



**Seuils de Toxicité Aiguë**  
**Acide Fluorhydrique (HF)**

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*

Août 2003

# Seuils de Toxicité Aiguë

## Acide Fluorhydrique (HF)

Rapport **Final**

Ministère de l'Ecologie et du Développement durable  
Ministère de la Santé, de la Famille et des Personnes  
Handicapées

**AOUT 2003**

### PERSONNES AYANT PARTICIPE A L'ETUDE

Sylvie TISSOT - Annick PICHARD - Chantal GILLET

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

## 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 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'Ecologie 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.), des "seuils des effets irréversibles" (S.E.I.), des "seuils des effets réversibles" et un seuil de perception pour l'acide fluorhydrique.

Ceci est l'objet du présent rapport élaboré par un groupe de consensus qui a défini les seuils suivants :

### ◆ Seuils d'effets létaux

TEMPS (min)	CONCENTRATION	
	mg/m <sup>3</sup>	ppm
1	9 102	11 100
10	921	1 123
20	462	563
30	309	377
60	155	189

### ◆ Seuils d'effets irréversibles

TEMPS (min)	CONCENTRATION	
	mg/m <sup>3</sup>	ppm
1	ND	ND
10	492	600
20	ND	ND
30	164	200
60	82	100

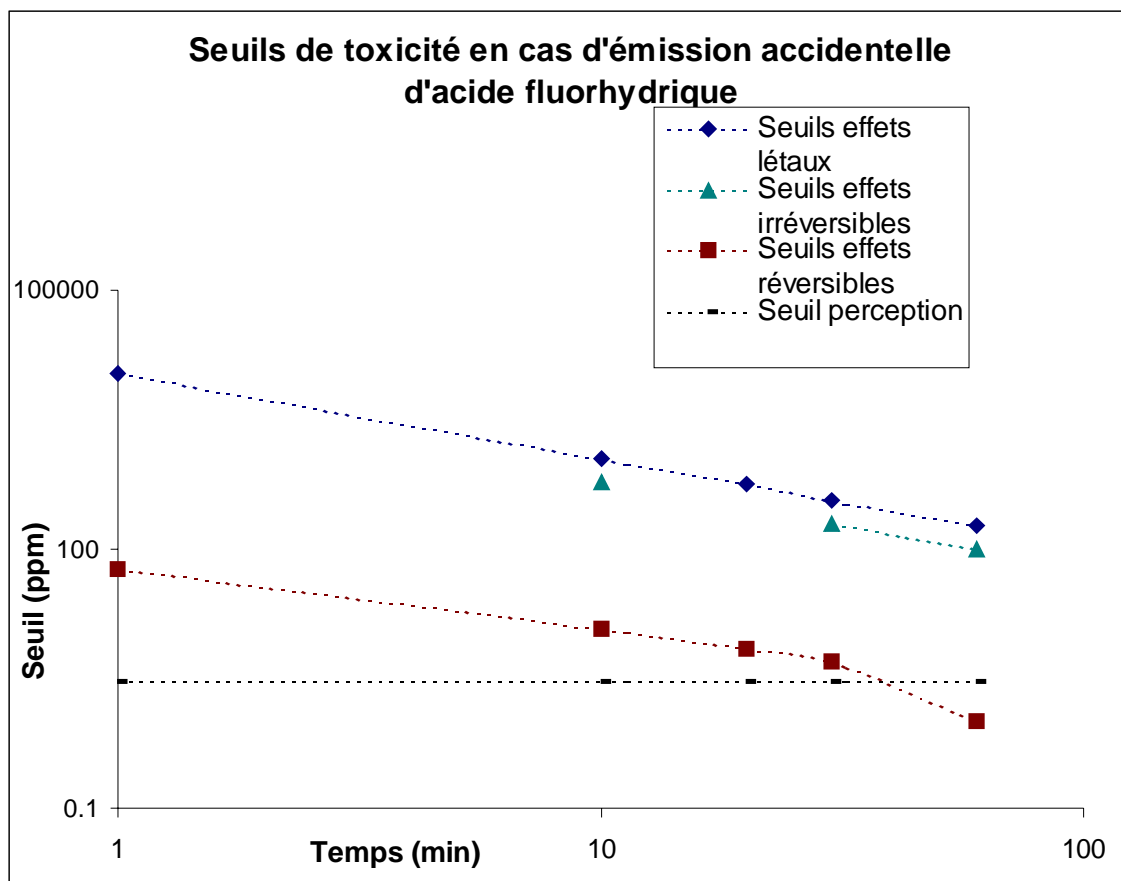
◆ **Seuils d'effets réversibles**

TEMPS (min)	CONCENTRATION	
	mg/m <sup>3</sup>	ppm
1	49	60
10	10	12
20	6	7
30	4	5
60	0,8	1

