



Seuils de Toxicité Aiguë
Trifluorure de Bore (BF₃)

Rapport Final

Ministère de l'Écologie et du Développement durable

Ministère de la Santé, de la Famille et des
Personnes Handicapées

Sylvie TISSOT - Annick PICHARD

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

Mai 2004

Seuils de Toxicité Aiguë

Trifluorure de Bore (BF₃)

Rapport Final

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

MAI 2004

PERSONNES AYANT PARTICIPE A L'ETUDE

Sylvie TISSOT - Annick PICHARD - Chantal GILLET

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

RESUME

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

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

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

Ceci est l'objet du présent rapport élaboré par un groupe de consensus. **L'analyse critique des données disponibles dans la littérature n'a pas permis la fixation de seuils des effets létaux et irréversibles** en raison d'une insuffisance quantitative et qualitative de ces données expérimentales et des données disponibles chez l'homme.

TABLE DES MATIERES

1. INTRODUCTION	4
2. VALEURS OFFICIELLES EXISTANTES	5
3. DONNÉES DE TOXICITÉ CHEZ L'HOMME	7
3.1 Données épidémiocliniques	7
3.2 Données expérimentales chez des volontaires sains	7
4. DONNÉES DE TOXICITE CHEZ L'ANIMAL	8
4.1 Etude des effets létaux	8
4.1.1 Chez les Rongeurs : Rat, Souris et Cobayes	8
4.1.2 Chez le Lapin	10
4.1.3 Chez le Chien	10
4.1.4 Chez les Primates non humains	10
4.2 Etude des effets non létaux	10
4.2.1 Chez les Rongeurs : Rat et Souris	10
4.2.2 Chez le Lapin	11
4.2.3 Chez le chien	11
4.2.4 Chez les Primates non humains	11
5. ANALYSE DES DONNÉES DE TOXICITÉ	12
5.1 Analyse des données de mortalité	12
5.1.1 Etudes qualitatives	12
5.1.2 Analyse quantitative	12
5.2 Analyse des effets non létaux	13
6. REVUE DES RESULTATS	14
6.1 Extrapolation des données expérimentales de l'animal à l'homme	14
6.2 Seuils d'effets létaux chez l'homme	14
6.3 Seuils des effets irréversibles	15
7. CONCLUSION	15
8. REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES	16
9. ANNEXES	17

1. INTRODUCTION

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

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

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

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

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

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

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

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

Les seuils sont élaborés par un groupe de consensus en suivant la "Méthodologie de fixation des seuils des effets létaux et des effets irréversibles" lors d'émission accidentelle d'une substance chimique dans l'atmosphère qui a été adoptée le 03 Mai 2001 et consultable sur le site Internet de l'INERIS (www.ineris.fr).

Ce présent rapport a été élaboré à l'issue de plusieurs réunions du groupe de consensus regroupant les personnes suivantes :

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

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

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

- 1 mg/m³ = 0,36 ppm
- 1 ppm = 2,77 mg/m³

¹ Dans le cadre de la toxicité des substances impliquées dans des accidents chimiques, seuls sont pris en considération les effets se produisant chez la plupart des individus. La notion de “ la plupart des individus ” exclut les sujets “ hypersensibles ”, (par exemple : les insuffisants respiratoires etc.).

2. VALEURS OFFICIELLES EXISTANTES

En France, l'émission accidentelle de trifluorure de bore a déjà fait l'objet d'un examen (Document « *Fiches techniques/Courbes de toxicité aiguë par inhalation* » diffusé par le Ministère de l'Aménagement du Territoire et de l'Environnement en 1998). Des seuils d'effets létaux et irréversibles font actuellement référence. Ils sont répertoriés dans le tableau ci-après :

Temps (min)	10	20	30	60	120
Effets létaux S.E.L. (ppm)	Extrapolation SEI de la CL ₅₀				
	2 017	1 469	1 199	848	600
Effets irréversibles S.E.S. (ppm)	Extrapolation SEI de l'IDLH				
	173	123	100	71	50
Odeur	Valeur tirée de SITTIG (1979)				
	1,5 ppm				

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

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

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

Pour le trifluorure de bore, les valeurs d'E.R.P.G (1999) sont :

- **E.R.P.G-1** : 2 mg/m³ (0,72 ppm)
- **E.R.P.G-2** : 30 mg/m³ (11 ppm)
- **E.R.P.G-3** : 100 mg/m³ (36 ppm)

De plus, le comité **A.E.G.Ls** (Acute Exposure Guideline Levels) a publié au Federal Register du 18 juillet 2001 les valeurs AEGLs du trifluorure de bore. Ces valeurs suivantes ont le statut de "proposed" AEGLs. Les définitions de ces valeurs A.E.G.Ls (en anglais) sont:

