L'hexafluorure d'uranium est un solide volatile (il se sublime à 56°C). Il est l'un des plus importants composés solubles de l'uranium au niveau industriel.

Il est largement utilisé pour la production d'énergie pour la fission nucléaire. L'hexafluorure d'uranium gazeux est rapidement hydrolysé (y compris avec l'humidité de l'air) en acide fluorhydrique et en fluorure d'uranyle selon la réaction (totale et immédiate) :



Lorsque l'hexafluorure d'uranium est sous forme solide, l'humidité de l'air provoque l'apparition d'une couche de fluorure d'uranyle qui limite l'oxydation plus en profondeur et donc la sublimation en phase gazeuse de l'hexafluorure d'uranium.

3. VALEURS OFFICIELLES EXISTANTES

En **France**, l'émission accidentelle d'hexafluorure d'uranium n'a pas encore fait l'objet d'un examen par le ministère en charge de l'environnement.

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 (en anglais) sont les suivantes :

- ✓ The **ERPG-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 **ERPG-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 **ERPG-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'hexafluorure d'uranium, les valeurs des ERPG (2008) sont :

- ✓ **ERPG-1** : 5 mg.m⁻³
- ✓ **ERPG-2** : 15 mg.m⁻³
- ✓ **ERPG-3** : 30 mg.m⁻³

De plus, le comité **AEGL** (Acute Exposure Guideline Levels) a publié au Federal Register de 2004 les valeurs AEGL de l'hexafluorure d'uranium. 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 asymptomatique. 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.

Les valeurs AEGL pour l'hexafluorure d'uranium en **mg.m⁻³** sont les suivantes :

Durée (min)	10	30	60	240	480
AEGL-1 (mg.m ⁻³)	3,6	3,6	3,6	NR	NR
AEGL-2 (mg.m ⁻³)	28	19	9,6	2,4	1,2
AEGL-3 (mg.m ⁻³)	216	72	36	9,0	4,5

Rappel : Il existe également une valeur seuil IDLH (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 les composés solubles de l'uranium, cette valeur était initialement de 20 mg.m⁻³ mais a été révisée à 10 mg.m⁻³ en 1995. Cette révision est basée sur la prise en compte de données de toxicité aiguë chez l'animal (Wilson *et al*, 1953).

Classement des composés de l'uranium (Règlement (CE) N° 1272/2008) :

Classification : H330, H300, H373, H411

Etiquetage : GHS06, GHS08, GHS09, Dangereux ; H330, H300, H373 et H411

Acute Tox. 2

STOT RE 2

Aquatic Chronic 2

4. DONNEES DE TOXICITE CHEZ L'HOMME

D'après l'équation d'hydrolyse, l'exposition à l'hexafluorure d'uranium conduit à l'exposition à un mélange de fluorures dont le fluorure d'hydrogène (HF). L'exposition à du HF provoque des irritations pulmonaires et un œdème pulmonaire. L'uranium provoque également des effets toxiques rénaux. De plus, il a été montré une toxicité rénale de l'ion fluorure. Enfin, l'exposition à de l'uranium enrichi conduit à une radiotoxicité plus importante que la toxicité intrinsèque de l' UF_6 .

L'exposition à l'hexafluorure d'uranium présente deux types de risques : le risque radiologique (qui ne sera pas pris en compte ici) et le risque chimique. Lorsque les concentrations diminuent mais que le temps d'exposition augmente, les effets dus à l'acide fluorhydrique (locaux) diminuent tandis que les effets dus à l'uranium (systémiques) augmentent.

La réaction d'hydrolyse est donc à prendre en compte lors de l'analyse de la toxicité : pour les courts temps d'exposition, les effets toxiques sont donc essentiellement dus à l'HF tandis que pour les temps plus longs, les effets toxiques de l'élément uranium sont plus importants.

4.1 DONNEES ACCIDENTELLES

✓ Moore *et al* (1985) et Kathren *et al* (1986)

Les auteurs rapportent le cas d'individus exposés à de l'hexafluorure d'uranium lors d'un accident survenu en 1944.