◆ **Seuil de perception**

Seuil olfactif : 0,04 à 3 ppm

**Graphe récapitulatif des seuils de toxicité aiguë**



## TABLE DES MATIERES

<b>1. INTRODUCTION</b>	<b>5</b>
<b>2. VALEURS OFFICIELLES EXISTANTES</b>	<b>6</b>
<b>3. DONNÉES DE TOXICITÉ CHEZ L'HOMME</b>	<b>8</b>
3.1 Données épidémiocliniques	8
3.2 Données expérimentales chez des volontaires sains	9
<b>4. DONNÉES DE TOXICITE CHEZ L'ANIMAL</b>	<b>11</b>
<b>4.1 Etude des effets létaux</b>	<b>11</b>
4.1.1 Chez les Rongeurs : Rat, Souris et Cobayes	11
4.1.2 Chez le Lapin	15
4.1.3 Chez le Chien	16
4.1.4 Chez les Primates non humains	16
<b>4.2 Etude des effets non létaux</b>	<b>16</b>
4.2.1 Chez les Rongeurs : Rat et Souris	16
4.2.2 Chez le Lapin	19
4.2.3 Chez le chien	19
4.2.4 Chez les Primates non humains	19
<b>5. ANALYSE DES DONNÉES DE TOXICITÉ</b>	<b>20</b>
<b>5.1 Analyse des données de mortalité</b>	<b>20</b>
5.1.1 Etudes qualitatives	20
5.1.2 Analyse quantitative	20
<b>5.2 Analyse des effets non létaux</b>	<b>21</b>
<b>6. REVUE DES RESULTATS</b>	<b>23</b>
6.1 Extrapolation des données expérimentales de l'animal à l'homme	23
6.2 Seuils d'effets létaux chez l'homme	23
6.3 Seuils des effets irréversibles	24
6.4 Seuils des effets réversibles	25
6.5 Seuil de perception	26
<b>7. CONCLUSION</b>	<b>27</b>
<b>8. REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES</b>	<b>28</b>
<b>9. ANNEXES</b>	<b>31</b>

## 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 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 individus<sup>1</sup>, 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.

Le ministère de l'Environnement et du Développement durable et le ministère de la Santé, de la Famille et des Personnes Handicapées ont demandé à l'INERIS de leur proposer des “ **seuils des effets létaux** ” (S.E.L.), des “ **seuils des effets irréversibles** ” (S.E.I.), des “ **seuils des effets réversibles** ” et un “ **seuil de perception** ” pour l'acide fluorhydrique.

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](http://www.ineris.fr)). Les seuils des effets réversibles et le seuil de perception sont définis dans la méthodologie en cours de révision qui sera mise à disposition sur le site Internet de l'INERIS dès que possible.

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

Mmes Dechariaux (DGS) - Pichard (INERIS) - Tissot (INERIS) - Verrheist (MEDD).

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

---

<sup>1</sup> 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.).

Selon les sources, les concentrations en acide fluorhydrique sont exprimées dans ce rapport en ppm ou en  $\text{mg}/\text{m}^3$ , et les facteurs de conversion sont les suivants :

- $1 \text{ mg}/\text{m}^3 = 1,22 \text{ ppm}$
- $1 \text{ ppm} = 0,82 \text{ mg}/\text{m}^3$

## 2. VALEURS OFFICIELLES EXISTANTES

---

En **France**, l'émission accidentelle d'acide fluorhydrique a déjà fait l'objet d'un examen par le groupe de consensus en 1999. Des seuils d'effets létaux et irréversibles font actuellement référence. Ces seuils sont répertoriés dans le rapport INERIS-TEC-LETE-FSc/VB-11FP14-98DR0617 disponible sur le site Internet de l'INERIS et sont les suivants :

Temps (min)	10	15	30	60
Effets létaux (ppm)	1 200	800	400	200
Effets irréversibles (ppm)	600	ND	200	100

ND : non déterminé

L'objet de ce présent rapport est une actualisation de ces seuils au regard de l'évolution de la méthodologie de fixation des seuils de toxicité.

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

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

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

Pour l'acide fluorhydrique, les valeurs d'**E.R.P.G** (2000) sont :

- **E.R.P.G-1** : 2 ppm ( $1,5 \text{ mg}/\text{m}^3$ )
- **E.R.P.G-2** : 20 ppm ( $16,4 \text{ mg}/\text{m}^3$ )
- **E.R.P.G-3** : 50 ppm ( $41 \text{ mg}/\text{m}^3$ )

De plus, le comité **A.E.G.Ls** (Acute Exposure Guideline Levels) a publié au Federal Register de juillet 2002 les valeurs AEGs de l'acide fluorhydrique. Ces valeurs ont le statut de "interim" AEGs. Les définitions de ces valeurs A.E.G.Ls (en anglais) sont:

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

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

<b>Durée (min)</b>	<b>10</b>	<b>30</b>	<b>60</b>
A.E.G.L-1 (mg/m <sup>3</sup> )	1	1	1
A.E.G.L-2 (mg/m <sup>3</sup> )	95	34	24
A.E.G.L-3 (mg/m <sup>3</sup> )	170	62	44

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 l'acide fluorhydrique, cette valeur est de 30 ppm.