- **A.E.G.L-1** : airborne concentration of a substance at or above which it is predicted that the general population, including "susceptible" but excluding "hypersusceptible" individuals, could experience notable discomfort. Airborne concentrations below A.E.G.L-1 represent exposure levels that could produce mild odor, taste, or other sensory irritation.
- **A.E.G.L-2** : airborne concentration of a substance at or above which it is predicted that the general population, including "susceptible" but excluding "hypersusceptible" individuals, could experience irreversible or other serious, long-lasting effects or impaired ability to escape. Airborne concentrations below A.E.G.L-2 but at or above A.E.G.L-1 represent exposure levels that may cause notable discomfort.
- **A.E.G.L-3** : airborne concentration of a substance at or above which it is predicted that the general population, including "susceptible" but excluding "hypersusceptible" individuals, could experience life-threatening effects or death. Airborne concentrations below A.E.G.L-3 but at or above A.E.G.L-2 represent exposure levels that may cause irreversible or other serious, long-lasting effects or impaired ability to escape.

Les valeurs A.E.G.Ls du trifluorure de bore sont donc les suivantes :

Durée (min)	10	30	60
A.E.G.L-1 (mg/m ³)	0,6	0,6	0,6
A.E.G.L-2 (mg/m ³)	21	21	16
A.E.G.L-3 (mg/m ³)	49	49	39

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 le trifluorure de bore, cette valeur est de 100 ppm. (valeur révisée : 25 ppm - 1994).

3. DONNEES DE TOXICITE CHEZ L'HOMME

Le tri fluorure de bore est un gaz incolore, non inflammable, à forte odeur acre. Ce gaz présente des propriétés anti-oxydantes et en présence d'humidité, forme de denses fumées blanches. (AGCIH, 1991). Il est utilisé comme catalyseur dans la fabrication de polymères contenant du bore. Il s'agit également d'un anti-oxydant et d'un stabilisant pour les composés magnésiques.

3.1 DONNEES EPIDEMIOCLINIQUES

Le tri fluorure de bore est un gaz ayant des propriétés irritantes voire corrosives sévères pour les muqueuses oculaires et des voies aériennes respiratoires. Suite à une exposition par inhalation, les signes cliniques décrits sont un larmoiement, de la rhinorrhée et de la toux. (Lowe J. et Sullivan, 1992 ; US EPA, 1987).

◆ Stewart (1998)

Cet auteur rapporte le cas d'une intoxication d'une famille (deux adultes dont une femme enceinte et un enfant) au trifluorure de bore. Après une oxygénothérapie, le père et l'enfant n'ont plus présenté de symptômes 48 heures après l'intoxication. La femme enceinte a présenté un coma de 36 heures et a récupéré beaucoup plus lentement. Les dosages urinaires n'ont pas montré de teneurs élevées en fluorures. Toutefois, aucune information sur la durée et la concentration d'exposition n'est disponible.

3.2 DONNEES EXPERIMENTALES CHEZ DES VOLONTAIRES SAINS

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

4. DONNEES DE TOXICITE CHEZ L'ANIMAL

4.1 ETUDE DES EFFETS LETAUX

Le détail des conditions expérimentales est donné en Annexe (cf. §9., Tableau 1).

4.1.1 Chez les Rongeurs : Rat, Souris et Cobayes

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

Les principaux résultats recueillis sont reportés ci-après :

◆ Dupont de Nemours (1948)

Différents schémas expérimentaux ont été réalisés chez des rats et des cobayes afin d'évaluer la toxicité du trifluorure de bore par inhalation.

Dans un premier temps, deux rats et deux cobayes ont été exposés pendant 60 minutes à la concentration de 1 000 ppm. Aucune mortalité n'est observée chez les rats alors que les deux cobayes succombent à l'exposition. Les poumons des cobayes présentent de l'emphysème et une altération de l'épithélium bronchique. Chez les rats, 24 heures après l'exposition, seule une congestion pulmonaire est enregistrée.

Dans un deuxième temps, deux rats et deux cobayes ont été exposés pendant 180 minutes à la concentration de 260 ppm. Les cobayes montrent des signes de détresse respiratoire marqués et l'un des deux animaux succombe d'un œdème aigu du poumon pendant l'exposition. A l'autopsie, le deuxième cobaye présente des lésions pleurales, ainsi que des zones d'emphysème et d'atélectasie pulmonaires. Aucun signe clinique, ni aucune lésion histologique ne sont observés chez les rats.

Une troisième expérience est basée sur l'exposition de six rats pendant 240 minutes à la concentration de 1 400 ppm. Une mortalité de 33 % (2/6 rats) est observée. Chez les animaux morts, sont observés de la cyanose, une inflammation aiguë du larynx et de la trachée ainsi qu'un œdème et une congestion pulmonaires modérés. Chez les rats survivants, des figures de résorption cellulaire alvéolaires sont enregistrées.

Enfin, deux groupes de 4 cobayes ont été exposés à 1 000 ppm de trifluorure de bore pendant 15 minutes. Tous les animaux des deux groupes succombent à l'exposition.

Les différents types d'exposition réalisés montrent une plus grande sensibilité au trifluorure de bore des cobayes par rapport aux rats.