L'incident a eu lieu le 2 septembre 1944 dans une usine « The Oak Ridge Thermal Diffusion » après redémarrage de l'usine suite à une modification de tuyauterie. De la vapeur a été introduite dans le système pour convertir l'hexafluorure d'uranium cristallin en UF_6 gazeux. La pression atteinte est de l'ordre de 20 bars, soit la moitié de la pression nécessaire à la vaporisation de l' UF_6 et largement inférieure à celle tolérée par le matériel. A ce moment, une soudure au niveau d'un cylindre contenant l' UF_6 s'est rompue et a libéré plus de 180 kg d'hexafluorure d'uranium. Il en résulte alors un dense nuage toxique composé de vapeurs d' UF_6 et de composés issus de l'hydrolyse de l' UF_6 , c'est-à-dire du fluorure d'uranyle (UO_2F_2) et de l'acide fluorhydrique (HF). 20 individus ont été exposés à des degrés divers à ce nuage toxique : 2 morts, 3 individus sérieusement atteints, 12 individus hospitalisés et placés en observation, et 3 individus sans symptôme. En général, la symptomatologie dépend de la concentration d'exposition plus que du temps d'exposition car le nuage toxique s'est rapidement dispersé avec en moyenne un temps d'exposition de 17 secondes. Les réactions individuelles, telles que fermer les yeux, retenir sa respiration et sortir rapidement du nuage toxique, ont induit des différences d'exposition. Les organes cibles chez les survivants sont les yeux (11 individus), le tractus respiratoire (10 individus), la peau (10 individus) et le tractus gastro-intestinal (6 individus). Les 3 individus sérieusement atteints ont présenté en plus des troubles urinaires, des troubles neurocomportementaux. Deux des trois individus sérieusement atteints, âgés d'une vingtaine d'années et en bonne santé avant l'accident, ont été hospitalisés pour des brûlures de la peau (premier, deuxième et troisième degrés), un œdème pulmonaire (examen clinique et radiologique), une conjonctivite chimique avec œdème, et une réaction gastro-intestinale aiguë se manifestant par des nausées et des vomissements. Un des deux patients a présenté à l'admission une pathologie cornéenne bilatérale chimique induisant une cécité réversible. Des troubles urinaires (albuminurie et calculs) ont été observés avec un pic d'incidence au cinquième jour post-accidentel mais ils ont régressé ensuite. Les deux individus ont été traités et la rémission a été effective trois semaines après l'accident (hormis les brûlures). Après

un suivi de l'excrétion urinaire de l'uranium (réalisé au cours des 18 jours post-accident), les auteurs ont conclu que l'uranium n'a pas été excrété totalement, ceci pouvant s'expliquer par l'œdème respiratoire.

4.2 DONNEES EXPERIMENTALES CHEZ LES VOLONTAIRES SAINS

Il n'existe aucune donnée expérimentale chez des volontaires sains dans la littérature.

5. DONNEES DE TOXICITE CHEZ L'ANIMAL

5.1 ETUDE DES EFFETS LETAUX

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

5.1.1 CHEZ LES RONGEURS : RAT, SOURIS ET COBAYES

- **Leach et al, 1984. - Cotation 1** (Protocole en accord avec d'autres méthodes standardisées scientifiquement acceptées, et suffisamment détaillé)
 - ✓ **Espèce étudiée** : Rat Long-Evans.
 - ✓ **Conditions expérimentales** : Les animaux sont exposés en nose-only, individuellement, dans des chambres d'exposition en polyéthylène. Les vapeurs d'UF₆ (deux formes sont utilisées : une forme naturelle et une forme enrichie en ²³⁵U, voir annexe 1) sont mélangées à de l'air comprimé (humidité relative de 50% à 95%) avant introduction dans les chambres d'exposition. Le flux de vapeurs est maintenu à un débit de 16-28 L/min à 22°C-26°C. Pendant l'exposition, les concentrations en uranium sont mesurées par analyse colorimétrique et les concentrations en ions fluorures sont mesurées par une électrode ion-spécifique. Immédiatement après exposition, les animaux sont retirés des chambres d'exposition et leur tête est nettoyée pour éliminer l'uranium et l'acide fluorhydrique résiduel. Une partie des animaux exposés est sélectionnée pour mesurer la radioactivité. Les rats survivants sont placés en cages métaboliques et sont surveillés pendant 14 jours après exposition. Les urines et les fèces sont collectées chaque jour et dans le cas de rats exposés à de l'uranium enrichi, les excréments sont analysés par comptage des rayonnements-γ. L'insuffisance rénale est évaluée quotidiennement (uniquement pour les expositions induisant de 0% à 20% de létalité) par les modifications de volume et de composition urinaire en protéines, glucose et une sélection d'enzymes (NAG, GGT, AP, LDH, AST, ALT).
 - ✓ **Concentrations d'exposition** : de 651 mg.m⁻³ à 409 275 mg.m⁻³. Deux formes d'UF₆ ont été utilisées : l'uranium naturel et une forme enrichie à 94% de ²³⁵U
 - ✓ **Temps d'exposition** : expositions uniques de 2, 5 et 10 minutes
 - ✓ **Temps d'observation**: 14 jours
 - ✓ **Sexe et nombre d'animaux par lot** : 10 rats mâles
 - ✓ **Lot témoin** : non
 - ✓ **Résultats** : la mortalité totale (toutes concentrations confondues) a été observée pour 25% pendant l'exposition et jusqu'à 48h après (les auteurs attribuent cette mortalité à la toxicité de l'acide fluorhydrique), pour 59% entre 3 et 7 jours post-exposition et 17% entre 8 et 14 jours (dans ces deux cas, la mortalité étant due à la toxicité rénale de l'uranium ou à la toxicité combinée de l'uranium et de l'acide fluorhydrique). Les CL₅₀ calculées sont 117 515 mg.m⁻³, 57 100 mg.m⁻³ et 17 751 mg.m⁻³ pour respectivement 2, 5 et 10 minutes d'exposition. Les mesures biochimiques urinaires indiquent des lésions rénales pour toutes les durées d'expositions. L'examen histopathologique des reins (à 14 jours post-exposition) révèle des lésions rénales chez les animaux exposés à toutes les concentrations excepté aux deux plus basses concentrations pour une exposition de 2 minutes. Les poumons des rats survivants après 14 jours post-exposition ne révèlent pas d'effets en relation avec l'exposition. Par contre, les animaux morts pendant ou

