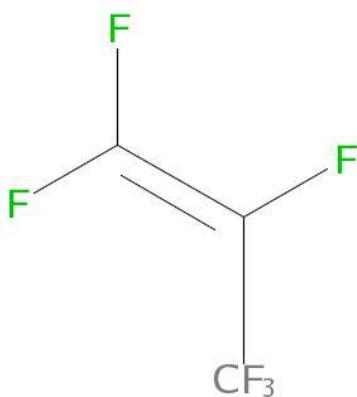


Seuils de Toxicité aiguë

Hexafluoropropène (HFP)

N° CAS : 116-15-4



Date : 17 mai 2021

PRÉAMBULE

L'historique des versions est présenté dans le tableau ci-après.

Libellé	Date
Date de la revue bibliographique	12 juillet 2018
Soumission de la version projet aux experts par voie électronique	12 juillet 2018
Examen(s) par les experts	30 janvier 2020 - 18 juin 2020 - 4 mars 2021 - 17 mai 2021
Approbation de la version finale en séance	17 mai 2021
Rapport amendé et finalisé	17 mai 2021

TABLE DES MATIERES

RESUME	4
1. INTRODUCTION	8
2. VALEURS OFFICIELLES EXISTANTES	10
3. DONNEES DE TOXICITE CHEZ L'HOMME	12
3.1 Données épidémiocliniques	12
3.2 Données expérimentales chez les Volontaires Sains.....	12
4. DONNEES DE TOXICITE CHEZ L'ANIMAL	12
4.1 Étude des effets létaux.....	12
4.2 Étude des effets non létaux.....	20
5. ANALYSE DES DONNEES DE TOXICITE	23
5.1 Analyse des données de mortalité	23
5.2 Analyse des effets non létaux	25
6. REVUE DES RESULTATS	25
6.1 Extrapolation des données expérimentales de l'animal à l'homme	25
6.2 Seuils d'effets létaux chez l'homme.....	26
6.3 Seuils des effets irréversibles.....	27
6.4 Seuils des effets réversibles.....	28
6.5 Seuil de perception.....	29
7. CONCLUSION	30
8. RÉFÉRENCES	33
9. ANNEXES	35

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 groupe d'experts propose 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'hexafluoropropène.

Ceci est l'objet du présent rapport proposé par Arkema France et validé par le groupe d'experts toxicologues du Ministère en charge de l'environnement qui, compte tenu des connaissances, a défini les seuils suivants :

◆ Seuils d'effets létaux

TEMPS (min)	SELS	
	ppm	mg/m ³
1*	3862	23558
10	1793	10935
20	1423	8680
30	1243	7582
60	987	6019
120	783	4776
240	621	3790
480	311	1895

** D'un point de vue toxicologique, il n'est pas pertinent de déterminer de valeur seuil pour un effet donné (létaux, irréversible ou réversible) pour des durées d'exposition inférieures à 10 minutes. Ceci s'explique en raison de la physiologie respiratoire et les apnées réflexes mis en jeu en cas d'exposition à des substances irritantes par inhalation.*

Ainsi, la valeur du seuil de toxicité aiguë pour une exposition d'une minute est purement une donnée mathématique calculée sans réelle valeur toxicologique.

TEMPS (min)	SPEL	
	ppm	mg/m ³
1*	3113	18991
10	1445	8815
20	1147	6997
30	1002	6112
60	795	4852
120	631	3851
240	501	3056
480	251	1529

* D'un point de vue toxicologique, il n'est pas pertinent de déterminer de valeur seuil pour un effet donné (léta, irréversible ou réversible) pour des durées d'exposition inférieures à 10 minutes. Ceci s'explique en raison de la physiologie respiratoire et les apnées réflexes mis en jeu en cas d'exposition à des substances irritantes par inhalation.

Ainsi, la valeur du seuil de toxicité aiguë pour une exposition d'une minute est purement une donnée mathématique calculée sans réelle valeur toxicologique.

◆ Seuils d'effets irréversibles

TEMPS (min)	SEI	
	ppm	mg/m ³
1*	221	1348
10	103	626
20	81	496
30	71	434
60	56	344
120	45	273
240	36	217
480	18	108

* D'un point de vue toxicologique, il n'est pas pertinent de déterminer de valeur seuil pour un effet donné (léta, irréversible ou réversible) pour des durées d'exposition inférieures à 10 minutes. Ceci s'explique en raison de la physiologie respiratoire et les apnées réflexes mis en jeu en cas d'exposition à des substances irritantes par inhalation.

Ainsi, la valeur du seuil de toxicité aiguë pour une exposition d'une minute est purement une donnée mathématique calculée sans réelle valeur toxicologique.

◆ **Seuils d'effets réversibles**

TEMPS (min)	SER	
	ppm	mg/m ³
1*	97	590
10	45	274
20	36	217
30	31	190
60	25	151
120	20	120
240	16	95
480	8	47

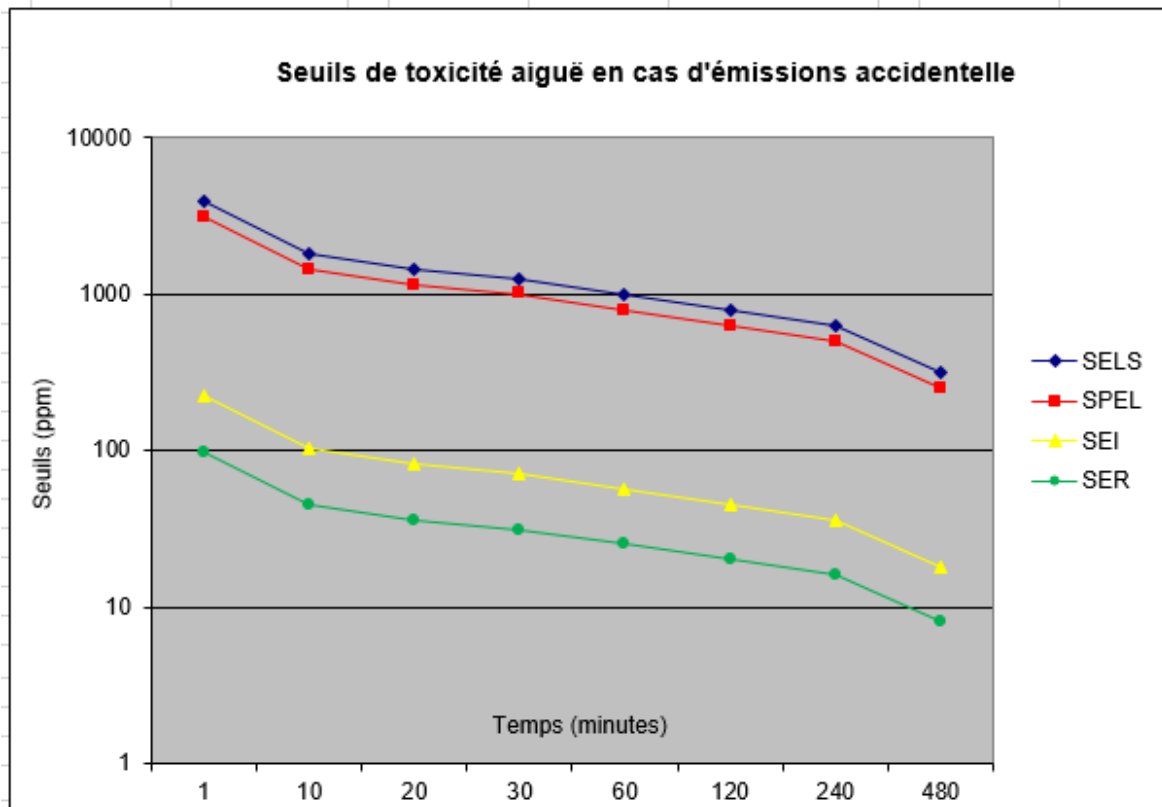
** D'un point de vue toxicologique, il n'est pas pertinent de déterminer de valeur seuil pour un effet donné (léta, irréversible ou réversible) pour des durées d'exposition inférieures à 10 minutes. Ceci s'explique en raison de la physiologie respiratoire et les apnées réflexes mis en jeu en cas d'exposition à des substances irritantes par inhalation.*

Ainsi, la valeur du seuil de toxicité aiguë pour une exposition d'une minute est purement une donnée mathématique calculée sans réelle valeur toxicologique.

◆ **Seuil de perception**

Il n'existe pas de seuil de perception, l'hexafluoropropène étant un gaz inodore. Il peut être irritant respiratoire mais uniquement à des fortes concentrations.

Graphique récapitulatif des seuils de toxicité aiguë de l'hexafluoropropène



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 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 entre les représentants de l'Administration, de l'INERIS et de l'Industrie Chimique, 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**, les **seuils des premiers effets létaux**, les **seuils des effets irréversibles**, les **seuils des effets réversibles** et le **seuil de perception**.

- ✓ 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 ont été proposés par les experts toxicologues d'Arkema France et validés par le groupe d'experts toxicologues du Ministère en charge de l'environnement 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'hexafluoropropène sont rassemblées dans le tableau ci-dessous :

Paramètre	Valeur/description	Référence
Nom chimique	Hexafluoropropène	
Synonyme	Hexafluoropropylène Perfluoropropène	ECB, 2000
Numéro CAS	116-15-4	ECB, 2000
Numéro EINECS	204-127-4	ECB, 2000
Formule chimique	C ₃ F ₆	HSDB, 2005
État physique (température ambiante)	Gaz incolore	HSDB, 2005
Concentration de vapeur saturante à 20°C	35100 mg/m ³ (5720 ppm) ¹	
Poids moléculaire	150,2 g/mol	Howard et Meylan, 1997
Température d'ébullition	-29,6 °C	HSDB, 2005
Température de fusion	-156,5 °C	HSDB, 2005
Tension de vapeur (à 20°C)	569,4 – 689,0 kPa	JACC No. 48, 2005
Densité vapeur (air=1)	5,2	Du Pont, 2002
Solubilité (eau)	Peu soluble (82 mg/L à 28 °C)	ECHA
Limite d'explosivité dans l'air		
Inférieure	non déterminé	Yaws, 1999
Supérieure	28,3 % (v/v) à 1013 hPa	ECB, 2000
Conversion	1 mg/m ³ = 0,163 ppm 1 ppm = 6,1 mg/m ³	NRC 2007

L'hexafluoropropène est utilisé couramment dans la synthèse de polymères et d'oxyde d'hexafluoropropène.

¹ Calcul 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) en Pa

MM (masse molaire)

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

T (température) en °K

2. VALEURS OFFICIELLES EXISTANTES

Il n'existe pas en France de valeur officielle publiée de seuils d'effets létaux et irréversibles.