◆ Stokinger (1953)

Des rats, des souris et des cobayes (10/lots) ont été exposés aux concentrations de 750 ppm pendant 330 minutes et 135 ppm pendant 654 minutes. Des cobayes ont également été exposés pendant 84 minutes à la concentration de 350 ppm. Les résultats de mortalité sont exprimés dans le tableau ci-après :

Concentration (ppm)	RAT		SOURIS		COBAYE		
	750	135	750	135	750	350	135
Durée (minutes)	330	654	330	654	330	84	654
Mortalité	1/10	0/10	1/10	0/10	10/10	7/10	1/10

Chez les animaux survivants, aucun signe d'altération de l'état général n'est enregistré pendant la période d'observation de 14 jours après l'exposition.

◆ Kasparov (1972)

Cet auteur a déterminé les concentrations létales 50 % du trifluorure de bore chez 50 rats albinos, 70 souris albinos et 42 cobayes pour une exposition de 2 ou 4 heures. Les données individuelles de mortalité ne sont pas disponibles. Il est reporté les valeurs suivantes :

- Rat 4 heures $CL_{50} = 425 \text{ ppm (1 180 mg/m}^3\text{)}$
- Souris 2 heures $CL_{50} = 1 246 \text{ ppm (3 460 mg/m}^3\text{)}$
- Cobaye 4 heures $CL_{50} = 39 \text{ ppm (109 mg/m}^3\text{)}$

A l'autopsie, les animaux présentent une cyanose des muqueuses et des hémorragies de plusieurs organes. L'examen pulmonaire révèle de l'œdème, une destruction des *septa* alvéolaires et une dilation vasculaire. Une hyperémie et un œdème des reins, de la rate et de l'encéphale sont également enregistrés. Enfin, une irritation marquée des muqueuses oculaires est notée.

◆ Vernot et al., (1977)

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

Des rats mâles et femelles (5/lots) ont été exposés à diverses concentrations en trifluorure de bore. Les valeurs de CL_{50} du trifluorure de bore pour une durée d'exposition de 60 minutes sont les suivantes :

- Rat mâle $CL_{50} = 387 \text{ ppm (1 100 mg/m}^3\text{)}$
- Rat femelle $CL_{50} = 371 \text{ ppm (1 000 mg/m}^3\text{)}$

Néanmoins, il ne fait que relater des valeurs de CL_{50} . Il n'y a aucune description technique des études, ni de retranscription des valeurs ayant permis le calcul de CL_{50} . Cet article est issu d'un rapport technique rassemblant les données que nous n'avons pas pu nous procurer (Mc Ewan, J.D. and Vernot E.H., 1976).

◆ **Rush et al., (1986)**

Des rats Fischer mâles et femelles (5/lot/sexe) ont été exposés pendant 4 heures à des aérosols de trifluorure de bore aux concentrations de 1 010, 1 220, 1 320 et 1 540 mg/m³. Les données individuelles de mortalité sont présentées en Annexe (§9.).

Pour une exposition de 4 heures, il a été déterminé une CL₅₀ de 432 ppm ou 1 200 mg/m³ et une CL₀₁ de 265 ppm ou 735,7 mg/m³.

Au terme des 14 jours d'observation, l'autopsie des animaux a révélé une congestion pulmonaire et une décoloration du thymus, du foie et des reins. Une légère augmentation du poids du foie et des poumons est notée chez les rats femelles exposés.

4.1.2 Chez le Lapin

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

4.1.3 Chez le Chien

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

4.1.4 Chez les Primates non humains

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

4.2 ETUDE DES EFFETS NON LETAUX

4.2.1 Chez les Rongeurs : Rat et Souris

◆ **Dupont de Nemours (1948)**

Des séries d'expériences ont été menées chez des rats exposés au trifluorure de bore pour des études de létalité (cf. §4.1). Quelques expositions ont été non létales. Dans la première, deux rats ont été exposés pendant une heure à environ 1 000 ppm de trifluorure de bore. 24 heures après l'intoxication, ces animaux ont été autopsiés et une congestion pulmonaire a été enregistrée.

Dans une seconde expérience, deux rats ont été exposés pendant 3 heures à la concentration de 260 ppm. Aucun signe clinique n'a été observé chez ces animaux. A l'autopsie, aucune altération macroscopique n'a été enregistrée.

Enfin, six rats ont été exposés pendant 4 heures à 1 400 ppm de trifluorure de bore. Chez les 4 rats survivants, à l'autopsie quatre jours après l'exposition, des figures de résorption cellulaire alvéolaires sont enregistrées.

◆ **Torkelson (1961)**

Des expositions répétées ont été réalisées chez des rats femelles exposées à 12,8 ppm de trifluorure de bore, 7 heures par jour, 5 jours par semaine, pour un nombre total d'expositions de 60. Au terme des expositions, aucune altération de l'état général n'a été observée. Seule une irritation pulmonaire a été enregistrée lors de l'examen histologique.