très rapidement après l'exposition, présentent une congestion, une inflammation aiguë et une dégénérescence focale des voies respiratoires supérieures. Ces rats présentent également une dégénérescence épithéliale de la trachée, une inflammation aiguë des bronches, une inflammation et un œdème aigu pulmonaires. Les auteurs ont déterminé, sur la base de ces résultats une CL₅₀ chez le rat pour une exposition de 1 heure, de 1 095 mg.m⁻³.

- **Leach et al, 1984. - Cotation 1** (Protocole en accord avec d'autres méthodes standardisées scientifiquement acceptées, et suffisamment détaillé)
 - ✓ **Espèce étudiée** : Cobaye Hartley
 - ✓ **Conditions expérimentales** : Les animaux sont exposés en nose-only, individuellement, dans des chambres d'exposition en polyéthylène. Les vapeurs d'UF₆ (deux formes sont utilisées : une forme naturelle et une forme enrichie en ²³⁵U) sont mélangées à de l'air comprimé (humidité relative de 50% à 95%) avant introduction dans les chambres d'exposition. Le flux de vapeurs est maintenu à un débit de 16-28 L/min à 22°C-26°C. Pendant l'exposition, les concentrations en uranium sont mesurées par analyse colorimétrique et les concentrations en ions fluorures sont mesurées par une électrode ion-spécifique. Immédiatement après exposition, les animaux sont retirés des chambres d'exposition et leur tête est nettoyée pour éliminer l'uranium et l'acide fluorhydrique résiduel. Une partie des animaux exposés est sélectionnée pour mesurer la radioactivité. Les cobayes survivants sont placés en cages métaboliques et sont surveillés pendant 14 jours après exposition. Les urines et les fèces sont collectées chaque jour et dans le cas de cobayes exposés à de l'uranium enrichi, les excréments sont analysés par comptage des rayonnements-γ. L'insuffisance rénale est évaluée quotidiennement (uniquement pour les expositions induisant de 0% à 20% de létalité) par les modifications de volume et de composition urinaire en protéines, glucose et une sélection d'enzymes (NAG, GGT, AP, LDH, AST, ALT).
 - ✓ **Concentrations d'exposition** : 26 642 à 203 580 mg.m⁻³. Deux formes d'UF₆ ont été utilisées : l'uranium naturel et une forme enrichie à 94% de ²³⁵U
 - ✓ **Temps d'exposition** : 2 minutes
 - ✓ **Temps d'observation**: 14 jours
 - ✓ **Sexe et nombre d'animaux par lot** : 6 mâles
 - ✓ **Lot témoin** : non
 - ✓ **Résultats** : Sur l'ensemble des cobayes morts, 64% sont morts pendant l'exposition ou maximum 48h après la fin de l'exposition. 31% des cobayes sont morts entre le 3^{ème} et le 7^{ème} jour et 6% sont morts entre le 8^{ème} et le 14^{ème} jour. La survenue de la mort est attribuée à l'acide fluorhydrique pour les morts observées jusqu'à 48h ; par contre, au-delà de 48h, la mort est la conséquence d'une atteinte rénale (par la toxicité de l'uranium) ou bien par la combinaison de la toxicité de l'uranium et de l'acide fluorhydrique. La CL_{50%} calculée chez le cobaye pour 2 minutes d'exposition est 91 864 mg.m⁻³.