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

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

- **ERPG-1**: Concentration maximale d'une substance dangereuse dans l'air sous laquelle presque tous les individus peuvent être exposés jusqu'à une heure sans qu'il y ait d'effets sur la santé autres que des effets mineurs et transitoires ou sans que ces individus perçoivent une odeur clairement définie.
- **ERPG-2**: Concentration maximale d'une substance dangereuse dans l'air sous laquelle presque tous les individus peuvent être exposés jusqu'à une heure sans qu'il y ait d'effets sérieux et irréversibles sur la santé ou sans qu'ils éprouvent des symptômes qui pourraient les empêcher de se protéger.
- **ERPG-3**: Concentration maximale d'une substance dangereuse dans l'air sous laquelle presque tous les individus peuvent être exposés jusqu'à une heure sans qu'il y ait d'effets sur leur santé susceptibles de menacer leur vie.

Ces valeurs seuils pour l'hexafluoropropène sont :

ERPG 1	10 ppm
ERPG 2	50 ppm
ERPG 3	500 ppm

Aux USA, le comité NAC/AEGL (National Advisory Committee for Acute Exposure Guideline Levels) a été créé pour élaborer des valeurs AEGL pour des produits chimiques hautement toxiques. Les définitions de ces valeurs AEGLs sont :

- ✓ **A.E.G.L 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.
- ✓ **A.E.G.L 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 délétères à long terme pourraient être observés au sein de la population générale, individus sensibles inclus.
- ✓ **A.E.G.L 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 A.E.G.L. provisoires (novembre 2007) pour l'hexafluoropropène sont les suivantes :

Durée (min)	10	30	60	240	480
A.E.G.L.-1 (ppm)	150	67	40	14	8,3
A.E.G.L.-2 (ppm)	350	150	91	32	19
A.E.G.L.-3 (ppm)	1800	800	480	170	100

Liste des classifications de l'hexafluoropropène d'après le RÈGLEMENT (CE) No 1272/2008 :

- Classements harmonisés (index n°602-061-00-4)²

Press. Gas (H280): Contient un gaz sous pression; peut exploser sous l'effet de la chaleur

Acute Tox. 4* (H332): Nocif par inhalation

STOT SE 3 (H335): Peut irriter les voies respiratoires

* classement minimal

- Classements volontaires²

Press. Gas (H280): Contient un gaz sous pression; peut exploser sous l'effet de la chaleur

Acute Tox. 4 (H332): Nocif par inhalation

STOT SE 3 (H335): Peut irriter les voies respiratoires

Carc. 2 (H351): Susceptible de provoquer le cancer

STOT SE 2 (H371): Risque présumé d'effets graves pour les organes (reins) – Exposition unique

STOT RE 2 (H373): Risque présumé d'effets graves pour les organes (reins) à la suite d'expositions répétées ou d'une exposition prolongée

² au 3 mars 2020

3. DONNEES DE TOXICITE CHEZ L'HOMME

3.1 Données épidémiocliniques

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

3.2 Données expérimentales chez les Volontaires Sains

Il n'existe pas de données expérimentales chez les volontaires sains publiées dans les bases de données bibliographiques et/ou toxicologiques (OMS, IARC, US EPA, etc.).

4. DONNEES DE TOXICITE CHEZ L'ANIMAL

4.1 Étude des effets létaux

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.

4.1.1 Chez les Rongeurs : Rat, Souris et Cobayes

- **Clayton (1960). Cotation 2** (Étude non-BPL, mais suffisamment renseignée. Une large gamme de concentrations a été testée ; rapport d'étude non publié mais résumé détaillé disponible dans le dossier d'enregistrement REACH sur le site de l'ECHA³)

Etude de mortalité associée à des investigations particulières sur les fonctions rénales (histologie, biochimie, données cliniques) chez le rat, cobaye et souris.

- ✓ **Espèce étudiée** : rat albinos CD mâles
- ✓ **Conditions expérimentales** : les animaux ont été exposés « corps entier » pendant 4 heures dans des chambres d'inhalation de 200 ou 10000 litres puis replacés dans une cage à métabolisme.
- ✓ **Concentrations d'exposition** : 140 à 3440 ppm. Des contrôles analytiques par spectrométrie ont été réalisés au cours de l'exposition. La pureté de l'échantillon a été également vérifiée afin de réduire au maximum la teneur en perfluoroisobutylène (PFIB), une impureté toxique (congestion et oedème pulmonaires) à des doses $\geq 0,3$ ppm. Les teneurs mesurées en PFIB dans les 2 échantillons utilisés étaient inférieures à 0,00005% indiquant ainsi une concentration maximale dans l'air de 0,014 ppm pour une concentration de 4000 ppm d'HFP.
- ✓ **Temps d'exposition** : 4 heures
- ✓ **Période d'observation** : 14 ou 28 jours
- ✓ **Sexe et nombre d'animaux par lot** : 10 mâles
- ✓ **Nombre d'animaux par cage pendant l'exposition**: 5
- ✓ **Lot témoin** : non

³ Le groupe d'expert a eu accès au rapport d'étude

- ✓ **Investigations** : La mortalité a été évaluée sur une période de 14 jours afin de déterminer une CL₅₀ calculée informatiquement selon la méthode de Litchfield et Wilcoxon. Au cas où la mortalité serait postérieure à ce délai, la période d'observation a été prolongée de deux semaines permettant ainsi une meilleure évaluation des atteintes rénales et de la réversibilité. Sur la base des études préliminaires, des mesures concernant le volume urinaire, l'osmolarité ou la consommation alimentaire et hydrique ont été réalisées avant l'exposition puis quotidiennement pendant 14 jours après l'exposition pour les rats survivants et à la fin de la 3^{ème} et 4^{ème} semaines d'observation. Des examens histopathologiques ont été pratiqués sur chaque animal.
- ✓ **Résultats:**
 - **Mortalité** : Une CL₅₀ de 3060 ppm a été calculée chez le rat après exposition de 4 heures. Le temps de survie est compris entre 2 et 12 jours
 - **Signes cliniques** : Aucun signe clinique n'a été observé chez les rats exposés à 140 ppm. Les animaux traités à 320 ppm et plus ont présenté une diminution du gain de poids corporel. Après exposition à 2520 ppm et plus, les rats ont également présenté une pâleur des extrémités et un inconfort traduit par des postures anormales. A leur retour en cage à métabolisme, les rats se sont montrés faibles, claudicants et très assoiffés. Certains ont eu des diarrhées et une souillure de la région périnéale. Après exposition à 2870 ppm, deux ont eu des râles respiratoires. Les animaux décédés ont entre autre présenté une faiblesse croissante, une perte de poids, une pâleur, une prostration et une piloérection. Les jours précédant la mort, une grande consommation d'eau accompagnée d'une forte excrétion urinaire a pu être constatée avant de cesser peu avant la mort. Les survivants ont montré une perte de poids, une pâleur, un inconfort, une diminution de la consommation de nourriture
 - **Physiopathologie** : Une relation effet-dose a pu être observée en ce qui concerne les fonctions rénales et plus particulièrement la capacité de concentration rénale avec une augmentation du volume urinaire et une faible osmolarité urinaire. L'exposition à 140 ppm a été considérée comme la dose sans effet tandis que celle à 320 ppm a été considérée comme la plus faible dose entraînant un effet néfaste. Les effets sur la consommation hydrique, le volume urinaire et l'osmolarité, étaient en général maximaux au troisième jour après l'exposition puis un retour graduel vers les constantes de base était observé. A 320 ppm, tous les animaux avaient retrouvé leur fonction rénale normale dans une limite de 25 jours post-exposition tandis qu'à 28 jours post-exposition, certains animaux exposés à 690 ppm et plus n'avaient pas retrouvé leurs fonctions normales.
 - **Pathologie** : L'examen microscopique des tissus des rats exposés au-dessus de 140 ppm d'HFP a montré que le changement morphologique principal était une "néphrose" du rein. Ce terme bien que plus utilisé de nos jours désigne une dégénérescence des tubules contournés rénaux sans syndrome inflammatoire. La néphrose était sévère chez les animaux ayant succombé dans un délai d'une semaine à dix jours après l'exposition tandis qu'un épithélium régénératif ou des signes résiduels de lésion rénale étaient observés chez les animaux survivants jusqu'à 28 jours après l'exposition.

Données de mortalité chez le rat (4h d'exposition) :

Concentration analytique (ppm)	Taille de la chambre d'exposition (L)	Mortalité	Temps de survie/jour du sacrifice (j)	Diminution de l'osmolarité urinaire	Augmentation du volume urinaire	Diminution du Poids corporel	Poids des reins (g)	Pathologies
3440	10000	6/10	3-9/15	ND	ND	10/10	ND	9/10 : néphrose 1/10 : néphrose cicatrisante
3020	10000	4/10	7-12/15	ND	ND	10/10	ND	6/10 : néphrose 4/10 : néphrose cicatrisante 1/10 : Myocardite
2600	10000	0/10	- /15	ND	ND	10/10	ND	2/10 : néphrose 8/10 : néphrose cicatrisante 1/10 : broncho-pneumonie

Concentration analytique (ppm)	Taille de la chambre d'exposition (L)	Mortalité	Temps de survie/jour du sacrifice (j)	Diminution de l'osmolarité urinaire	Augmentation du volume urinaire	Diminution du Poids corporel	Poids des reins (g)	Pathologies
3400	200	4/10	2-5/12	ND	ND	10/10	ND	ND
2870	200	8/10	4-9/14	ND	ND	10/10	4,34	10/10 : néphrose 2/10 : myocardite
2520	200	2/10	5-10/17	ND	ND	10/10	4,61	2/10 : néphrose 8/10 : néphrose cicatrisante
2220	200	1/10	4/28	10/10	10/10	10/10	3,17	9/10 : néphrose cicatrisante 1/10 : néphrose 2/10 : broncho-pneumonie
1980	200	0/10	- /14	ND	ND	10/10	3,71	10/10 : néphrose cicatrisante
1520	200	0/10	- /28	10/10	10/10	10/10	3,61	5/10 : néphrose 5/10 : néphrose cicatrisante 1/10 : pneumonie
1090	200	0/10	- /28	ND	10/10	10/10	3,65	10/10 : néphrose cicatrisante 1/10 : pneumonie focale
690	200	0/10	- /28	10/10	10/10	7/10	3,22	7/10 : néphrose cicatrisante
320	200	0/10	- /28	1/10	3/10	5/10	2,82	5/10 : néphrose cicatrisante 1/10 : pneumonie
140	200	0/10	- /5 ou 7	0/10	0/10	0/10	2,35	10/10 : aucune anomalie

ND: non déterminé

Dans la seconde partie de ce test, cochons d'Inde, souris et lapins (voir section 4.1.2.) ont été exposés à des concentrations de HFP dans la gamme de la CL₅₀ préalablement déterminée pour le rat, afin de comparer la réaction des autres espèces de mammifères à celle des rats. Les principaux paramètres dans cette seconde partie de l'étude aiguë étaient : mortalité, signes cliniques, poids corporel et pathologie. Après l'exposition, les animaux survivants ont été observés jusqu'à trois semaines dans certains cas.