Une autre série d'expositions a été effectuée chez 5 femelles à la concentration de 7,7 ppm, 7 heures par jour, 5 jours par semaine et ceci 33 fois en 51 jours. Seule une augmentation de la teneur en fluor des dents et des os a été observée (sans fluorose nette).

Une série de 127-128 expositions à la concentration de 3,3 ppm n'a pas permis de mettre en évidence une fluorose dentaire suite à une exposition au trifluorure de bore.

4.2.2 Chez le Lapin

◆ **Torkelson (1961)**

Des lapins mâles et femelles ont été exposés à 3 ppm de trifluorure de bore, 7 heures par jour, 5 jours par semaine, pour un nombre total d'expositions de 127 à 128. Chez ces animaux, aucune altération de l'état général n'a été enregistrée. A l'autopsie, les animaux n'ont pas présenté d'altérations macroscopiques, ni de variations du poids du cœur, des poumons, du foie, des reins, de la rate et des testicules. L'examen histologique n'a révélé aucune modification de ces organes au niveau ultrastructural.

4.2.3 Chez le chien

◆ **Dupont de Nemours (1948)**

Lors des études de létalité chez les rongeurs, une exposition au trifluorure de bore a également été réalisée chez deux chiens. Les concentrations d'exposition ont été comprises entre 500 et 1 000 ppm. La durée d'exposition a été de 30 minutes pour un chien et de 120 minutes pour le second.

Pendant l'exposition, les animaux ont présenté de la rhinorrhée, de la dyspnée et des expectorations muqueuses. La récupération des fonctions respiratoires a été plus ou moins rapide dans les jours suivants en fonction de la durée d'exposition.

A l'autopsie, 4 jours après l'intoxication, une inflammation aiguë de l'épiglotte et du larynx avec figures de nécrose est observée ainsi qu'une congestion des muqueuses trachéale et bronchiques.

4.2.4 Chez les Primates non humains

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

5. ANALYSE DES DONNEES DE TOXICITE

5.1 ANALYSE DES DONNEES DE MORTALITE

5.1.1 Etudes qualitatives

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

- ◆ **Rush (1986)**
- ◆ **Stokinger (1953)**
- ◆ **Dupont de Nemours (1948)**

Les résultats de ces études sont présentés dans les tableaux en annexe (§9. Tableau 1).

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

L'utilisation du logiciel de statistiques (MCSim[®]) a permis d'obtenir les paramètres des équations probit. Le calcul des CL₅₀ et CL₀₁ en fonction du temps d'exposition, s'est basé sur l'estimation des paramètres de régression ainsi obtenus. Les intervalles de confiance sont déterminés sous l'hypothèse d'une fonction de vraisemblance binomiale [FINNEY (1971)] et les tableaux 2, 3, et 4 en Annexe (§ 9.) donnent les valeurs obtenues.

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

Pour chaque espèce animale, l'équation probit établie et cette valeur n sont les suivantes :

- **Souris** $Y = 3,33\ln(\text{concentration}) + 1,21\ln(\text{temps}) - 30,4$ $n = 3,33/1,21 = 2,75$
- **Rat** $Y = 0,47\ln(\text{concentration}) + 0,00063\ln(\text{temps}) - 3,26$ $n = 0,47/0,00063 = 746$
- **Cobaye** $Y = 0,735\ln(\text{concentration}) + 0,0002\ln(\text{temps}) - 4,59$ $n = 0,735/0,0002 = 3657$

Y est une fonction de l'équation probit.

La concentration est exprimée en ppm et le temps en minutes.

Dans le Green Book (TNO, 1992), le trifluorure de bore ne fait pas partie de la liste des substances étudiées. Il n'existe donc pas d'autres équations probit.

5.2 ANALYSE DES EFFETS NON LETAUX

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

Espèce	Concentration (ppm)	Temps (min)	Effets	Référence
Chien	500 -1 000	30	Absence de séquelles	Dupont (1948)
		120	Œdème laryngé, emphysème pulmonaire, exsudat bronchique	
Rat	1 000	60	Congestion pulmonaire	Dupont (1948)
	260	180	Absence de modifications pathologiques	

6. REVUE DES RESULTATS

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

Les études de létalité chez l'animal sont disponibles chez les rongeurs avec une sensibilité nettement plus importante chez le cobaye.

Enfin, les données disponibles chez l'homme et l'animal permettent de constater que les mécanismes d'action toxique de cette substance sont identiques et que les cinétiques de pénétration par voie pulmonaire ne diffèrent pas significativement. Ceci permet donc d'extrapoler aisément les données animales à l'homme.

De plus, il est intéressant de souligner que le trifluorure de bore est un essentiellement un irritant des voies aériennes.