5.1.2 CHEZ LE LAPIN

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

5.1.3 CHEZ LE CHIEN

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

5.1.4 CHEZ LES PRIMATES NON HUMAINS

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

5.2 ETUDE DES EFFETS NON LETAUX

5.2.1 CHEZ LES RONGEURS : RAT, SOURIS ET COBAYES

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

5.2.2 CHEZ LE LAPIN

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

5.2.3 CHEZ LE CHIEN

- **Morrow *et al*, 1982. - Cotation 3** (Document insuffisant pour l'évaluation : les concentrations initiales en UF₆ ne sont pas mentionnées)

✓ **Espèce étudiée** : Chien Beagle

✓ **Conditions expérimentales** : les chiens ont été anesthésiés par injection intraveineuse de pentobarbital sodique (26 mg.kg⁻¹) et placés ensuite dans un pléthysmographe individuel. Les chiens sont intubés avec un tube endotrachéal. Les chambres utilisées sont semblables à celles utilisées au cours de l'étude de Leach, *et al* (1984) mais adaptées à la morphologie du chien.

L'un des chiens a été autopsié 6 jours après l'exposition et l'autre 16 jours après l'exposition.

Il est précisé que lorsque l'hexafluorure d'uranium est placé dans l'eau ou dans un large volume d'air ambiant, ainsi il se forme du fluorure d'uranyle (UO₂F₂) et de l'acide fluorhydrique (HF). Les chiens ont ainsi été exposés à de l'UF₆ enrichi, qui s'est dégradé en UO₂F₂ ainsi qu'en HF. De plus, l'un des deux chiens avait été exposé une première fois, 270 jours avant ces expérimentations.

L'étude décrit également des inhalations chez le chien de fluorure d'uranyle directement, qu'il n'est pas pertinent de développer ici.

✓ **Concentrations d'exposition** : 250 – 270 mg.m⁻³ d'UO₂F₂ (provenant de la dégradation de l'UF₆).

✓ **Temps d'exposition** : de 30 minutes à 2,5 heures

- ✓ **Temps d'observation:** 6 à 16 jours
- ✓ **Sexe et nombre d'animaux par lot :** 2 jeunes femelles adultes
- ✓ **Lot témoin :** non
- ✓ **Résultats :** Aucune pathologie respiratoire n'a été observée. Il a été noté des effets au niveau des reins. Les effets ainsi observés entre le 1^{er} et le 3^{ème} jour sont des nécroses éparses au niveau du tube contourné distal ainsi qu'au niveau des jonctions corticomédullaires étendues jusqu'au cortex médian et impliquant une grande partie des tubules rénaux. Les capillaires glomérulaires sont souvent congestionnés. L'étendue et le niveau de gravité de ces modifications sont fonction de la dose absorbée. D'autres modifications ont pu être observées, notamment après 6 jours, comme une régénération tubulaire caractéristique d'une augmentation de l'activité mitotique et un développement de l'épithélium tubulaire plat. Des manifestations résiduelles d'une dilatation tubulaire ont pu être observées chez le chien autopsié 16 jours post-exposition.

5.2.4 CHEZ LES PRIMATES NON HUMAINS

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

6. ANALYSE DES DONNEES DE TOXICITE

6.1 ANALYSE DES DONNEES DE MORTALITE

6.1.1 ETUDES QUALITATIVES

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

✓ Leach, *et al* (1984)

Il est à noter que dans cette étude expérimentale, les temps d'exposition sont très courts (2, 5 & 10 minutes), et par conséquent, l'extrapolation aux temps plus longs (jusqu'à 8 heures) comporte une grande incertitude. Les résultats utilisés pour la modélisation ne seront ainsi que les données chez le rat pour 10 minutes d'exposition.

6.1.2 ANALYSE QUANTITATIVE

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

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.

La probabilité que la substance induise un effet néfaste (mortalité) peut s'écrire :

$$p = F\left(\frac{\log(C) + m \log(\tau) - \mu}{\sigma}\right)$$

p est donc la probabilité qu'un individu choisi au hasard et exposé à une concentration C de substance pendant un temps τ présente une réponse (mortalité). L'hypothèse de ce modèle est que la tolérance d'un individu à une substance chimique est distribuée selon une loi Normale au sein de la population générale.