- ✓ **Espèce étudiée** : cobayes
- ✓ **Conditions expérimentales** : les animaux ont été exposés « corps entier » dans des chambres d'inhalation de 200 ou 10000 litres pendant 4 heures puis replacés dans une cage à métabolisme
- ✓ **Concentrations d'exposition** : 1000 à 3440 ppm (analyses réalisées au cours de l'exposition)
- ✓ **Temps d'exposition** : 4 heures
- ✓ **Période d'observation** : 10 à 19 jours
- ✓ **Sexe et nombre d'animaux par lot** : 10 par lot pour 3440, 3020 et 2600 ppm et 4 par lot pour 2000, 1500 et 1000 ppm (sexe non mentionné).
- ✓ **Lot témoin** : non
- ✓ **Résultats** : la concentration la plus faible entraînant une mortalité était de 1500 ppm. Pendant l'exposition à 3440, 3020 et 2600 ppm, les cobayes ont présenté une pâleur, un inconfort et une respiration difficile. Après exposition, les cobayes ont montré une diminution de la consommation de nourriture, une respiration difficile, une pâleur et cyanose. Des néphroses et congestions pulmonaires ont été retrouvées.

Données de mortalité chez le cobaye (4h d'exposition)

Concentration analytique (ppm)	taille de la chambre d'exposition (L)	Mortalité	Temps de survie (j)	Pathologies
3440	10000	8/10	2-4	10/10 : néphrose 4/10 : œdème pulmonaire aigu
3020	10000	7/10	1-6	8/10 : néphrose 6/10 : congestion pulmonaire et œdème
2600	10000	4/10	4-15	9/10 : néphrose 1/10 : réversibilité de la néphrose 1/10 : Myocardite 2/10 : œdème pulmonaire
2000	200	2/4	1-4	4/4 : néphrose 2/4 : congestion pulmonaire et œdème
1500	200	2/4	3	4/4 : néphrose 2/4 : congestion pulmonaire et œdème
1000	200	0/4	-	2/4 : néphrose 1/4 : néphrose résiduelle

- ✓ **Espèce étudiée** : souris
- ✓ **Conditions expérimentales** : les animaux ont été exposés « corps entier » dans des chambres d'inhalation de 200 ou 10000 litres pendant 4 heures puis replacés dans une cage à métabolisme
- ✓ **Concentrations d'exposition** : 1000 à 3440 ppm (analyses réalisées au cours de l'exposition)
- ✓ **Temps d'exposition** : 4 heures
- ✓ **Période d'observation** : 10 à 17 jours
- ✓ **Sexe et nombre d'animaux par lot** : 10 par lot (sexe non mentionné)
- ✓ **Lot témoin** : non
- ✓ **Résultats** : la concentration la plus faible entraînant une mortalité était de 1500 ppm. Pendant l'exposition à toutes les concentrations, les souris ont présenté une pâleur, un inconfort et une respiration difficile. Des convulsions et des fasciculations, des contractions répétées des muscles dorsaux ont été également observées à toutes les concentrations sauf à 1000 ppm. Après exposition, les souris ont montré une diminution de la consommation de nourriture, une respiration difficile, une pâleur et cyanose. Des néphroses et congestions pulmonaires ont été retrouvées.

Données de mortalité chez la souris (4h d'exposition)

Concentrations analytique (ppm)	taille de la chambre d'exposition (L)	Mortalité	Temps de survie (j)	Pathologies
3020	10000	8/10	1	6/10 : néphrose 3/10 : albumine dans les reins 2/10 : broncho-pneumonie
2600	10000	9/10	1-7	4/10 : néphrose 6/10 : albumine dans les reins
2000	200	6/10	1-9	5/10 : néphrose 4/10 : régénérescence de la néphrose 1/10 : albumine dans les reins 1/10 : congestion pulmonaire
1990	200	9/10	1-6	4/10 : néphrose 4/10 : albumine dans les reins 1/10 : myocardite 4/10 : congestion pulmonaire
1515	200	1/10	4	9/10 : néphrose 1/10 : albumine dans les reins 1/10 : congestion pulmonaire
1500	200	4/10	1-5	1/10 : néphrose 6/10 : régénérescence de la néphrose 3/10 : albuminurie 1/10 : congestion pulmonaire et œdème 1/10 : myocardite 3/10 : fibrose myocardique
1000	200	0/10	-	10/10 : régénérescence de la néphrose

- **Paulet (1965).** Cotation 3 (étude non-BPL, document insuffisant quant aux concentrations d'exposition et aux résultats individuels. Seuls les résultats de CL₅₀ sont présentés)
- ✓ **Espèce étudiée :** rat Wistar
- ✓ **Conditions expérimentales :** les animaux ont été exposés « corps entier ».
- ✓ **Concentrations d'exposition :** variable (non mentionné)
- ✓ **Temps d'exposition :** 30 minutes, 2, 4, 6 ou 8 heures
- ✓ **Période d'observation :** au moins 10 jours
- ✓ **Sexe et nombre d'animaux par lot :** non mentionné
- ✓ **Lot témoin :** non mentionné
- ✓ **Résultats :** la mort des animaux survint en 1 jour pour les concentrations très élevées et en 8-10 jours pour les concentrations plus faibles. La concentration minimale mortelle était de 2000 ppm pour les rats.

Temps d'exposition	CL ₅₀ (ppm)
30 minutes	3000
2 heures	1200
4 heures	750
6 heures	680
8 heures	600

- ✓ **Espèce étudiée :** souris Swiss
- ✓ **Conditions expérimentales :** les animaux ont été exposés « corps entier ».
- ✓ **Concentrations d'exposition :** variable (non mentionné)
- ✓ **Temps d'exposition :** 30 minutes, 2, 4, 6 ou 8 heures
- ✓ **Période d'observation :** au moins 10 jours
- ✓ **Sexe et nombre d'animaux par lot :** non mentionné
- ✓ **Lot témoin :** non mentionné
- ✓ **Résultats :** la mort des animaux survint en 1 jour pour les concentrations très élevées et en 8-10 jours pour les concentrations plus faibles. La concentration minimale mortelle était de 400 ppm pour les souris.

Temps d'exposition	CL ₅₀ (ppm)
30 minutes	15750
2 heures	4000
4 heures	2800
6 heures	2350
8 heures	2400

- **Smirnova et coll. (1971).** Cotation 3 (étude non-BPL, documentation insuffisante quant aux concentrations d'exposition et quant aux résultats individuels. Seuls les résultats de CL₅₀ sont présentés)
 - ✓ **Espèce étudiée** : souris albinos
 - ✓ **Conditions expérimentales** : non mentionnées
 - ✓ **Concentrations d'exposition** : non mentionnées
 - ✓ **Temps d'exposition** : non mentionné
 - ✓ **Période d'observation** : non mentionnée
 - ✓ **Sexe et nombre d'animaux par lot** : femelles (nombre non mentionné)
 - ✓ **Lot témoin** : non mentionné
 - ✓ **Résultats** : La CL₅₀ chez les souris femelles après 2 heures d'exposition est de 1516 ppm. Les animaux ont présenté une dépression, et des spasmes cloniques avant la mort. L'examen microscopique a révélé une hyperhémie des viscères, une hémorragie et un œdème pulmonaire.

- ✓ **Espèce étudiée** : rats albinos
- ✓ **Conditions expérimentales** : non mentionnées
- ✓ **Concentrations d'exposition** : non mentionnées
- ✓ **Temps d'exposition** : non mentionné
- ✓ **Période d'observation** : non mentionnée
- ✓ **Sexe et nombre d'animaux par lot** : femelles (nombre non mentionné)
- ✓ **Lot témoin** : non mentionné
- ✓ **Résultats** : La CL₅₀ chez les rats femelles était de 9226 ppm après 1 heure d'exposition, 4466 ppm après 2 heures d'exposition, 1826 ppm après 4 heures d'exposition.

- **Salvaneshi et coll. (1971).** Cotation 3 (étude non-BPL, documentation insuffisante quant aux conditions d'exposition et quant aux résultats individuels)
 - ✓ **Espèce étudiée** : rat Wistar
 - ✓ **Conditions expérimentales** : les animaux ont été exposés « corps entier »
 - ✓ **Concentrations d'exposition** : 50, 250, 500, 5000 et 50000 ppm
 - ✓ **Temps d'exposition** : 2 ou 5 heures
 - ✓ **Période d'observation** : 10 jours
 - ✓ **Sexe et nombre d'animaux par lot** : 2 males et 2 femelles par lot
 - ✓ **Lot témoin** : oui
 - ✓ **Résultats** : Aux concentrations supérieures à 5000 ppm, les animaux ont présenté des signes de torpeur, des pertes de coordination, des difficultés respiratoires. Aux concentrations supérieures à 500 ppm, des œdèmes du poumon ont été observés. Aucun symptôme n'a été enregistré aux concentrations de 250 ppm et 50 ppm.

Concentration (ppm)	Mortalité exposition de 2 heures (4 animaux testés)	Mortalité exposition de 5 heures (4 animaux testés)
50	0	0
250	0	0
500	1	4
5000	4	4
50000	4	4

4.1.2 Chez le Lapin

- **Clayton (1960)**. Cotation 2 (Étude non-BPL, mais suffisamment renseignée. Une large gamme de concentration a été testée)
- ✓ **Espèce étudiée** : lapins
- ✓ **Conditions expérimentales** : les animaux ont été exposés « corps entier » dans des chambres d'inhalation de 200 ou 10000 litres pendant 4 heures puis replacés dans une cage à métabolisme
- ✓ **Concentrations d'exposition** : 1000 à 3440 ppm (mesures réalisées au cours de l'expérimentation)
- ✓ **Temps d'exposition** : 4 heures
- ✓ **Période d'observation** : 10 à 22 jours
- ✓ **Sexe et nombre d'animaux par lot** : 6 par lot pour 3440, 3020 et 2600 ppm et 2 par lot pour 2000, 1500 et 1000 ppm (sexe non mentionné)
- ✓ **Lot témoin** : non
- ✓ **Résultats** : la concentration la plus faible entraînant une mortalité était de 2000 ppm. Pendant l'exposition à 3440, 3020 et 2600 ppm, les lapins ont présenté une pâleur, un inconfort et une respiration difficile. Après exposition, les lapins ont montré une diminution de la consommation de nourriture, une respiration difficile, une pâleur des extrémités et une cyanose. Des néphroses et congestions pulmonaires ont été retrouvées à l'examen histologique.