### 3. DONNEES DE TOXICITE CHEZ L'HOMME

---

L'acide fluorhydrique est utilisé dans de nombreux domaines de l'industrie tels que la fabrication des fluorures, l'élaboration d'uranium, l'industrie de la céramique - verrerie - cristallerie, l'industrie chimique (catalyseur, agent déshydratant, dérivés halogénés) et du papier, ... L'acide fluorhydrique est un liquide volatil d'odeur très irritante, fumant à l'air, stable, à pouvoir réactif élevé. Il réagit intensément avec l'eau en produisant d'abondantes fumées blanches. Il réagit également de manière violente avec les bases fortes.

#### 3.1 DONNEES EPIDEMIOCLINIQUES

L'exposition au fluorure d'hydrogène gazeux ou à des aérosols de solutions se manifeste par des irritations des muqueuses oculaires, nasales et respiratoires pouvant évoluer vers des lésions de type brûlure chimique. Les signes cliniques sont une hyperémie des conjonctives oculaires, un larmoiement, de la toux et de la dyspnée. Le larmoiement immédiat améliore le pronostic mais la desquamation totale de l'épithélium cornéen n'est pas rare. Les signes cliniques disparaissent en fin d'exposition toutefois les lésions caustiques peuvent continuer d'évoluer et induire un œdème aigu pulmonaire d'apparition retardée associé à des ulcérations extensives bronchiques et alvéolaires. Des complications bactériennes sont fréquemment décrites ainsi que l'obstruction des voies aériennes et de l'atélectasie. L'exposition par inhalation à des concentrations élevées en acide fluorhydrique peut également provoquer une intoxication systémique se caractérisant notamment par une hypocalcémie associée à des troubles cardiaques, des convulsions, des myoclonies et des paresthésies. L'acide fluorhydrique gazeux peut également provoquer des brûlures cutanées diffuses et superficielles (ATSDR, 2002 ; INRS, 1997 ; Lorient *et al.*, 1981).

Suite à ces expositions, les séquelles respiratoires et oculaires peuvent survenir. Il est décrit des sténoses bronchiques, des bronchectasies, de la fibrose pulmonaire, une bronchiolite oblitérante et des opacités cornéennes.

#### ◆ Greendyke et Hodge (1964)

Ces auteurs rapportent deux expositions fatales à de l'acide fluorhydrique par inhalation et par voie cutanée (exposition mixte). La concentration d'exposition n'a pas été déterminée, seules d'épaisses fumées blanches sont décrites. La durée d'exposition évaluée est inférieure à 5 minutes. Le premier salarié, hospitalisé pour brûlures cutanées (sans signes cliniques respiratoires), a présenté 2,5 heures après l'accident une détresse respiratoire intense et a succombé d'un œdème pulmonaire aigu 4 heures après l'exposition. Le second a présenté lors de son admission des brûlures cutanées ainsi que des nausées, une dyspnée et un bronchospasme intense. La mort par arrêt cardio-respiratoire a été constatée 10 heures après l'accident malgré les soins. A l'autopsie, des hémorragies et un œdème pulmonaires sont décrits, associés à une hyperémie des viscères et un œdème cérébral.

#### ◆ Kleinfeld (1965)

Cet article relate également une exposition mixte par inhalation et par voie cutanée avec des concentrations et des temps d'exposition non déterminés. Dans ce cas, l'individu exposé a succombé d'un œdème pulmonaire aigu 10 heures après l'accident malgré les soins hospitaliers.

◆ **Chan et al., (1987)**

Cet article rapporte également une exposition mixte par inhalation et par voie cutanée avec des concentrations sont estimées élevées (solution d'acide fluorhydrique à 70 %) et des temps d'exposition courts (inférieurs à 5 minutes). Dans ce cas, 3 individus ont été exposés. Le premier succombe immédiatement suite à l'accident, le second environ 60 minutes après. Le troisième individu décède 15 jours après l'exposition malgré les soins pratiqués d'une destruction lente et progressive de la muqueuse bronchique et du parenchyme pulmonaire.

◆ **Chela et al., (1989)**

L'homicide d'une jeune femme par de l'acide fluorhydrique est décrit dans cet article. Une exposition mixte à cet acide sous forme liquide et gazeux a entraîné la mort par œdème pulmonaire hémorragique aigu associé à des brûlures cutanées sévères.