F est la fonction de répartition de la loi Normale. Elle s'écrit :

$$F(x) = \frac{1}{\sqrt{2\pi}} \int_{-\infty}^x \exp\left(-\frac{t^2}{2}\right) dt$$

Pour faire fonctionner ce modèle mathématique, il convient de disposer des données suivantes :

- B : le nombre de groupe d'animaux (ou d'individus)
- C_i : la concentration d'exposition des animaux du groupe i
- b_i : le nombre d'animaux (ou d'individus) dans le groupe i et exposés à la concentration C_i

- y_i : le nombre d'animaux (ou d'individus) affectés par le traitement parmi les n_i exposés à la concentration C_i
- τ_i : le temps d'exposition du groupe i .

Le calcul des CL_{50} , CL_{05} et CL_{01} en fonction du temps d'exposition, s'est basé sur l'estimation des paramètres de régression (μ , σ et τ) ainsi obtenus par une analyse bayésienne. Les intervalles de confiance sont déterminés sous l'hypothèse d'une fonction de vraisemblance binomiale [FINNEY (1971)]. L'annexe 4 donne les résultats obtenus par le logiciel standard-probit.

Nous pouvons alors écrire :

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

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

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

L'utilisation du logiciel de statistiques (MCSim[®]) a permis d'obtenir les paramètres des équations probit.

Enfin, la valeur n de la relation de Haber ($C^n.t = k$) a également été calculée à partir des données analysées et retenues.

L'équation probit établie et la valeur n correspondante, pour l'étude Leach, *et al* (1984), est la suivante :

$$Y = 1.418 \ln(C) - 10.166$$

Y est une fonction de l'équation probit.

La concentration est exprimée en ppm et la durée d'exposition en minutes.

6.2 ANALYSE DES EFFETS NON LETAUX

6.2.1 SYNTHÈSE DES EFFETS NON LETAUX CHEZ L'HOMME

Concentration (ppm)	Temps (min)	Effets	Référence
ND	17 secondes	Brûlures de la peau (1 ^{er} , 2 ^{ème} et 3 ^{ème} degrés), œdème pulmonaire, conjonctivite chimique, nausées, vomissements, cécité réversible.	Moore et al, 1985

6.2.2 SYNTHÈSE DES EFFETS NON LETAUX CHEZ L'ANIMAL

Il n'existe pas de données de toxicité aiguë non létales publiées dans les bases de données bibliographiques et/ou toxicologiques (OMS, IARC, US EPA, etc.) et ayant une évaluation de Klimisch de 1 ou 2.

7. REVUE DES RESULTATS

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

L'étude retenue pour le seuil des premiers effets létaux et le seuil des effets létaux significatifs est l'étude de Leach *et al* (1984). Mais au regard des incertitudes toxicologiques pour les temps de 2 et 5 minutes, il n'a été retenu que l'incidence de mortalité pour 10 minutes. Ainsi, les CL_{1%} et CL_{5%} pour 10 minutes ont servi de POD. Les concentrations aux autres temps d'exposition ont été calculées avec la méthodologie française grâce à la loi de Haber avec $n = 3$ et $n = 1$ pour les temps plus courts que le POD et plus longs que le POD respectivement.

L'équation d'hydrolyse de l'hexafluorure d'uranium est la suivante :



Compte tenu des effets systémiques (effets rénaux) mais aussi des effets locaux, essentiellement dus à l'hydrolyse d'UF₆ en HF, il n'a pas été retenu de facteur d'incertitude pour l'extrapolation des résultats de l'animal à l'homme pour les effets létaux.

En effet, la mortalité pour les temps d'exposition courts semble plutôt imputable à l'acide fluorhydrique et non à l'uranium et la majorité des animaux meurent avant 7 jours.

7.2 SEUILS D'EFFETS LETAUX CHEZ L'HOMME

Le tableau suivant donne les CL₀₁, CL₀₅ et CL₅₀ pour l'hexafluorure d'uranium et pour 10 minutes d'exposition ainsi que leurs intervalles de confiance (POD).