Données de mortalité chez le lapin (4h d'exposition)

Concentration analytique (ppm)	Taille de la chambre d'exposition (L)	Mortalité	Temps de survie (j)	Pathologies
3440	10000	5/6	3-19	6/6 : néphrose 1/6 : calcification du myocarde 1/6 : lésions d'inflammation cérébrale chronique 1/6 : congestion pulmonaire et œdème 1/6 : péricardite et abcès pulmonaire
3020	10000	3/6	4	6/6 : néphrose 1/6 : congestion pulmonaire aiguë et œdème
2600	10000	4/6	4-21	6/6 : néphrose 1/6 : péritonite 1/6 : œdème pulmonaire et congestion trachéale
2000	200	1/2	4	1/2 : néphrose 1/2 : réversibilité de la néphrose 1/2 : congestion pulmonaire et œdème
1500	200	0/2	-	2/2 : régénérescence de la néphrose 1/2 : bronchite 1/2 : congestion de la trachée
1000	200	0/2	-	1/2 : néphrose résiduelle

4.1.3 Chez le chien

Il n'existe pas de données de mortalité publiées dans les bases de données bibliographiques et/ou toxicologiques.

4.1.4 Chez les primates non humains

Il n'existe pas de données de mortalité publiées dans les bases de données bibliographiques et/ou toxicologiques.

4.2 Étude des effets non létaux

4.2.1 Chez les Rongeurs : Rat, Souris et Cobayes

- **Dilley et coll. (1974). Cotation 2** (étude non-BPL mais bien renseignée ; une seule concentration est testée à un temps d'exposition court)
- ✓ **Espèce étudiée** : rat Sprague-Dawley
- ✓ **Conditions expérimentales** : les animaux ont été exposés « corps entier » pendant 30 minutes (5/cage) puis replacés individuellement dans des cages à métabolisme. Cinq rats ont été sacrifiés immédiatement après exposition, 5 autres au jour 3 ou 4 et les 5 derniers à la fin des 14 jours d'observation.
- ✓ **Concentrations d'exposition** : 2600 ppm
- ✓ **Temps d'exposition** : 30 minutes

- ✓ **Période d'observation** : 14 jours
- ✓ **Sexe et nombre d'animaux par lot** : 15 mâles
- ✓ **Lot témoin** : oui
- ✓ **Résultats** : aucune mortalité n'a été observée. Une augmentation de l'excrétion urinaire de l'ion F⁻ a été observée aux jours 1 et 5 après exposition. Une augmentation de la diurèse a été observée pendant les 14 jours d'observation. Les rats exposés à l'Hexafluoropropène ont excrété de grandes quantités de glucose jusqu'au jour 3 post-exposition et ont présenté une hématurie au jour 3 et une protéinurie tout au long des 14 jours d'observation. Le potassium urinaire a été augmenté aux jours 2 et 3 post-exposition. Les animaux sacrifiés immédiatement après exposition ont présenté des altérations rénales (hyperhémie marquée, nécrose des tubules proximaux, dilatations des tubules, éosinophilie cytoplasmique diffuse). Une régénération a été mise en évidence aux jours 3 et 4 post-exposition. Au jour 7, la régénération était quasi complète histologiquement.

- **Potter et coll. (1981). Cotation 2** (étude non-BPL mais bien renseignée. Les effets sur les reins et l'activité rénale ont été observés).

- ✓ **Espèce étudiée** : rat Sprague-Dawley
- ✓ **Conditions expérimentales** : les animaux ont été exposés « corps entier » pendant 4 heures puis sont replacés dans des cages à métabolisme.
- ✓ **Concentrations d'exposition** : 380+/-27,0, 467+/-72,0, 660+/-191,0, 1188+/-60,0 ppm (concentration mesurée par chromatographie gazeuse)
- ✓ **Temps d'exposition** : 4 heures
- ✓ **Période d'observation** : 1 à 5 jours
- ✓ **Sexe et nombre d'animaux par lot** : 10 mâles
- ✓ **Nombre d'animaux par cage pendant l'exposition** : 10
- ✓ **Lot témoin** : oui

Résultats : Une diminution significative de l'osmolarité ainsi qu'une augmentation de la consommation d'eau a été observée pendant 4 jours. Une augmentation de l'excrétion de l'ion F⁻ a été observée au jour 1 post-exposition. Les rats ont présenté une augmentation dose-dépendante de l'excrétion urinaire de LDH au jour 1 post-exposition. L'hexafluoropropène a induit une augmentation dose dépendante de la créatinine sérique du jour 1 à 5. Il a été observé une nécrose cellulaire des tubules rénaux proximaux 24 heures après exposition. Des signes de régénérescence ont été mis en évidence à partir du jour 3.

Toxicité rénale chez le rat

Concentration (ppm)	Consommation d'eau	Urine			Sang		Histologie
		osmolarité	Fluor	LDH	créatinine	BUN (urée)	Rein
1188	↗	↘	↗	↗	↗	↗	Nécrose cellulaire des tubules proximaux
660	↗	↘	↗	↗	↗	↗	
467	↗	↘	↗	↗	↗	↗	
380	↗	↘	↗	↗	↗	↗	

4.2.2 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.).

4.2.3 Chez le Chien

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.).

4.2.4 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.).

5. ANALYSE DES DONNEES DE TOXICITE

5.1 Analyse des données de mortalité

5.1.1 Études qualitatives

Une étude répondant à des critères de qualité pertinents correspondant aux conditions d'exposition accidentelle a été retenue. Cette étude est celle de Clayton (1960), réalisée chez le rat, la souris, le lapin et le cobaye par inhalation corps entier. Dans cette étude, l'hexafluoropropène apparaît plus toxique chez la souris que chez le rat, cependant, les données expérimentales obtenues chez la souris montrent une variabilité non négligeable dans la mortalité observée (i.e. 0% de mortalité à 1000 ppm, 40% à 1500 ppm et 10% à 1515 ppm). Les données chez le cobaye, une espèce également plus sensible que le rat, sont compromises par le faible nombre d'animaux par lot (4) lors des expositions les plus faibles. Au contraire, les expérimentations menées chez le rat utilisent une large variété de concentration (140-3440 ppm) avec un nombre élevé d'animaux par lot (10). En conséquence, c'est l'étude chez le rat qui a été retenue pour la dérivation des seuils létaux. Dans la mesure où 2 conditions expérimentales d'exposition avaient été utilisées - chambre d'exposition de 200 ou 10000 litres, les résultats obtenus ont été distingués.

5.1.2 Analyse quantitative

Cette analyse quantitative a été effectuée à partir des études retenues en § 5.1.1.

Le modèle statistique employé est le modèle « probit standard ». 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 lot d'animaux (ou d'individus)

- C_i : la concentration d'exposition des animaux du lot i
- b_i : le nombre d'animaux (ou d'individus) dans le lot 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 lot i .

Sachant qu'un seul temps d'exposition est disponible, le logiciel probit permet d'obtenir une estimation de la valeur des CL_{50} , CL_{05} et CL_{01} pour ce temps d'exposition. Les valeurs sont données en annexes pour le rat, la souris, le cobaye et le lapin pour des durées d'exposition de 1, 10, 20, 30, 60, 120, 240 et 480 minutes.

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 (m , μ et σ) ainsi obtenus par une analyse bayésienne. Les intervalles de confiance sont déterminés sous l'hypothèse d'une fonction de vraisemblance binomiale [FINNEY (1971)].

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 ($C^n \cdot t = k$) a également été calculée à partir des données analysées et retenues.

Les équations probit établies et les valeurs n correspondantes, pour l'étude Clayton et al. (1960) sont les suivantes :

Probit standard (chambre d'exposition de 10000L):

$$Y = 5,319 \ln(C) - 43,133$$

Probit standard (chambre d'exposition de 200L):

$$Y = 3,175 \ln(C) - 25,552$$

Probit standard (résultats combinés des chambres d'exposition de 200L et 10000L):

$$Y = 3,436 \ln(C) - 27,777$$

Y est une fonction de l'équation probit.

La concentration (C) est exprimée en ppm.

5.2 Analyse des effets non létaux

5.2.1 Synthèse des effets non létaux chez l'homme

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

5.2.2 Synthèse des effets non létaux chez l'animal

L'étude de mortalité mentionnée précédemment (Clayton 1960) et les deux études des effets non létaux (Dilley 1974 et Potter 1981) renseignent sur les effets observés durant et après exposition à l'hexafluoropropène. Cependant, les effets cliniques et/ou histologiques n'étant pas rapportés individuellement dans l'étude de Clayton, il est impossible d'évaluer si ces effets sont associés à une mortalité.

L'indicateur le plus pertinent de la toxicité de l'hexafluoropropène chez les animaux de laboratoire est l'apparition d'une néphrose des tubules proximaux avec pour conséquence la perturbation des fonctions rénales. Des effets comportementaux (hyporéactivité) et respiratoire (irritation) peuvent être également observés. La sévérité de la toxicité rénale augmente généralement avec la concentration et est retrouvée chez toutes les espèces testées (rat, souris, lapin et cobaye). Il semblerait que la néphrotoxicité de l'hexafluoropropène soit liée à sa métabolisation en conjugués-S-glutathion puis en conjugués-S-cystéine (Koob 1990). Lors de leur élimination, ces conjugués s'activent dans le rein en thiols réactifs.

Dans l'étude de Clayton 1960, aucune mortalité n'est observée jusqu'à 1980 ppm (volume d'exposition de 200 L) ou 2600 ppm (volume d'exposition de 10000 L) chez des rats exposés 4 heures. L'exposition à 690 ppm entraîne une néphrose ainsi qu'une perturbation de l'activité motrice et une respiration difficile. A 320 ppm, une néphrose modérée est notée tandis qu'aucun effet n'est relevé à la dose de 140 ppm.

Dans l'étude de Potter 1981, une néphropathie dose reliée a été observée chez des rats exposés pendant 4 heures à des concentrations de 380 à 1188 ppm d'hexafluoropropène.

6. REVUE DES RESULTATS

6.1 Extrapolation des données expérimentales de l'animal à l'homme

Il n'existe pas de données épidémiologiques et/ou expérimentales disponibles chez l'homme. Cependant, des données de mortalité chez de nombreuses espèces (Clayton 1960) sont disponibles et montrent une forte similitude avec des valeurs de CL₅₀ (4 heures) variant au plus d'un facteur 4. Les effets cliniques observés montrent également une grande cohérence et indiquent que l'atteinte rénale (néphrose), observée chez toutes les espèces, est l'effet critique de la toxicité de l'hexafluoropropène puisqu'il induit une mortalité. Cette néphrose passerait par la formation de métabolites réactifs (composés thiols). Par conséquent, un facteur de sécurité inter-espèce de 3 a été retenu pour tenir compte de cette toxicité systémique.

Bien que la souris apparaisse comme l'espèce la plus sensible, les données recueillies chez le rat ont été retenues du fait de leur plus grande robustesse. Les valeurs obtenues dans deux conditions expérimentales différentes (chambre d'exposition de 200 ou 10000 litres) ont été exploitées séparément et présentées dans le rapport.