6.2 SEUILS D'EFFETS LETAUX CHEZ L'HOMME

Les tableaux N°2, 3 et 4 donnent pour chaque espèce (rat, souris, cobaye) la CL₅₀ et la CL₀₁ et leurs intervalles de confiance pour des durées d'exposition pour 1, 10, 20, 30 et 60 minutes. L'analyse des résultats montre que le cobaye est l'espèce animale la plus sensible. Les valeurs de CL₀₁ obtenues en fonction du temps pour ces trois espèces animales sont les suivantes :

CL ₀₁ (ppm)			
Temps (minutes)	Rat	Souris	Cobaye
1	100	22 100	30,5
10	48	5 340	27,2
20	39	3 470	26,2
30	33	2 660	25,8
60	25	1 740	24,8

L'examen de ces résultats pour ces espèces montre une variabilité de sensibilité entre les espèces ne correspondant pas aux données disponibles dans la littérature. En effet, d'après les études réalisées, il ne semble pas exister de sensibilité différente entre les rats et les souris et le cobaye apparaît être 5 à 10 fois plus sensible que le rat. De plus, l'examen des résultats de l'analyse probit montre que les valeurs obtenues sont comprises dans des intervalles de confiance très grands (extrapolation de durées longues d'expositions, soit environ 4 heures, à des temps très courts de moins de 1 heure) ce qui limite l'utilisation de ces données. Afin de diminuer les incertitudes de l'extrapolation, des données expérimentales sur des temps courts d'exposition seraient nécessaires et ne sont actuellement pas disponibles dans la littérature. Ainsi, les experts toxicologues du groupe de consensus n'ont pas pu retenir de seuils pour les effets létaux suite à une exposition au trifluorure de bore.

Une étude de létalité pour des durées courtes d'exposition s'avère donc indispensable pour la fixation des seuils des effets létaux en cas d'émission accidentelle de trifluorure de bore.

6.3 SEUILS DES EFFETS IRREVERSIBLES

Concernant les effets irréversibles, l'analyse des données disponibles dans la littérature par les experts toxicologues du groupe de consensus permet de souligner une insuffisance de ces données.

L'état actuel des connaissances ne permet donc pas de fixer des seuils des effets irréversibles pour le trifluorure de bore. **Des données expérimentales sont nécessaires afin de cibler les effets critiques qui permettront la fixation de seuils d'effets irréversibles.**

7. CONCLUSION

Les seuils d'effets de toxicité en cas d'émission accidentelle de Trifluorure de Bore n'ont pu être déterminés par le groupe de consensus en raison d'une insuffisance quantitative et qualitative de données expérimentales ainsi que des données disponibles chez l'homme.

La fixation de ces seuils nécessitent donc **la réalisation d'études expérimentales adaptées permettant la détermination de seuils de létalité pour des temps d'exposition inférieurs à une heure et la mise en évidence d'effets critiques pour la fixation des seuils des effets irréversibles.**

8. REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

ACGIH (1991) - Boron Trifluoride. ACGIH. Documentation of the threshold limit values and biological exposure indices. 6th Ed.

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

Dupont Company (1948) - Toxicity of borontrifluoride (BF₃). Unpublished haskell Laboratory - Dupont de Nemours & Co. Newark, DE 19714. April 15, 1948. 13-48.

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

Kasparov A.A. and Kirii V.G. (1972) - Toxicity of boron trifluoride. *Farmakol Toksikol*, **35**, 369-372.

Lowe J. and Sullivan J.B. (1992) - Hazardous materials toxicology, clinical principles of environmental health. Baltimore, Maryland, pp. 1053-1062

Rusch G.M., Hoffman G.M., McConnell R.F. and Rinehart w.E. (1986) - Inhalation toxicity studies with boron trifluoride. *Toxicol Appl Pharmacol*, **83**, 69-78.

Stewart M.J. and Waisberg R. (1988) - Poisoning with boron trifluoride. *S Afr Med J*, **12**, 1536-1537.

Stockinger H.E. and Spiegl C.J. (1953) - Part A. Inhalation-toxicity studies of boron halide and certain fluorinated hydrocarbons. Pharmacology and toxicology of uranium compounds. New York, McGraw-Hill Book Co, pp. 2291-2328

Torkelson T.R., Sadek S.E. and Rowe V.K. (1961) - The toxicity of boron trifluoride when inhaled by laboratory animals. *Am Ind Hyg Assoc J*, **22**, 263-270.

Vernot E.H., MacEwen J.D., Haun C.C. and Kinkead E.R. (1977) - Acute toxicity and corrosion data for some organic and inorganic compounds and aqueous solutions. *Toxicol Appl Pharmacol*, **42**, 417-423.

9. ANNEXES

Tableau 1 : principales données expérimentales sur la mortalité induite par le trifluorure de bore.