Valeur	Temps d'exposition (min)	Concentrations (ppm)	Intervalles de confiance 95%
CL _{1%}	10	250,939	[86,7 – 362]
CL _{5%}	10	406,656	[185-537]
CL _{50%}	10	1296,33	[1050-1580]

Les valeurs obtenues pour les CL₀₁ et CL₀₅ pour des durées d'exposition de 1, 10, 20, 30, 60, 120, 240 et 480 minutes sont les suivantes :

CL ₀₁ (ppm)		CL ₀₅ (ppm)	
Temps (min)		Temps (min)	
1	541	1	876
10	251	10	407
20	125	20	203
30	84	30	136
60	42	60	68
120	21	120	34
240	10	240	17
480	5	480	8

L'extrapolation des valeurs aux autres temps d'exposition que le POD est réalisée suivant la méthodologie française en utilisant la loi de Haber avec $n = 1$ pour les temps plus longs que le POD et $n = 3$ pour les temps plus courts que le POD ; ainsi les experts toxicologues ont convenu de retenir ces valeurs pour la fixation des seuils des effets létaux en cas d'émission accidentelle d'hexafluorure d'uranium :

TEMPS (min)	SELS	
	mg/m ³	ppm
1	12614	876
10	5861	407
20	2923	203
30	1958	136
60	979	68
120	490	34
240	245	17
480	115	8

TEMPS (min)	SPEL	
	mg/m ³	ppm
1	7790	541
10	3614	251
20	1800	125
30	1210	84
60	605	42
120	302	21
240	144	10
480	72	5

$$Y = 1.418 \ln(C) - 10.166$$

De plus, il convient de noter que les seuils des premiers effets létaux et les seuils des effets létaux significatifs de l'UF₆ sont en adéquation avec ceux de l'acide fluorhydrique en ppm, si l'on considère le fait que la réaction d'hydrolyse d'une mole d'hexafluorure d'uranium conduit à la formation de 4 moles d'HF (cf. §7.1)

Selon le scénario d'exposition considéré, l'hydrolyse de l'UF₆ en HF peut être totale. Dans ce cas, il convient de se référer aux seuils des premiers effets létaux et aux seuils des effets létaux significatifs de l'acide fluorhydrique.

7.3 SEUILS DES EFFETS IRREVERSIBLES

Concernant les seuils des effets irréversibles, il n'y a pas d'étude expérimentale permettant l'établissement de ceux-ci à partir d'un POD déterminé mis en évidence expérimentalement.

De plus, par manque de données au niveau de la toxicocinétique de l'hexafluorure d'uranium et compte-tenu de la dualité des effets, systémiques et locaux, il n'est pas pertinent d'appliquer la méthode calculatoire à partir de la CL_{1%}.

Au regard du mécanisme de toxicité de l'UF₆ et compte-tenu de son hydrolyse rapide en acide fluorhydrique, les experts toxicologues ont convenu de retenir comme seuils des effets irréversibles pour l'UF₆, les seuils d'effets irréversibles pour l'acide fluorhydrique exprimés en ppm(v) divisés par 4, pour tenir compte de l'équation d'hydrolyse de l'UF₆ (1 mole / 4 moles).

Le facteur de conversion utilisé pour transformer les ppm en mg.m⁻³ est celui de l'hexafluorure d'uranium à 20°C, compte tenu du fait qu'il s'agit des seuils UF₆.

Selon le scénario d'exposition considéré, l'hydrolyse de l'UF₆ en HF peut être totale. Dans ce cas, il convient de se référer aux seuils des effets irréversibles de l'acide fluorhydrique.

TEMPS (min)	SEI	
	mg/m ³	ppm
1	ND	ND
10	2160	150
20	ND	ND
30	720	50
60	360	25
120	ND	ND
240	ND	ND
480	ND	ND

7.4 SEUILS DES EFFETS REVERSIBLES

Les données de la littérature ne sont pas suffisantes pour déterminer des seuils des effets réversibles pour l'hexafluorure d'uranium.

7.5 SEUIL DE PERCEPTION

Aucun seuil de perception n'est disponible dans la littérature.

8. CONCLUSION

◆ Seuils d'effets létaux

TEMPS (min)	SELS	
	mg/m ³	ppm
1	12614	876
10	5861	407
20	2923	203
30	1958	136
60	979	68
120	490	34
240	245	17
480	115	8

TEMPS (min)	SPEL	
	mg/m ³	ppm
1	7790	541
10	3614	251
20	1800	125
30	1210	84
60	605	42
120	302	21
240	144	10
480	72	5

$$Y = 1.418 \ln(C) - 10.166$$

◆ **Seuils d'effets irréversibles**

TEMPS (min)	SEI	
	mg/m ³	ppm
1	ND	ND
10	2160	150
20	ND	ND
30	720	50
60	360	25
120	ND	ND
240	ND	ND
480	ND	ND

◆ **Seuils d'effets réversibles**

Les données de la littérature ne sont pas suffisantes pour déterminer des seuils des effets réversibles pour l'hexafluorure d'uranium.