6.2 Seuils d'effets létaux chez l'homme

Comme expliqué précédemment, l'étude de Clayton est utilisée pour dériver les seuils des effets létaux. Les modélisations ont été faites à partir des résultats obtenus chez le rat pour deux conditions d'exposition séparément (chambres de 200 ou 10000 litres) et en combinaison.

Les valeurs obtenues pour les CL01 et CL05 sont les suivantes :

Temps (min)	Chambre d'exposition (10000 L)		Chambre d'exposition (200 L)		Combinaison chambres d'exposition (200 L et 10000 L)	
	CL ₀₁ (ppm)	CL ₀₅ (ppm)	CL ₀₁ (ppm)	CL ₀₅ (ppm)	CL ₀₁ (ppm)	CL ₀₅ (ppm)
1	13315	15149	9340	11586	10204	12460
10	6181	7031	4335	5378	4736	5783
20	4905	5581	3441	4269	3759	4590
30	4285	4875	3006	3729	3284	4010
60	3401	3870	2386	2960	2607	3183
120	2700	3071	1894	2349	2069	2526
240	2143	2438	1503	1864	1642	2005
480	1071	1219	752	932	821	1003

Les résultats étant très proches dans les trois modélisations, les valeurs les plus faibles sont retenues de façon conservatrice c'est-à-dire celles obtenues avec la chambre d'exposition de 200 L.

Au vu de la conclusion établie en § 6.1, il est nécessaire d'utiliser un facteur de sécurité de 3 lors de l'extrapolation des données du rat à l'homme puisque la toxicité est principalement systémique. Aucun facteur intra-espèce supplémentaire n'est ajouté, comme indiqué dans la méthodologie Acutex. Au final, un facteur global de sécurité de 3 est appliqué pour dériver les valeurs seuil d'effets létaux.

Il est donc proposé de retenir les seuils des effets létaux suivants en cas d'émission accidentelle d'hexafluoropropène :

TEMPS (min)	SELS	
	ppm	mg/m ³
1	3862	23558
10	1793	10935
20	1423	8680
30	1243	7582
60	987	6019
120	783	4776
240	621	3790
480	311	1895

TEMPS (min)	SPEL	
	ppm	mg/m ³
1	3113	18991
10	1445	8815
20	1147	6997
30	1002	6112
60	795	4852
120	631	3851
240	501	3056
480	251	1529

6.3 Seuils des effets irréversibles

Dans l'étude de Clayton 1960, aucune mortalité n'est observée jusqu'à 1980 ppm (chambre d'exposition de 200 L) ou 2600 ppm (chambre d'exposition de 10000 L) chez des rats exposés pendant 4 heures. Entre 1980 ppm et 320 ppm, l'exposition entraîne une néphrose, une augmentation du poids des reins ainsi qu'une perturbation de diurèse.

Considérant les effets rénaux à 320 ppm et l'absence d'effet à la concentration de 140 ppm, nous retiendrons le couple 320 ppm/4 heures pour le calcul des SEI.

Il est ensuite proposé d'appliquer la méthodologie Française (INERIS, 2007) pour extrapoler aux autres durées d'exposition avec n=3 pour les plus faibles durées et n=1 pour les durées plus élevées.

Les effets retenus ayant pour cause une toxicité systémique, un facteur inter-espèce de 3 est appliqué, ainsi qu'un facteur intra-espèce de 3 pour prendre en compte les différentes susceptibilités dans la population. Au total, un facteur de sécurité global de 9 est appliqué. Il est donc proposé de retenir les seuils des effets irréversibles suivants en cas d'émission accidentelle d'hexafluoropropène :

TEMPS (min)	SEI	
	ppm	mg/m ³
1	221	1348
10	103	626
20	81	496
30	71	434
60	56	344
120	45	273
240	36	217
480	18	108

6.4 Seuils des effets réversibles

Dans l'étude de Clayton 1960, aucun effet n'a été observé à la concentration de 140 ppm. A titre conservatoire, nous retiendrons le couple 140 ppm/4heures pour le calcul des SER. Il est ensuite proposé d'appliquer la méthodologie Française (INERIS, 2007) pour extrapoler aux autres durées d'exposition avec n=3 pour les plus faibles durées et n=1 pour les durées plus élevées. Les effets retenus ayant pour cause une toxicité systémique, un facteur inter-espèce de 3 ainsi qu'un facteur intra-espèce de 3 seront appliqués.

TEMPS (min)	SER	
	ppm	mg/m ³
1	97	590
10	45	274
20	36	217
30	31	190
60	25	151
120	20	120
240	16	95
480	8	47

6.5 Seuil de perception

Il n'existe pas de seuil de perception, l'hexafluoropropène étant un gaz inodore. Il peut être irritant respiratoire mais uniquement à des fortes concentrations.

7. CONCLUSION

♦ Seuils d'effets létaux

TEMPS (min)	SELS	
	ppm	mg/m ³
1*	3862	23558
10	1793	10935
20	1423	8680
30	1243	7582
60	987	6019
120	783	4776
240	621	3790
480	311	1895

TEMPS (min)	SPEL	
	ppm	mg/m ³
1*	3113	18991
10	1445	8815
20	1147	6997
30	1002	6112
60	795	4852
120	631	3851
240	501	3056
480	251	1529

* D'un point de vue toxicologique, il n'est pas pertinent de déterminer de valeur seuil pour un effet donné (létaux, irréversible ou réversible) pour des durées d'exposition inférieures à 10 minutes. Ceci s'explique en raison de la physiologie respiratoire et les apnées réflexes mis en jeu en cas d'exposition à des substances irritantes par inhalation.

Ainsi, la valeur du seuil de toxicité aiguë pour une exposition d'une minute est purement une donnée mathématique calculée sans réelle valeur toxicologique.

◆ **Seuils d'effets irréversibles**

TEMPS (min)	SEI	
	ppm	mg/m ³
1*	221	1348
10	103	626
20	81	496
30	71	434
60	56	344
120	45	273
240	36	217
480	18	108

* D'un point de vue toxicologique, il n'est pas pertinent de déterminer de valeur seuil pour un effet donné (léta, irréversible ou réversible) pour des durées d'exposition inférieures à 10 minutes. Ceci s'explique en raison de la physiologie respiratoire et les apnées réflexes mis en jeu en cas d'exposition à des substances irritantes par inhalation.

Ainsi, la valeur du seuil de toxicité aiguë pour une exposition d'une minute est purement une donnée mathématique calculée sans réelle valeur toxicologique.

◆ **Seuils d'effets réversibles**

TEMPS (min)	SER	
	ppm	mg/m ³
1*	97	590
10	45	274
20	36	217
30	31	190
60	25	151
120	20	120
240	16	95
480	8	47

* D'un point de vue toxicologique, il n'est pas pertinent de déterminer de valeur seuil pour un effet donné (léta, irréversible ou réversible) pour des durées d'exposition inférieures à 10 minutes. Ceci s'explique en raison de la physiologie respiratoire et les apnées réflexes mis en jeu en cas d'exposition à des substances irritantes par inhalation.

Ainsi, la valeur du seuil de toxicité aiguë pour une exposition d'une minute est purement une donnée mathématique calculée sans réelle valeur toxicologique.

◆ **Seuil de perception**

Il n'existe pas de seuil de perception, l'hexafluoropropène étant un gaz inodore. Il peut être irritant respiratoire mais uniquement à des fortes concentrations.

8. RÉFÉRENCES

Clayton JW, Hood DB, Zapp JA. 1960. The acute inhalation toxicity of hexafluoropropylene. Unpublished report 50-60, Haskell Laboratory for Toxicology and Industrial Medicine. Du Pont, Newark, Delaware, USA.

Dilley, J.V., Carter, V.L., Jr., Harris, E.S. 1974. Fluoride excretion by male rats after inhalation of one of several fluoroethylenes or hexafluoropropene. *Toxicol. Appl. Pharmacol.* 27: 582-590.

Du Pont. 2002. Material safety data sheet 6140FR, Zyron 1216, revised 4 November 2002 (http://msds.dupont.com/msds/pdfs/EN/PEN_09004a2f80007778.pdf).

ECB (European Chemicals Bureau). 2000. IUCLID dataset, existing chemical substance ID 116-15-4, hexafluoropropene, creation date 18-Feb-2000. European Chemicals Bureau, Ispra, Italy.

ECHA. Dossier REACH n° 01-2119471981-30 (consulté le 3 mars 2020) <https://echa.europa.eu/fr/registration-dossier/-/registered-dossier/15192/1>

Green, T., Odum, J. 1985. Structure/activity studies of the nephrotoxic and mutagenic action of cysteine conjugates of chloro- and fluoroalkenes. *Chem. Biol. Interact.* 54:15-31.

Howard, P. H., Meylan, W.M. 1997. Handbook of Physical Properties of Organic Chemicals. CRC Press. Lewis Publishers, New York.

HSDB (Hazardous Substances Data Bank). 2005. National Library of Medicine TOXNET System. (<http://toxnet.nlm.nih.gov>)

INERIS (2007) Méthodologie de détermination des valeurs seuils de toxicité aiguë françaises en cas d'émission accidentelle de substances chimiques dans l'atmosphère. Rapport d'étude 19/12/2007 N°DRC-07-82347-07520A.

Joint Assessment of Commodity Chemicals (JACC) Reports No. 48, 2005, ECETOC. Hexafluoropropylene (CAS No. 116-15-4).

Klimisch HJ, Andreae M, Tillmann U. 1997. A systematic approach for evaluating the quality of experimental toxicological and ecotoxicological data. *Regulat Toxicol Pharmacol* 25:1-5.

Koob, M., Dekant, W. 1990. Metabolism of hexafluoropropene; Evidence for bioactivation by glutathione conjugate formation in the kidney. *Drug Metab. Dispos.* 18: 911-916.

Litchfield J.T., Wilcoxon Jr. and Wilcoxon F. 1949. A simplified method of evaluating dose-effect experiments. *The journal of pharmacology and experimental therapeutics*, 96, 99.

NRC 2007. National Research Council. Acute Exposure Guideline Levels (AEGs): Hexafluoropropylene (CAS Reg. No. 116-15-4). Interim 1: 11/2007 [https://www.epa.gov/sites/production/files/2014-08/documents/hexafluoropropylene_interim_nov_2007_v1.pdf].

Paulet, G. Desbrousses, S. 1965. The toxicity of hexafluoropropene. Archives des Maladies Professionnelles de Médecine du Travail et de Sécurité Sociale. Sociétés de Médecine du Travail de France. 27: 509-510.

Potter, C.L., Gandolfi, A.J., Nagle, R., Clayton, J.W. 1981. Effects of inhaled chlorotrifluoroethylene and hexafluoropropene on the rat kidney. Toxicol. Appl. Pharmacol. 59:431-440.