Études	Espèces	Durée d'exposition (min)	Concentration (ppm)	Nombre de décès	Nombre d'animaux par lot	Valeur
RUSH (1986)	Rat	240	364	3	10	1
			439	2	10	
			475	8	10	
			554	9	10	
CL₅₀ 240 min = 432 ppm						
STOKINGER (1953)	Rat	330	750	1	10	1
		654	135	0	10	
DUPONT de Nemours (1948)	Rat	60	1 000	0	2	2
		180	260	0	2	
		240	1 400	2	6	
STOKINGER (1953)	Souris	330	750	1	10	1
		654	135	0	10	
STOKINGER (1953)	Cobaye	330	750	10	10	1
		84	350	7	10	
		654	135	1	10	
DUPONT de Nemours (1948)	Cobaye	60	1 000	2	2	2
		180	260	1	2	
		15	1 000	8	8	

Tableaux 2,3 et 4 : Seuils des effets létaux déterminés pour le trifluorure de bore.

Tableau 2 : Résultats pour les **Souris**

Temps	CL1% [IC95]	CL50% [IC95]
1	2.21.10 ⁺⁰⁴ [7.25.10 ⁺⁰² ;6.60.10 ⁺⁰⁸]	3.70.10 ⁺⁰⁴ [1.00.10 ⁺⁰³ ;1.59.10 ⁺⁰⁹]
10	5.34.10 ⁺⁰³ [6.89.10 ⁺⁰² ;2.64.10 ⁺⁰⁶]	8.78.10 ⁺⁰³ [9.47.10 ⁺⁰² ;6.63.10 ⁺⁰⁶]
20	3.47.10 ⁺⁰³ [6.64.10 ⁺⁰² ;4.92.10 ⁺⁰⁵]	5.70.10 ⁺⁰³ [9.30.10 ⁺⁰² ;1.30.10 ⁺⁰⁶]
30	2.66.10 ⁺⁰³ [6.49.10 ⁺⁰² ;1.89.10 ⁺⁰⁵]	4.46.10 ⁺⁰³ [9.20.10 ⁺⁰² ;4.99.10 ⁺⁰⁵]
60	1.74.10 ⁺⁰³ [5.99.10 ⁺⁰² ;3.65.10 ⁺⁰⁴]	2.89.10 ⁺⁰³ [8.97.10 ⁺⁰² ;9.85.10 ⁺⁰⁴]

Unités: temps en minutes, CL en ppm

Equation probit : $P = \Phi (3.33 \times \ln(\text{concentration}) + 1.21 \times \ln(\text{temps}) - 30.4)$

Tableau 3 : Résultats pour les **Rats**

Temps	CL1% [IC95]	CL50% [IC95]
1	1.00.10 ⁺⁰² [3.81.10 ⁻⁰⁴ ;2.18.10 ⁺⁰⁴]	8.29.10 ⁺⁰³ [8.52.10 ⁺⁰² ;4.25.10 ⁺⁰⁸]
10	4.79.10 ⁺⁰¹ [1.60.10 ⁻⁰⁵ ;1.18.10 ⁺⁰³]	3.49.10 ⁺⁰³ [7.69.10 ⁺⁰² ;7.64.10 ⁺⁰⁶]
20	3.86.10 ⁺⁰¹ [4.38.10 ⁻⁰⁶ ;5.63.10 ⁺⁰²]	2.67.10 ⁺⁰³ [7.44.10 ⁺⁰² ;2.25.10 ⁺⁰⁶]
30	3.28.10 ⁺⁰¹ [2.61.10 ⁻⁰⁶ ;3.64.10 ⁺⁰²]	2.30.10 ⁺⁰³ [7.27.10 ⁺⁰² ;1.16.10 ⁺⁰⁶]
60	2.54.10 ⁺⁰¹ [6.84.10 ⁻⁰⁷ ;1.92.10 ⁺⁰²]	1.74.10 ⁺⁰³ [6.92.10 ⁺⁰² ;3.91.10 ⁺⁰⁵]

Unités: temps en minutes, CL en ppm

Equation probit : $P = \Phi (0.47 \times \ln(\text{concentration}) + 0.000628 \times \ln(\text{temps}) - 3.26)$