◆ **Seuil de perception**

Aucun seuil de perception n'est disponible dans la littérature.

9. REFERENCES

Just, R.A. (1984) - Report on Toxicological Studies Concerning Exposures to UF₆ and UF₆ Hydrolysis Products. Oak Ridge Gaseous Diffusion Plant, operated by Martin Marietta Energy Systems, Inc., for the U.S. Department of Energy, Washington, DC.

Just, R.A., and V.S. Elmer. (1984) - Generic Report on Health Effects for the U.S. Gaseous Diffusion Plants. Oak Ridge Gaseous Diffusion Plant, Oak Ridge, TN, operated by Martin Marietta Energy Systems, Inc., for the U.S. Department of Energy, Washington, DC.

Kathren, R.L. and R.H. Moore. (1986). Acute accidental inhalation of U: A 38-year follow-up. *Health Phys.* 51:609-619

Leach, L.J., R.M. Gelein, B.J. Panner, C.L. Yulie, C.C. Cox, M.M. Balys, and P.M. Rolchigo. (1984) - Acute Toxicity of the Hydrolysis Products of Uranium Hexafluoride (UF₆) when Inhaled by the Rat and Guinea Pig. Final Report (K/SUB/81-9039/3). Rochester, NY: University of Rochester Medical Center.

Lund, K., M. Refsnes, T. Sandstrom, P. Sostrand, P. Schwarze, J. Boe, and J. Kongerud. (1999) - Increased CD3 positive cells in bronchoalveolar lavage fluid after hydrogen fluoride inhalation. *Scand J Work Environ Health.* 25:326-334.

Moore, R.H., and R.L. Kathren. (1985). A World War II uranium hexafluoride inhalation event with pulmonary implications for today. *J. Occup. Med.* 27:753-756

Morrow, P., R. Gelein, H. Beiter, J. Scott, J. Picano, and C. Yulie. (1982) - Inhalation and intravenous studies of UF₆ and UO₂F₂ in dogs. *Health Phys.* 43:859-873.

Patty FA, ed. [1963]. Industrial hygiene and toxicology. 2nd rev. ed. Vol. II. Toxicology. New York, NY: Interscience Publishers, Inc., p. 1167.

Thomas J., Mauro J., Ryniker J. and Fellman R. (1979). - Airborne Uranium, Its concentration and toxicity in uranium enrichment facilities (report). New York: EnviroSphere Company, 1979. (*cited in* Just, 1984).

Wilson HB, Stokinger HE, Sylvester GE. (1953) - Acute toxicity of carnotite ore dust. *AMA Arch Ind Hyg Occup Med.* 7:301 - 309.

10. LISTE DES ANNEXES

Repère	Désignation	Nombre de pages
Annexe 1	Données étude source pour la létalité	1
Annexe 2	Sortie du logiciel	3
Annexe 3	Critères pour la cotation de Klimisch (1997)	1

**Annexe 1 : Données de mortalité, étude de Leach *et al* (1984),
Chez des rat exposés 10 minutes**

Concentration en UF₆ en mg.m⁻³	Nombre de rats morts au terme des 14 jours post-exposition	Nombre de rats exposés
932*	0	10
5947	0	10
8388*	1	10
10059	2	10
10074	1	10
16006	3	10
16435	1	10
17766	8	10
21464	6	10
22855	10	10
31302	10	10
36568	8	10
57899	7	10
89334	10	10

* Hexafluorure d'uranium enrichi (94% ²³⁵U).

Annexe 2 : sortie du logiciel Probit standard

Simulations output

Binary regression with the single tau standard probit model

1/ The data

Substance : hexafluorure d'uranium

Species : rat

Study reference : leach et al 1984

Number of groups : 14

Concentration	Time	N_obs	N_incid
65	10	10	0
413	10	10	0
583	10	10	1
699	10	10	2
700	10	10	1
1112	10	10	3
1142	10	10	1
1235	10	10	8
1492	10	10	6
1588	10	10	10
2175	10	10	10
2541	10	10	8
4024	10	10	7
6209	10	10	10

2/ Model parameter estimates and their confidence intervals

Model parameter estimates

	Estimate*	95% Confidence Interval
mu	7.167	[6.96,7.37]
sigma	0.705	[0.555,1.14]

* The estimate is obtained from maximum posterior vector.