Salvaneschi, S. 1971. Acute inhalatory toxicity of perfluoropropene. Central Research Department, Experimental Station. E.I. du Pont de Nemours & Company. Tr. 13589.

Stadler, J.C., Kelly, D.P., Carakostas, M.C., Makoviec, G.T. 1990. Subchronic inhalation toxicity in rats and mice exposed to hexafluoropropene (HFP). The Toxicologist 10:253.

Smirnova, L.V. 1971. Toksikologicheskia Otsenka Geksaftorpopilena (Toxicological assessment of hexafluoropropylene). Gig. Tr. Prof. Zabol. 15:38-41. (Cited in AIHA, 1996).

Yaws CL. 1999. Physical, thermodynamic, environmental, transport, safety, and health related properties for organic and inorganic chemicals. In *Chemical Properties Handbook*. McGraw-Hill, New York, New York, USA.

9. ANNEXES

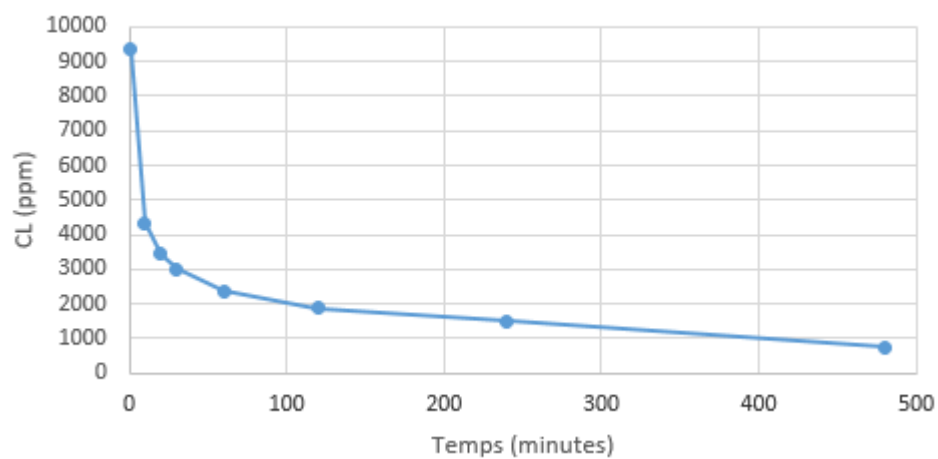
Repère	Désignation	Nombre de pages
Annexe 1	Seuils des effets létaux chez le rat déterminés par le modèle Probit standard pour l'hexafluoropropène, (étude de Clayton 1960) : rat, volume d'exposition de 200L	1
Annexe 2	Résultats obtenus en sortie du logiciel Probit standard (Clayton 1960) : rat, volume d'exposition de 10000L	2
Annexe 3	Résultats obtenus en sortie du logiciel Probit standard (Clayton 1960) : rat, volume d'exposition de 200L	2
Annexe 4	Résultats obtenus en sortie du logiciel Probit standard (Clayton 1960) : rat, résultats combinés pour les volumes d'exposition de 200L et 10000L	3
Annexe 5	Résultats obtenus en sortie du logiciel Probit standard (Clayton 1960) : souris, résultats combinés pour les volumes d'exposition de 200L et 10000L	2
Annexe 6	Résultats obtenus en sortie du logiciel Probit standard (Clayton 1960) : lapin, résultats combinés pour les volumes d'exposition de 200L et 10000L	2
Annexe 7	Résultats obtenus en sortie du logiciel Probit standard (Clayton 1960) : cobaye, résultats combinés pour les volumes d'exposition de 200L et 10000L	2
Annexe 8	Critères pour la cotation de Klimisch (1997)	1

Annexe 1

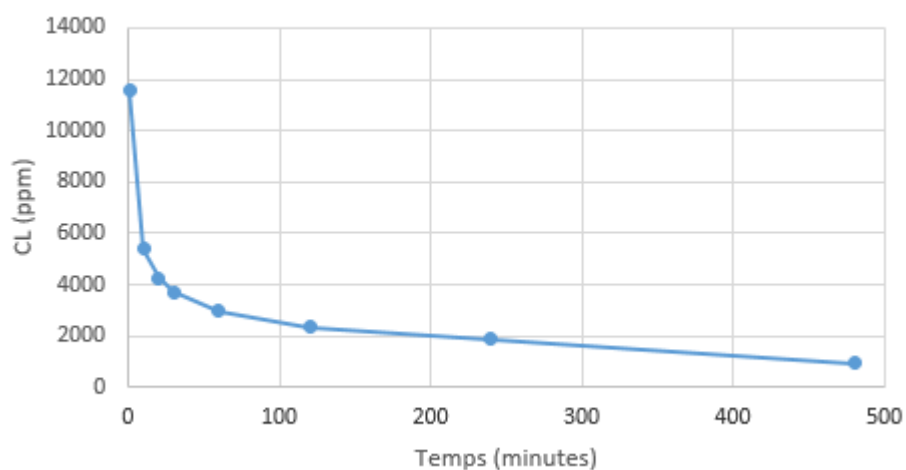
Seuils des effets létaux chez le rat déterminés par le modèle Probit standard pour l'hexafluoropropène (Clayton 1960) :

rat, volume d'exposition de 200L

Effets létaux 1% chez l'animal



Effets létaux 5% chez l'animal



Annexe 2

Résultats obtenus en sortie du logiciel Probit standard (Clayton 1960) :

rat, volume d'exposition de 10000L

1/ The data

Substance : Hexafluoropropène

Species : Rat

Study reference : Clayton et coll., 1960

Number of groups : 3

Concentration	Time	N_obs	N_incid
3440	240	10	6
3020	240	10	4
2600	240	10	0

2/ Model parameter estimates and their confidence intervals

Model parameter estimates

	Estimate*	95% Confidence Interval
mu	8.109	[7.97,11]
sigma	0.188	[0.568,4.39]

* The estimate is obtained from maximum posterior vector.

Effective toxic dose is approximately :

$$5.319 \ln(C) - 43.133$$

3/ Reference concentrations and their 95% confidence intervals

Reference concentrations LC1% and their 95% confidence intervals

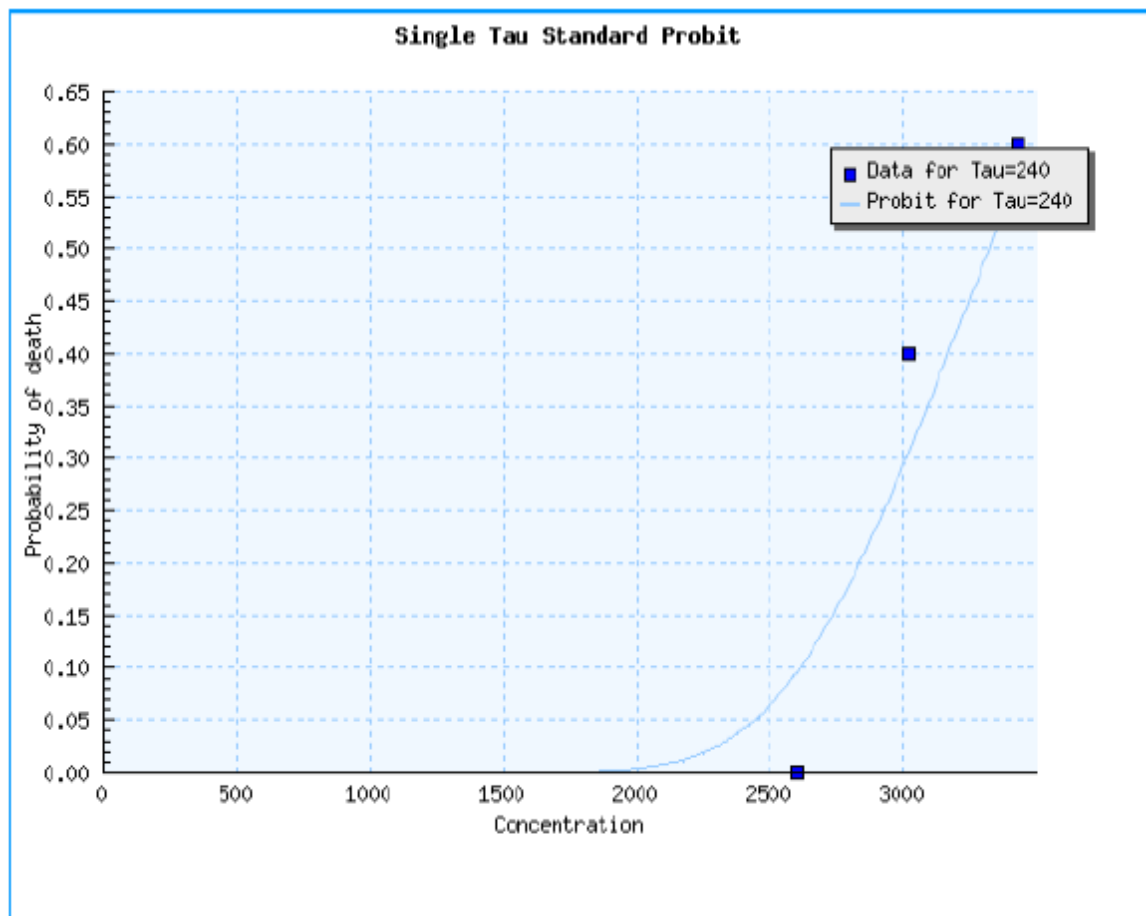
Time	estimate	95% Confidence Interval
240	2142.66	[0.494,1010]

Reference concentrations LC5% and their 95% confidence intervals

Time	estimate	95% Confidence Interval
240	2437.65	[7.79,1550]

Reference concentrations LC50% and their 95% confidence intervals

Time	estimate	95% Confidence Interval
240	3322.72	[2900,59700]



Annexe 3

Résultats obtenus en sortie du logiciel Probit standard (Clayton 1960) :

rat, volume d'exposition de 200L

Simulations output

Binary regression with the single tau standard probit model

1/ The data

Substance : Hexafluoropropène

Species : Rat

Study reference : Clayton et coll., 1960

Number of groups : 10

Concentration	Time	N_obs	N_incid
3400	240	10	4
2870	240	10	8
2520	240	10	2
2220	240	10	1
1980	240	10	0
1520	240	10	0
1090	240	10	0
690	240	10	0
320	240	10	0
140	240	10	0

2/ Model parameter estimates and their confidence intervals

Model parameter estimates

	Estimate*	95% Confidence Interval
mu	8.049	[7.95,8.88]
sigma	0.315	[0.233,1.34]

* The estimate is obtained from maximum posterior vector.