◆ **Wing et al., (1991)**

Cet article décrit l'émission accidentelle d'acide fluorhydrique à partir d'un site industriel. Environ 3 000 personnes ont été exposées pendant 2 heures au nuage d'acide. Une heure après l'accident les prélèvements d'air effectués ont permis de mesurer une concentration de 10 ppm autour du site. 939 personnes ont présenté des signes cliniques plus ou moins sévères. Les symptômes décrits sont une irritation oculaire, des céphalées, une brûlure de la gorge et de la dyspnée. Les examens réalisés ont montré une diminution de la capacité respiratoire, une hypoxémie et une hypocalcémie. Seuls 10 % des individus exposés ont nécessité une hospitalisation mais sans séquelles apparentes.

### 3.2 DONNEES EXPERIMENTALES CHEZ DES VOLONTAIRES SAINS

◆ **Machle et al., (1934)**

Deux volontaires masculins ont été exposés pendant des temps courts (1 à 3 minutes) à 0,1, 0,05 et 0,026 mg/L soit 32, 61 et 122 ppm d'acide fluorhydrique.

Aux concentrations de 61 et 122 ppm, les sujets ont présenté en moins de 1 minute, une irritation marquée des conjonctives oculaires et des muqueuses respiratoires ainsi qu'une irritation de la peau exposée pour l'exposition à 122 ppm. La concentration de 32 ppm est tolérée pendant 3 minutes malgré l'inconfort lié une irritation modérée des yeux et du nez. Quelle que soit la concentration d'exposition, les individus ont ressenti une irritation des voies aériennes et une sensation d'aigreur au niveau de la bouche.

◆ **Largent (1961)**

Cinq volontaires ont été exposés 6 heures par jour pendant 10 à 50 jours à des concentrations variables d'acide fluorhydrique comprises entre 0,9 et 8,1 ppm. Une concentration moyenne d'exposition de 3,2 ppm a été déterminée. Les deux individus exposés aux plus fortes concentrations n'ont pas présenté des signes plus sévères que les autres. Il a été enregistré une

légère irritation cutanée, oculaire et nasale ainsi que la perception d'un goût aigre dans la bouche. Aucun effet systémique n'a été observé. Seul un sujet a présenté une rhinite pendant quelques jours qui a augmenté sa sensation d'inconfort. Un individu exposé pendant 15 jours à 1,42 ppm sans manifestation clinique particulière, a présenté lors d'une seconde exposition à 3,39 ppm pendant 10 jours, une rougeur de la peau et des desquamations.

◆ **Kono et al., (1987, 1990)**

L'excrétion urinaire de fluorures suite à des expositions à en moyenne 3 ppm d'acide fluorhydrique sur 8 heures a été analysée chez 19 puis 142 salariés. La comparaison des taux mesurés a été effectuée avec un groupe de 82 salariés non exposés lors de la première étude et 273 pour la seconde. L'excrétion de fluorures est rapide après le début d'exposition, maximale en fin de journée de travail puis persiste encore 12 heures après. De plus, il semble que l'excrétion urinaire soit proportionnelle à la concentration d'exposition soit des taux urinaires de 0,91 à 6,5 ppm pour des expositions de 0,3 à 5 ppm.

Dans la seconde étude, le dosage d'autres ions urinaires a également été effectué (magnésium, calcium,...) mais aucune modification n'a été enregistrée suite à l'exposition de 8 heures.

◆ **Lund et al., (1995, 1997, 1999)**

Une première étude des paramètres fonctionnels respiratoires a été réalisée chez 15 volontaires sains exposés pendant 1 heure à des concentrations de 1,83 à 7,8 ppm d'acide fluorhydrique.

Cette exposition a induit une inflammation bronchique caractérisée par une augmentation de lymphocytes et des polynucléaires neutrophiles dans le liquide des lavages broncho-alvéolaires.

Au cours d'une seconde étude, l'absorption de l'acide fluorhydrique par inhalation a été mesurée grâce au dosage des ions fluorures plasmatiques. Pour ce faire, 20 volontaires mâles ont été exposés pendant 60 minutes à des concentrations de 0,24 à 6,34 ppm d'acide fluorhydrique. Les signes cliniques au niveau oculaire et respiratoire ont également été enregistrés. Au terme de l'exposition, les individus exposés présentent des signes d'irritation mais pas de modifications de la ventilation pulmonaire. Néanmoins, un retour à la normale est observé dans les 4 heures qui suivent. De plus, il apparaît que l'intensité des symptômes observés est proportionnelle à la concentration en acide fluorhydrique mais également aux taux plasmatiques en ions fluorures.

Dans la troisième étude, 20 volontaires non-fumeurs ont été exposés pendant 1 heure à des concentrations de 0,24 à 6,34 ppm. Trois sous-groupes basés sur les niveaux d'exposition ont été réalisés. Parmi ces individus, 3 sujets présentent des réactions allergiques (rhinite allergique, élévation du taux sériques d'Ig E) mais aucune précision n'est apportée quant à leur répartition au sein des sous-groupes d'exposition.