Effective toxic dose is approximately :

$$1.418 \ln(C) - 10.166$$

3/ Reference concentrations and their 95% confidence intervals

Reference concentrations LC1% and their 95% confidence intervals

Time	estimate	95% Confidence Interval
10	250.939	[86.7,362]

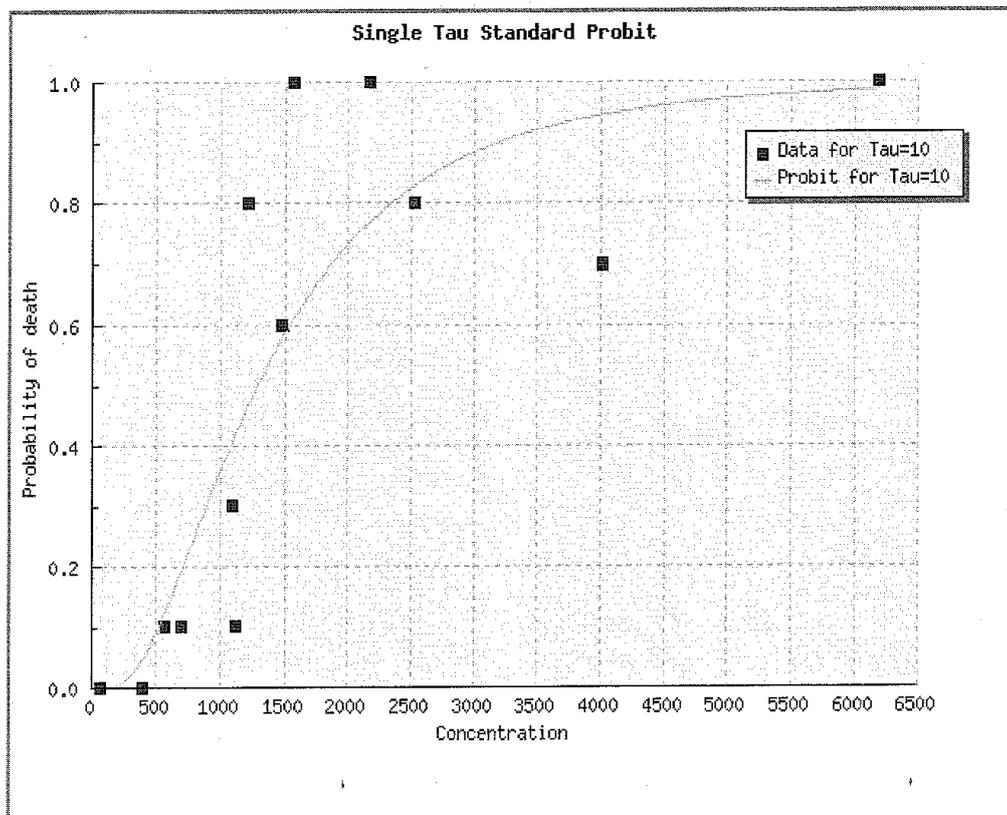
Reference concentrations LC5% and their 95% confidence intervals

Time	estimate	95% Confidence Interval
10	406.656	[185,537]

Reference concentrations LC50% and their 95% confidence intervals

Time	estimate	95% Confidence Interval
10	1296.33	[1050,1580]

4. Probability of an adverse response of all the simulation



Annexe 3
Critères pour la cotation de Klimisch (1997)

Cotation	Catégorie de validité
1	Valide sans restriction
- 1a	- Etude BPL respectant les tests standardisés (OCDE, EC, EPA, FDA, etc.)
- 1b	- Comparable à des tests standardisés ("guidelines")
- 1c	- Protocole en accord avec méthode standardisée nationale (AFNOR, DIN, etc.)
- 1d	- Protocole en accord avec d'autres méthodes standardisées scientifiquement acceptées, et suffisamment détaillé.
2	Valide avec restriction
- 2a	- Etude standardisée sans documentation détaillée
- 2b	- Etude standardisée avec restrictions acceptables
- 2c	- Comparable à une étude standardisée avec restrictions acceptables
- 2d	- Protocole en accord avec les méthodes standardisées nationales, avec restrictions acceptables
- 2e	- Etude bien documentée et en accord avec les principes scientifiques, acceptable pour l'évaluation
- 2f	- Méthode de calcul acceptée
- 2g	- Données provenant d'ouvrages de références et de collecte de données
3	Non valide
- 3a	- Document insuffisant pour l'évaluation
- 3b	- Déficiences méthodologiques significatives
- 3c	- Protocole inconcevable
4	Non évaluable
- 4a	- Résumé
- 4b	- Littérature secondaire
- 4c	- Référence originale non disponible
- 4d	- Référence originale dans un autre langage que la langage international
- 4e	- Documentation insuffisante pour l'évaluation