Effective toxic dose is approximately :

$$3.175 \ln(C) - 25.552$$

3/ Reference concentrations and their 95% confidence intervals

Reference concentrations LC1% and their 95% confidence intervals

Time	estimate	95% Confidence Interval
240	1503.64	[304,1790]

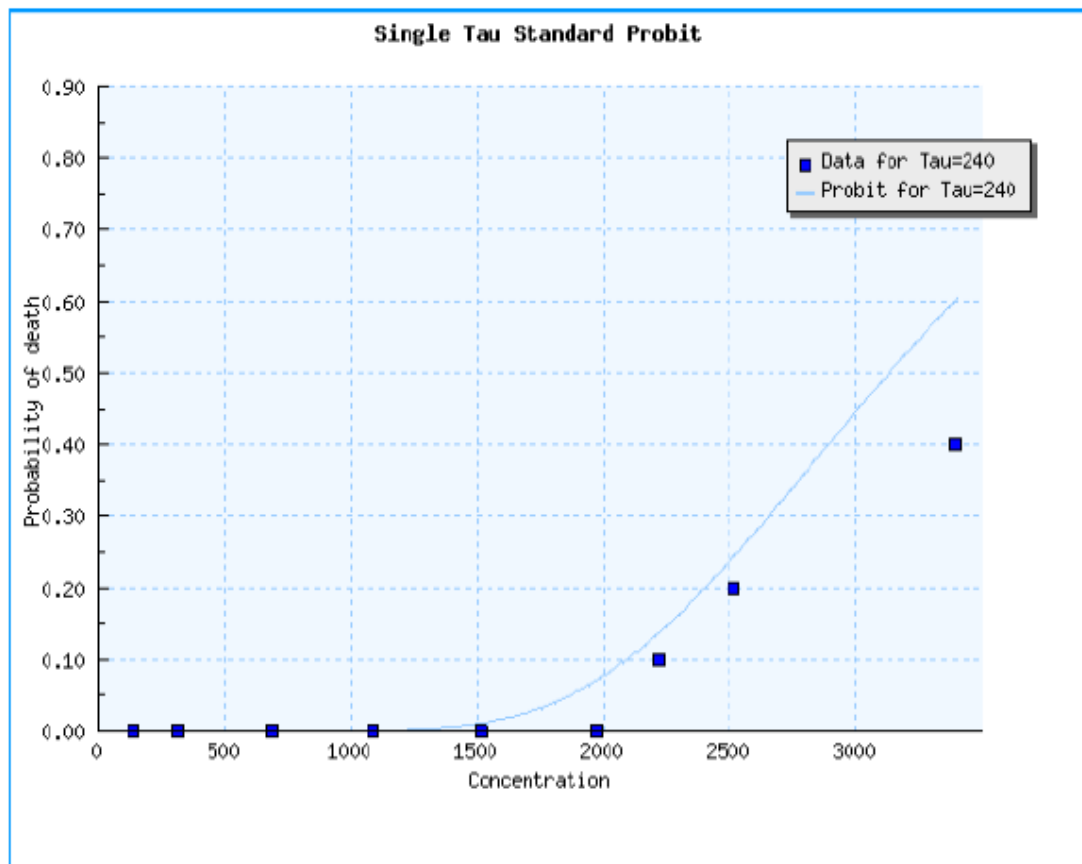
Reference concentrations LC5% and their 95% confidence intervals

Time	estimate	95% Confidence Interval
240	1865.44	[734,2120]

Reference concentrations LC50% and their 95% confidence intervals

Time	estimate	95% Confidence Interval
240	3130.76	[2840,7180]

4. Probability of an adverse response of all the simulation



Annexe 4

Résultats obtenus en sortie du logiciel Probit standard (Clayton 1960) :
rat, résultats combinés pour les volumes d'exposition de 200L et 10000 L

Simulations output

Binary regression with the single tau standard probit model

1/ The data

Substance : Hexafluoropropène

Species : Rat

Study reference : Clayton et coll., 1960

Number of groups : 13

Concentration	Time	N_obs	N_incid
3440	240	10	6
3400	240	10	4
3020	240	10	4
2870	240	10	8
2600	240	10	0
2520	240	10	2
2220	240	10	1
1980	240	10	0
1520	240	10	0
1090	240	10	0
690	240	10	0
320	240	10	0
140	240	10	0

2/ Model parameter estimates and their confidence intervals

Model parameter estimates

	Estimate*	95% Confidence Interval
mu	8.083	[8,8.52]
sigma	0,291	[0.218,0.936]

* The estimate is obtained from maximum posterior vector.

Effective toxic dose is approximately :

$$3.436 \ln(C) - 27.777$$

3/ Reference concentrations and their 95% confidence intervals

Reference concentrations LC1% and their 95% confidence intervals

Time	estimate	95% Confidence Interval
240	1642.38	[518,1900]

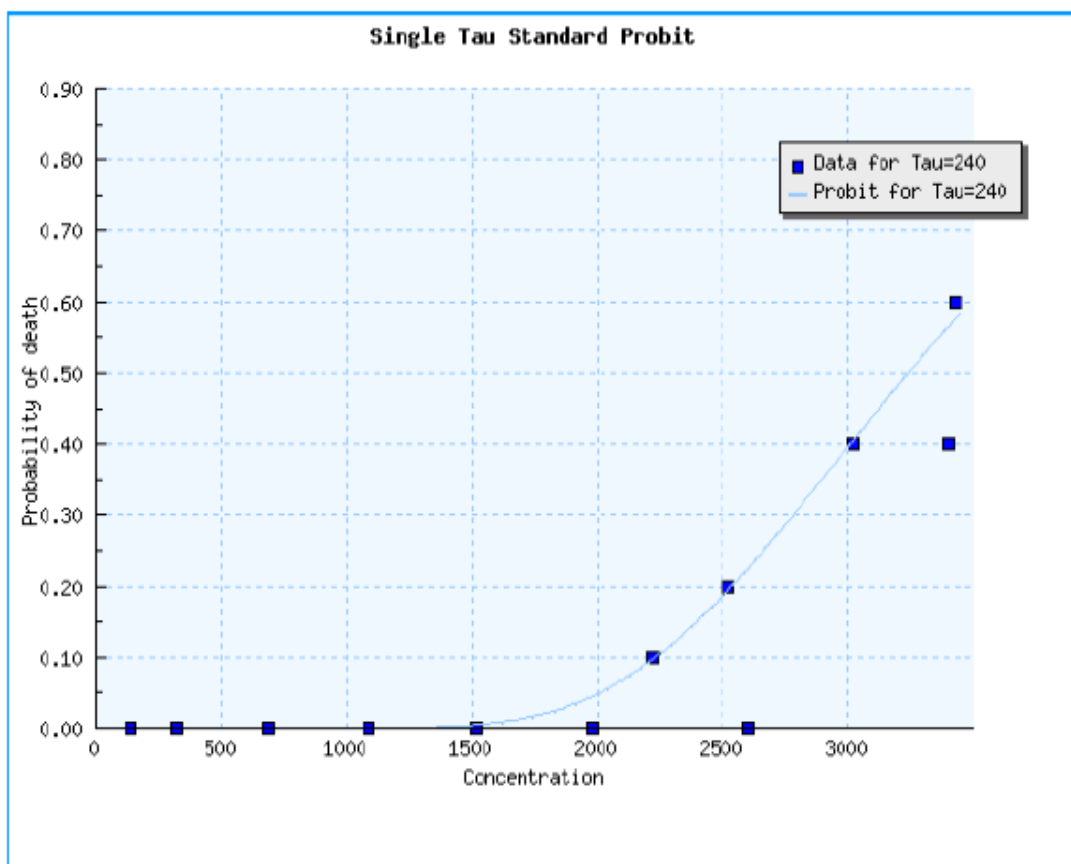
Reference concentrations LC5% and their 95% confidence intervals

Time	estimate	95% Confidence Interval
240	2005.31	[965,2220]

Reference concentrations LC50% and their 95% confidence intervals

Time	estimate	95% Confidence Interval
240	3238.97	[2990,5010]

4. Probability of an adverse response of all the simulation



Annexe 5

Résultats obtenus en sortie du logiciel Probit standard (Clayton 1960) :
souris, résultats combinés pour les volumes d'exposition de 200L et 10000 L

Simulations output

Binary regression with the single tau standard probit model

1/ The data

Substance : Hexafluoropropène

Species : Souris

Study reference : Clayton et coll., 1960

Number of groups : 7

Concentration	Time	N_obs	N_incid
3020	240	10	8
2600	240	10	9
2000	240	10	6
1990	240	10	9
1515	240	10	1
1500	240	10	4
1000	240	10	0

2/ Model parameter estimates and their confidence intervals

Model parameter estimates

	Estimate*	95% Confidence Interval
mu	7.497	[7.28, 7.64]
sigma	0.362	[0.275, 1.21]

* The estimate is obtained from maximum posterior vector.

Effective toxic dose is approximately :

$$2.762 \ln(C) - 20.71$$

3/ Reference concentrations and their 95% confidence intervals

Reference concentrations LC1% and their 95% confidence intervals

Time	estimate	95% Confidence Interval
240	775.104	[105,988]

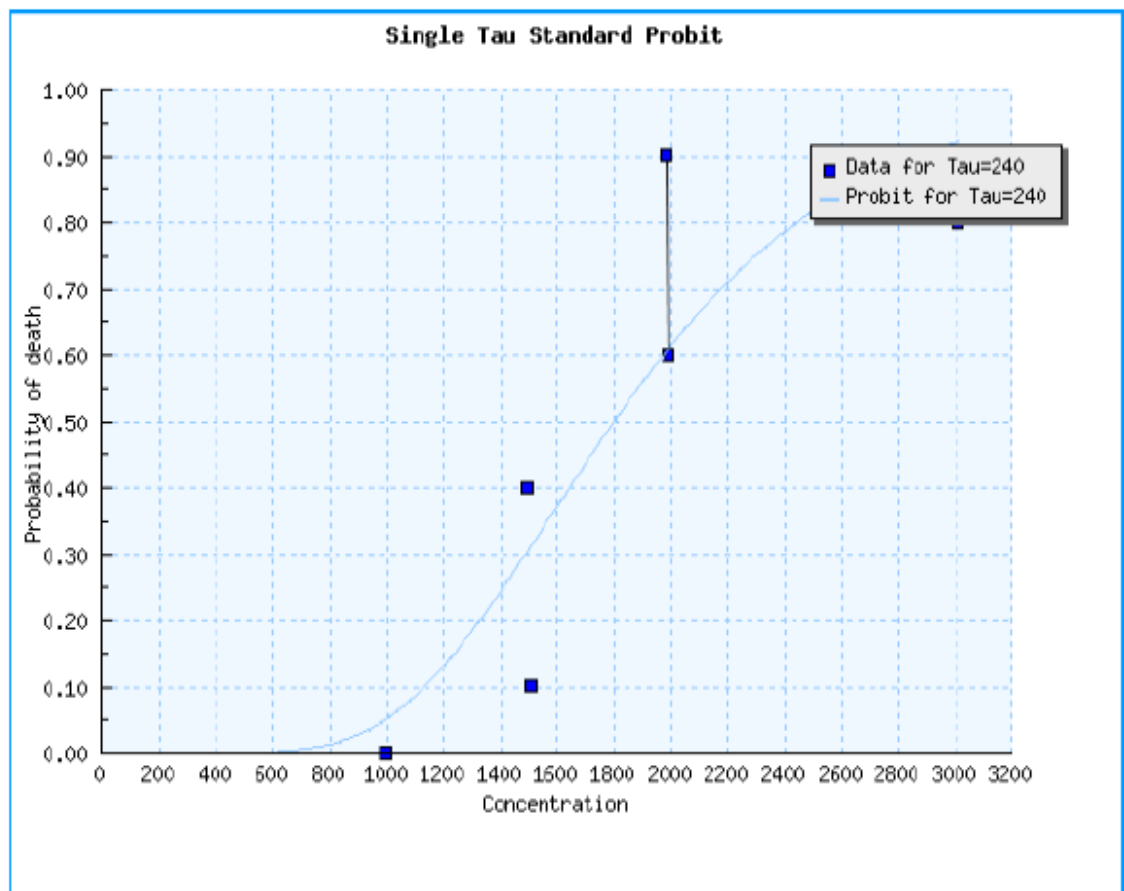
Reference concentrations LC5% and their 95% confidence intervals