Quel que soit le niveau d'exposition, le suivi clinique est réalisé pendant l'exposition, en fin d'exposition et 4 et 24 heures après. Pour le groupe de volontaires exposés à des concentrations de 0,2 à 0,7 ppm, aucun signe clinique, ni aucune modification des fonctions respiratoires ne sont enregistrés. Pour les niveaux d'exposition de 0,85 à 2,9 ppm, les lavages broncho-alvéolaires révèlent une augmentation des lymphocytes et des cellules CD3. Pour le dernier groupe (3 à 6,3 ppm), quelques sujets (3/14) présentent des irritations modérées des voies aériennes supérieures voire profondes. Les lavages broncho-alvéolaires révèlent une augmentation des lymphocytes, des cellules CD3, de l'activité myeloperoxydase et des cytokines (IL-6). Ces modifications reflètent une inflammation respiratoire mais d'intensité mineure et sans qu'une relation effet-dose ait pu être identifiée.

## 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). La cotation des études selon les critères de classification de Klimish est reportée à la suite de la référence bibliographique pour les études faisant l'objet d'une analyse probit (cotation "x").

#### 4.1.1 Chez les Rongeurs : Rat, Souris et Cobayes

La plupart des études de détermination de la toxicité aiguë (DL<sub>50</sub>, CL<sub>50</sub>) par inhalation sont effectuées sur rongeurs. Les espèces généralement utilisées sont le rat et la souris.

Les principaux résultats recueillis sont reportés ci-après :

##### ◆ Machle et al., (1934)

Des cobayes (3/lot) ont été exposés en corps entier à des concentrations de 0,024 à 8 mg/L, soit 30 à 9 760 ppm d'acide fluorhydrique pendant 5 à 41 heures. Seules des représentations graphiques de la mortalité sont disponibles, dont on peut extraire des indications de létalité 100 %. Les concentrations létales 100 % sont de 9760 ppm pour 5 minutes, supérieure à 4 000 ppm pour 15 minutes, supérieure à 1 220 ppm pour 120 minutes et à 976 ppm pour 180 minutes. La concentration de 1 220 ppm n'induit pas de mortalité pour une exposition de 5 minutes. Les concentrations inférieures à 122 ppm pour des expositions de 5 heures n'entraînent pas de lésions assez sévères pour induire la mort. Quel que soit le temps d'exposition, la concentration de 1 830 ppm est fatale.

Les animaux ont présenté des signes d'irritations oculaires et respiratoires dont la sévérité est corrélée à la dose. Pour des concentrations supérieures à 2 440 ppm, les lésions des conjonctives oculaires et de la muqueuse des cornets nasaux ont été observées jusqu'à 3 à 4 semaines après l'exposition. A l'autopsie, les principales lésions observées sont des lésions inflammatoires de la muqueuse nasale, une dégénérescence myocardique, des hémorragies pulmonaires associées à de l'emphysème et de l'œdème, des surinfections bactériennes dans de nombreux cas ainsi qu'une congestion des reins et du foie.

##### ◆ Machle et Kitzmiller (1935)

Suite aux études de létalité, 3 cobayes, 5 lapins et 2 singes ont été exposés à 0,0152 mg/L, soit 18,5 ppm d'acide fluorhydrique, 6 à 7 heures/jour, sur une période de 50 jours pour une exposition totale de 309 heures. Les animaux ont été ensuite observés jusqu'à 12 mois après l'exposition.

Les cobayes succombent avant la fin (134, 160 heures) ou en fin d'exposition. Ces animaux présentent des zones organisées d'hémorragies pulmonaires ou des lésions d'inflammation pulmonaire ainsi que de l'hyperplasie et de l'atélectasie, une congestion hépatique et une nécrose tubulaire rénale.

◆ **Rosenholtz et al.(1963)**

Des rats mâles (10/lot) ont été exposés à différentes concentrations en acide fluorhydrique pour des temps d'exposition de 5, 15, 30 et 60 minutes. Des cobayes ont également été exposés pendant 15 minutes. Les données individuelles de mortalité ne sont pas disponibles. Ces auteurs ont déterminé les valeurs de CL<sub>50</sub> suivantes :

- Rat

5 minutes	CL <sub>50</sub> = 4 970 ppm
15 minutes	CL <sub>50</sub> = 2 689 ppm
30 minutes	CL <sub>50</sub> = 2 042 ppm
60 minutes	CL <sub>50</sub> = 1 307 ppm
  
- Cobaye

15 minutes	CL <sub>50</sub> = 4 327 ppm
------------	------------------------------

Des signes d'irritations oculaires et nasales sont observés chez les deux espèces dont la persistance est inférieure à une semaine chez les animaux survivants. A l'autopsie, des lésions classiques de congestion et d'hémorragies pulmonaires sont décrites. Des lésions concentration-dépendante des reins (nécrose tubulaire), du foie, des sinus (nécrose), de la moelle osseuse (hyperplasie myéloïde) et de la peau sont également observées. La plupart de ces lésions sont réversibles en 2 à 7 jours post-exposition.