Tableau 4 : Résultats pour les **Cobayes**

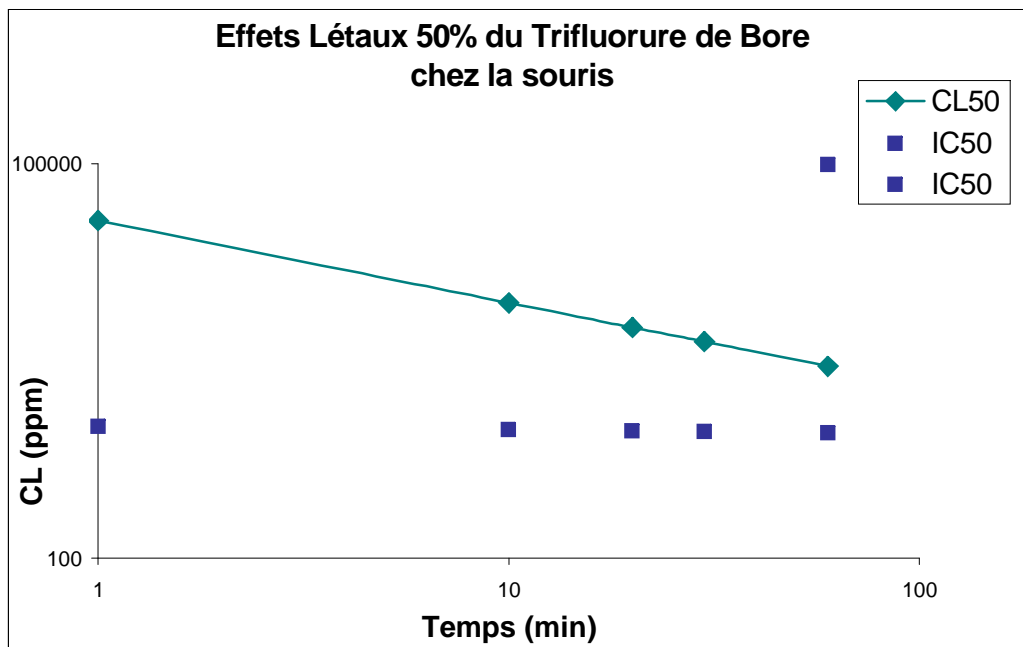
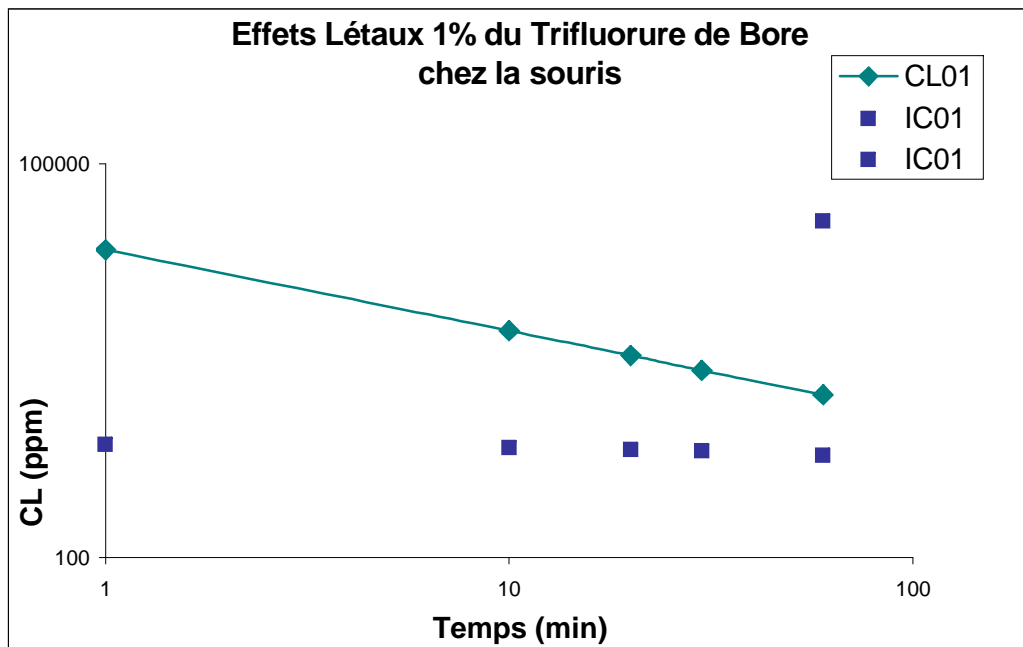
Temps	CL1% [IC95]	CL50% [IC95]
1	3.05.10 ⁺⁰¹ [1.98.10 ⁻⁰² ;1.23.10 ⁺⁰²]	6.10.10 ⁺⁰² [3.01.10 ⁺⁰² ;2.21.10 ⁺⁰³]
10	2.72.10 ⁺⁰¹ [1.43.10 ⁻⁰² ;1.04.10 ⁺⁰²]	5.45.10 ⁺⁰² [2.80.10 ⁺⁰² ;1.39.10 ⁺⁰³]
20	2.62.10 ⁺⁰¹ [1.24.10 ⁻⁰² ;9.96.10 ⁺⁰¹]	5.26.10 ⁺⁰² [2.73.10 ⁺⁰² ;1.25.10 ⁺⁰³]
30	2.58.10 ⁺⁰¹ [1.13.10 ⁻⁰² ;9.76.10 ⁺⁰¹]	5.15.10 ⁺⁰² [2.68.10 ⁺⁰² ;1.20.10 ⁺⁰³]
60	2.48.10 ⁺⁰¹ [1.01.10 ⁻⁰² ;9.41.10 ⁺⁰¹]	4.95.10 ⁺⁰² [2.59.10 ⁺⁰² ;1.08.10 ⁺⁰³]

Unités: temps en minutes, CL en ppm

Equation probit : $P = \Phi (0.735 \times \ln(\text{concentration}) + 0.000201 \times \ln(\text{temps}) - 4.59)$