Time	estimate	95% Confidence Interval
240	993.253	[236,1200]

Reference concentrations LC50% and their 95% confidence intervals

Time	estimate	95% Confidence Interval
240	1801.76	[1460,2090]

4. Probability of an adverse response of all the simulation



Annexe 6

Résultats obtenus en sortie du logiciel Probit standard (Clayton 1960) :
lapin, résultats combinés pour les volumes d'exposition de 200L et 10000 L

Simulations output

Binary regression with the single tau standard probit model

1/ The data

Substance : Hexafluoropropène

Species : Lapin

Study reference : Clayton et coll., 1960

Number of groups : 6

Concentration	Time	N_obs	N_incident
3440	240	6	5
3020	240	6	3
2600	240	6	4
2000	240	2	1
1500	240	2	0
1000	240	2	0

2/ Model parameter estimates and their confidence intervals

Model parameter estimates

	Estimate*	95% Confidence Interval
mu	7.779	[6.02,8.84]
sigma	0.638	[0.581,4.34]

* The estimate is obtained from maximum posterior vector.

Effective toxic dose is approximately :

$$1.567 \ln(C) - 12.193$$

3/ Reference concentrations and their 95% confidence intervals

Reference concentrations LC1% and their 95% confidence intervals

Time	estimate	95% Confidence Interval
240	540.921	[0.039,658]

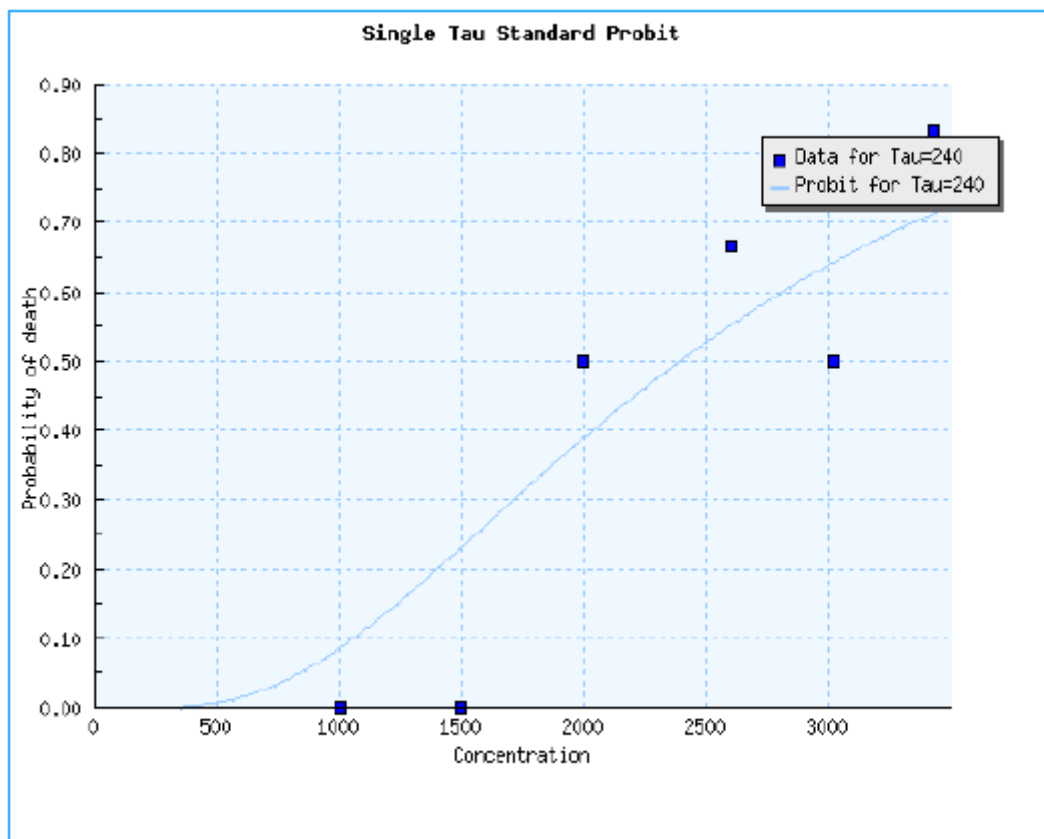
Reference concentrations LC5% and their 95% confidence intervals

Time	estimate	95% Confidence Interval
240	837.257	[0.661,1000]

Reference concentrations LC50% and their 95% confidence intervals

Time	estimate	95% Confidence Interval
240	2390.43	[414,6880]

4. Probability of an adverse response of all the simulation



Annexe 7

Résultats obtenus en sortie du logiciel Probit standard (Clayton 1960) :
cobaye, résultats combinés pour les volumes d'exposition de 200L et 10000 L

Simulations output

Binary regression with the single tau standard probit model

1/ The data

Substance : Hexafluoropropène

Species : Cobaye

Study reference : Clayton et coll., 1960

Number of groups : 6

Concentration	Time	N_obs	N_incid
3440	240	10	8
3020	240	10	7
2600	240	10	4
2000	240	4	2
1500	240	4	2
1000	240	4	0

2/ Model parameter estimates and their confidence intervals

Model parameter estimates

	Estimate*	95% Confidence Interval
mu	7.706	[6.36,8.35]
sigma	0.827	[0.674,4.22]

* The estimate is obtained from maximum posterior vector.

Effective toxic dose is approximately :

$$1.209 \ln(C) - 9.318$$

3/ Reference concentrations and their 95% confidence intervals

Reference concentrations LC1% and their 95% confidence intervals

Time	estimate	95% Confidence Interval
240	323.852	[0.063,483]

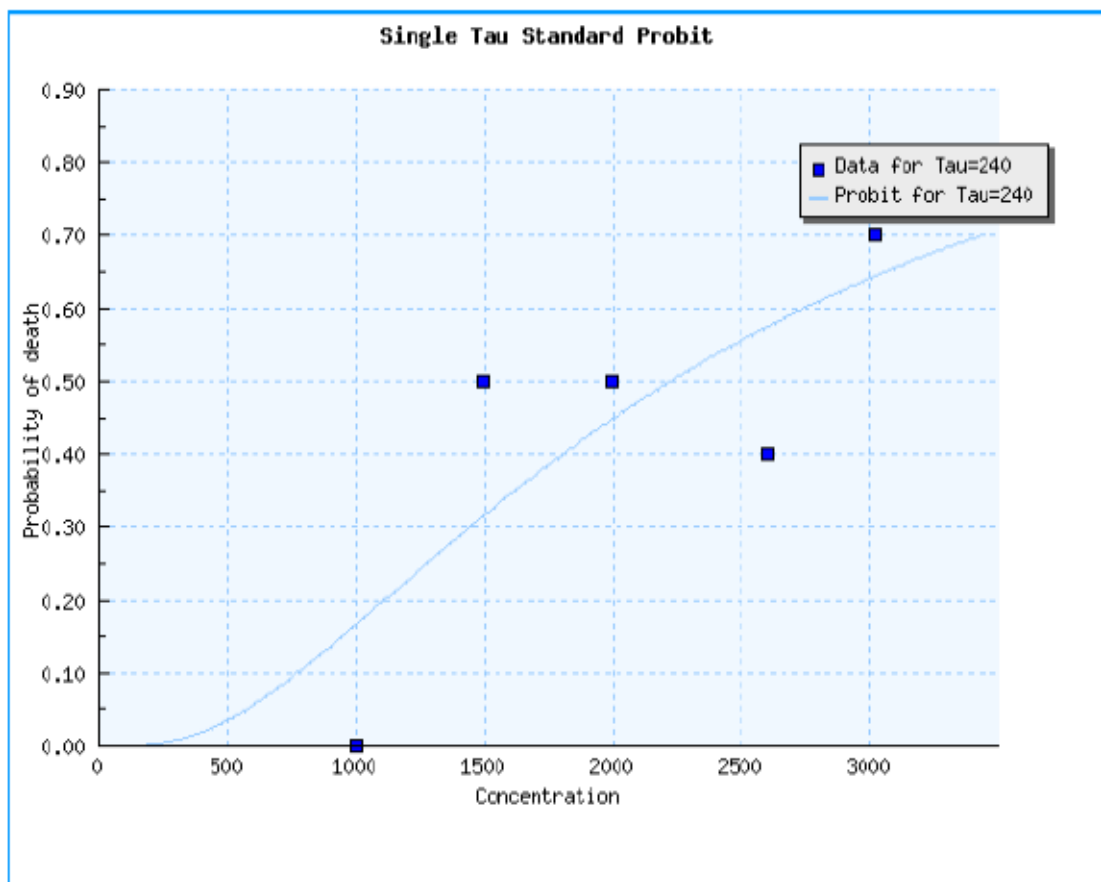
Reference concentrations LC5% and their 95% confidence intervals

Time	estimate	95% Confidence Interval
240	570.506	[1.03,761]

Reference concentrations LC50% and their 95% confidence intervals

Time	estimate	95% Confidence Interval
240	2222.35	[577,4240]

4. Probability of an adverse response of all the simulation



Annexe 8
Critères pour la cotation de Klimisch (1997)

Cotation	Catégorie de validité
1	Valide sans restriction
- 1a	- Étude 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	- Étude standardisée sans documentation détaillée
- 2b	- Étude 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	- Étude 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 le langage international
- 4e	- Documentation insuffisante pour l'évaluation