Pour cette étude, les valeurs de CL<sub>50</sub> calculées sont assez différentes des autres données disponibles dans la littérature. Ces différences peuvent être liées à des problèmes de prélèvements de l'atmosphère d'exposition (phénomène décrit par d'autres auteurs tels que Valentine).

◆ **Mc Ewen et Vernot (1970) - cotation 2**

Des rats mâles (8/lot) ont été exposés pendant 60 minutes à des concentrations de 480 à 2 650 ppm d'acide fluorhydrique. Aucune mortalité n'est observée à 480 ppm. Une CL<sub>50</sub> de 1 276 ppm pour 60 minutes a été déterminée chez le rat. De plus, des souris mâles (5/lot) ont été exposées à 500, 550 et 600 ppm pendant 60 minutes. Une CL<sub>50</sub> de 501 ppm pour 60 minutes a été déterminée chez la souris. Les données individuelles de mortalité sont reportées en Annexe.

Les signes de toxicité observés chez le rat sont une parésie, de la dyspnée, des larmolements, une rhinorrhée.

◆ **DiPascale et Davis (1971) ; Higgins et al., (1972) - cotation 1**

Des rats et des souris (10 et 15/lot) ont été exposés à des concentrations de 2 430 à 11 010 ppm d'acide fluorhydrique pendant 5 minutes et observés pendant 7 jours. Les données individuelles de mortalité sont reportées en Annexe. Une CL<sub>50</sub> de 18 200 ppm a été calculée pour une exposition de 5 minutes chez le rat et de 6 247 ppm chez la souris.

Les signes cliniques observés sont de la dyspnée, des opacités cornéennes, une rhinorrhée, des décolorations du pelage, et des brûlures cutanées sur les zones exposées. Le pic principal de mortalité est observé 24 heures après exposition et une mortalité retardée est également enregistrée jusqu'à 4 jours après l'exposition. A l'autopsie, les animaux ont présenté de l'œdème pulmonaire d'intensité variable en fonction de la dose ainsi que des hémorragies pulmonaires.

#### ◆ **Mc Ewen et Vernot (1974) - cotation 2**

Des rats mâles (5/lots) et des souris femelles (10/lots) ont été exposés à différentes concentrations en acide fluorhydrique pendant 60 minutes. Les concentrations d'exposition ont été mesurées en continu dans la chambre. les données individuelles de mortalité sont reportées en Annexe. Ces auteurs ont déterminé les valeurs de CL<sub>50</sub> suivantes :

- Rat                    60 minutes    CL<sub>50</sub> = 966 ppm
- Souris                60 minutes    CL<sub>50</sub> = 456 ppm

Les signes de toxicité observés chez les rats et les souris sont les mêmes et se caractérisent par des irritations oculaires et nasales ainsi qu'une détresse respiratoire et de la dyspnée. La mortalité est observée principalement dans les 24 heures après exposition et plus rarement jusqu'à 6 jours.

Au terme des 14 jours d'observation, chez les souris, l'examen histologique révèle des zones de micro-hémorragies intra-alvéolaires. Chez les rats, cet examen met en évidence une hyperplasie lymphoïde peribronchiolaire, une congestion vasculaire et des micro-hémorragies intra-alvéolaires.

#### ◆ **Wohlslagel et al., (1976) - cotation 1**

Une étude de mortalité a été effectuée chez des rats males et des souris femelles (10/lots) exposés à l'acide fluorhydrique pendant 60 minutes. Les données individuelles de mortalité sont reportées en Annexe. Pour 60 minutes, les valeurs de CL<sub>50</sub> calculées sont les suivantes :

- Rat                            CL<sub>50</sub> = 1 395 ppm
- Souris                        CL<sub>50</sub> = 342 ppm

Les signes cliniques observés sont identiques à ceux décrits dans d'autres études chez les rongeurs. L'examen anatomo-pathologique révèle des lésions de congestion et d'œdème pulmonaires ainsi que des hémorragies pulmonaires et dans certains cas des hémorragies thymiques.

#### ◆ **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 d'acide fluorhydrique. Les valeurs de CL<sub>50</sub> de l'acide fluorhydrique pour une durée d'exposition de 60 minutes sont les suivantes :

- Rat                            CL<sub>50</sub> = 966 ppm (792 mg/m<sup>3</sup>)
- Souris                        CL<sub>50</sub> = 456 ppm (374 mg/m<sup>3</sup>)

Néanmoins, il ne fait que relater des valeurs de CL<sub>50</sub>. Il n'y a aucune description technique des études, ni de retranscription des valeurs ayant permis le calcul de CL<sub>50</sub>. Cet article est issu d'un rapport technique rassemblant les données expérimentales (Mc Ewen, J.D. and Vernot E.H., 1976).