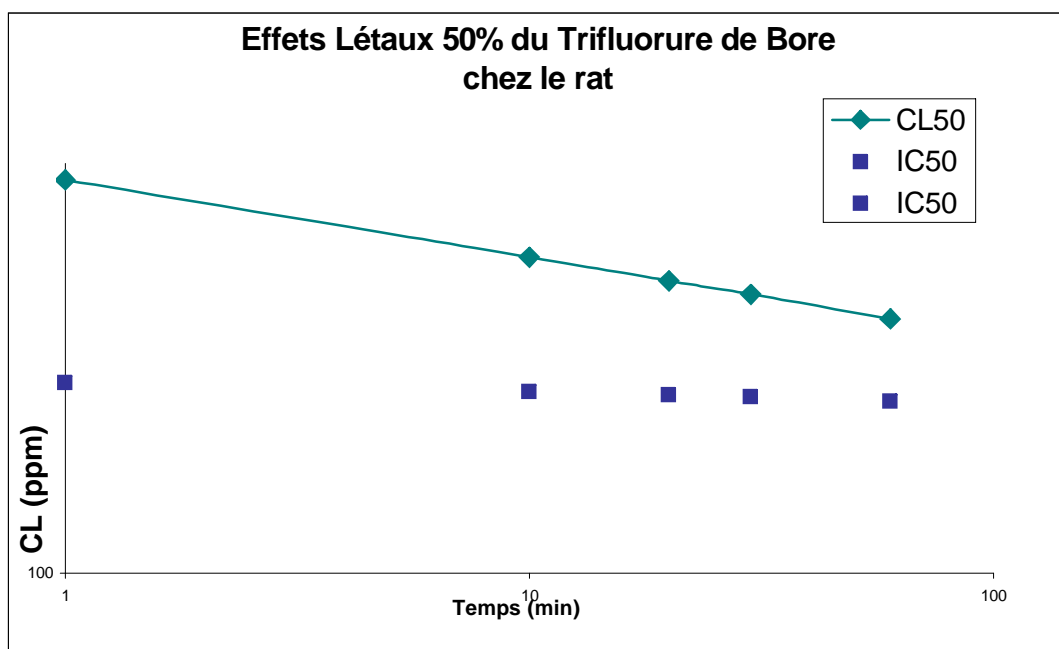
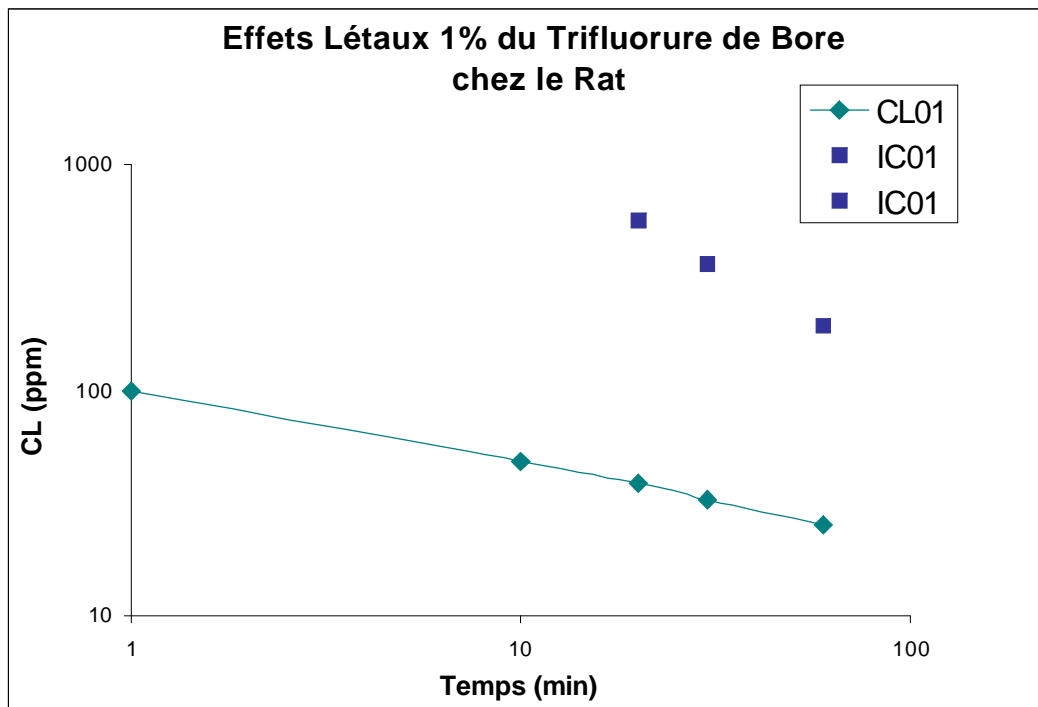
Graphes : Seuils des effets létaux déterminés pour le Trifluorure de Bore

Effets Létaux chez la SOURIS



Graphes : Seuils des effets létaux déterminés pour le Trifluorure de Bore

Effets Létaux chez le RAT



Graphes : Seuils des effets létaux déterminés pour le Trifluorure de Bore

Effets Létaux chez le COBAYE