◆ **Morris (1979) - cotation 2**

Des rats mâles (6/lot) ont été exposés à l'acide fluorhydrique, soit en système "corps entier" pendant 6 heures, soit oro-nasalemment pendant 1 heure. Les données de mortalité sont reportées en annexe.

Chez les rats exposés en "corps entier" de 11 à 179 mg/m<sup>3</sup> (13,4 à 218,4 ppm) d'acide fluorhydrique, 6 heures après l'exposition, une augmentation dose-dépendante de la teneur en fluorures dans les poumons, le plasma et les reins est observée. Pour l'exposition oro-nasale, les animaux présentent une augmentation de l'excrétion urinaire de fluorures pour une concentration de 63 mg/m<sup>3</sup> (76,9 ppm). Environ 90 % de l'excès de fluorures lié à l'intoxication sont éliminés dans les 24 heures. Les taux plasmatiques en fluorures augmentés jusqu'à 24 heures après l'inhalation sont à des valeurs de base 96 heures après.

Il apparaît une augmentation dose-dépendante des fluorures plasmatiques suite à une exposition des voies aériennes supérieures à l'acide fluorhydrique permettant de localiser le site d'absorption de ce toxique.

◆ **Valentine (1988a, 1988b, 1990) - cotation 2**

Dans une première étude, des rats males (4/lot) ont été exposés par inhalation oro-nasale à des concentrations variables d'acide fluorhydrique pendant 5, 15, 30 et 60 minutes. L'acide fluorhydrique a été généré soit en atmosphère sèche, soit en atmosphère humide (40-60 % HR). Les données individuelles de mortalité sont reportées en annexe.

En fonction des conditions expérimentales, les CL<sub>50</sub> suivantes ont été déterminées :

Temps	CL <sub>50</sub> (ppm)	
	Air sec	Air humide
5	14 640	10 700
15	6 620	2 470
30	2 890	1 020
60 (1988)	1 630	540
60 (1990)	2 240	2 340

En raison des différences observées, une seconde étude a été réalisée en utilisant le même protocole mais des systèmes de génération d'atmosphère différents. Il apparaît que les différences observées lors de la première étude étaient liées à des problèmes techniques de prélèvements des échantillons plutôt qu'à une réelle influence de l'humidité relative. Les valeurs de CL<sub>50</sub> déterminées pour 60 minutes sont de 2 240 et 2 340 ppm respectivement pour une atmosphère sèche et une atmosphère humide. Les problèmes techniques de prélèvements mis en évidence lors de ces études ne permettent pas de s'assurer de la fiabilité des données expérimentales qui ne sont donc pas utilisées pour l'analyse probit.

Lors des deux études, les signes de toxicité observés sont similaires : dyspnée, respiration sifflante, larmolement, opacité cornéenne, rhinorrhée, lésions nécrotiques des yeux, de la face et des oreilles.

#### ◆ Schorsch (1996) - cotation 1

Des expositions par voie oro-nasale ont été effectuées chez des rats mâles et femelles (1/sexe/lot). Pour chacune des 5 concentrations en acide fluorhydrique (1000 à 3450 ppm), 5 durées d'exposition ont été testées. Les résultats expérimentaux sont présentés en Annexe.

A partir de ces données de mortalité, l'équation probit  $3,53\ln(C) + 3,71\ln(T) - 37,09$  a été établie (C en ppm) et les concentrations létales 50 % suivantes ont été calculées :

- Rat            30 minutes             $CL_{50} = 1\ 020$  ppm
- Rat            60 minutes             $CL_{50} = 490$  ppm

Les signes cliniques observés sont une irritation respiratoire et oculaire, des brûlures de la région oronasale, une dyspnée et une altération de l'état général. A l'autopsie, les lésions observées sont une brûlure des cavités nasales se traduisant histologiquement par une nécrose de l'épithélium nasal.

De plus, il apparaît que le temps d'exposition est un facteur déterminant par rapport au facteur concentration d'exposition aussi bien au niveau des signes cliniques que de l'altération de l'état général ou des lésions histologiques. Pour des temps d'exposition supérieurs à 20 minutes, il est noté systématiquement un retard de croissance pondérale, des signes cliniques et des lésions microscopiques sévères.

#### ◆ Dalbey *et al.*, (1996, 1998a, 1998b) - cotation 1

L'impact respiratoire d'une exposition à l'acide fluorhydrique a été évalué chez des rats femelles (10 ou 20/lot) exposées pendant 2, 10 ou 60 minutes, soit par voie oro-nasale, soit par intubation intra-trachéale à des concentrations de 20 à 8 621 ppm.

Chez les animaux exposés oro-nasalemment, un cas de mortalité (10 %) a été constaté pour une exposition d'une heure à 2 039 ppm.

Chez les animaux canulés, aucune mortalité n'a été observée pour les couples concentration-temps suivants : 593 et 1 589 ppm/2 minutes, 135 à 1 454 ppm/10 minutes et 20 et 48 ppm /60 minutes

Seuls les rats exposés par voie intra-trachéale ont présenté des lésions des voies respiratoires profondes. Pour les autres, des figures de nécrose et d'inflammation des cornets nasaux ont été observées.

### 4.1.2 Chez le Lapin

#### ◆ Machle *et al.*, (1934)

Des lapins (3/lot) ont été exposés en corps entier à des concentrations de 0,024 à 8 mg/L, soit 30 à 9 760 ppm d'acide fluorhydrique pendant 5 à 41 heures. Seules des représentations graphiques de la mortalité sont disponibles, dont on peut extraire des indications de létalité 100 %. Les concentrations létales 100 % sont identiques à celles observées chez les cobayes (§4.1.1). Les autres résultats expérimentaux sont également identiques à ceux décrits précédemment chez le cobaye.



### 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

#### ◆ Mc Ewen et Vernot (1970) - cotation 2

Des singes mâles et femelles (4/lot) ont été exposés pendant 60 minutes à des concentrations de 690 à 2 000 ppm d'acide fluorhydrique. 25 % de mortalité sont observés à 1 035 ppm et 75 % à 1 750 et 2 000 ppm. Une CL<sub>50</sub> de 1774 ppm pour 60 minutes a été déterminée chez le singe. Les données individuelles de mortalité sont reportées en Annexe.

Les signes de toxicité observés sont une parésie, de la dyspnée et une respiration sifflante, une sialorrhée, des larmoiements, une rhinorrhée, des vomissements. Des brûlures cutanées sont observées après exposition et ont persisté plusieurs jours.

## 4.2 ETUDE DES EFFETS NON LETAUX

### 4.2.1 Chez les Rongeurs : Rat et Souris

#### ◆ Rosenholtz *et al.*, (1963)

Des rats mâles et des cobayes (10/lot) ont été exposés à 1 380 ppm d'acide fluorhydrique pendant 30 minutes et observés pendant 6 semaines. Un second groupe de 20 rats a été exposé pendant 15 minutes à 1 770 ppm et a été sacrifié à différents temps (de 4 heures à 14 jours après exposition). Enfin, des rats, des cobayes, des lapins et des chiens ont été exposés à différentes concentrations en acide fluorhydrique proches des CL<sub>50</sub> des rats pour des temps donnés. La période d'observation a été étendue à 45 jours.

Pour les expositions à une concentration de 68 % de la CL<sub>50</sub> (1 380 ppm/30 minutes), les rats ont présenté une augmentation d'activité motrice et des signes d'irritation locale. A des concentrations de 50 % de la CL<sub>50</sub> (2 432 ppm/5 minutes, 1 410 ppm/15 minutes), les rats ont présenté des signes évidents de toxicité tels qu'une dyspnée, un larmoiement, une rhinorrhée. Les signes d'irritation ont rétrocedé 4 jours après exposition. A des concentrations de 12,5 % (749 ppm/5 minutes, 376 ppm/15 minutes, 126 ppm/60 minutes) et 25 % (1 438 ppm/5 minutes, 590 ppm/15 minutes, 291 ppm/60 minutes) de la CL<sub>50</sub>, les signes d'irritation ont été moins marqués et décroissants par rapport à la dose. Quelles que soient les concentrations d'exposition, aucune lésion histologique n'est observée après autopsie.

#### ◆ Morris et Smith (1982)

L'exposition de rats par voie oro-nasale pendant 60 minutes à la concentration de 63 mg/m<sup>3</sup>, soit 77 ppm d'acide fluorhydrique a permis d'en étudier la cinétique pulmonaire. Il apparaît que les concentrations en acide fluorhydrique et en fluorures mesurées dans les poumons et les concentrations plasmatiques en fluorures sont proportionnelles, sans accumulation apparente au niveau pulmonaire.

Chez des rats anesthésiés et canulés, l'étude d'absorption loco-régionale d'acide fluorhydrique a été effectuée pour des concentrations de 30 à 176 mg/m<sup>3</sup>, soit 36,6 à 215 ppm pendant 4 x 5 minutes (5 minutes d'intervalle entre chaque exposition). Il apparaît que l'absorption de ce toxique s'effectue préférentiellement au niveau des voies pulmonaires supérieures.

◆ **Dousset et al., (1984a, 1984b, 1987)**

L'influence sur le métabolisme des lipides d'une exposition à l'acide fluorhydrique a été évaluée par cette équipe au cours de deux études. Des cobayes ont été exposés à 10 mg/m<sup>3</sup>, soit 12 ppm d'acide fluorhydrique pendant 84 heures dans un cas et 6 heures/jour pendant 4 jours dans le second.

L'exposition de 84 heures induit une augmentation significative des taux plasmatiques de triglycérides et de cholestérol ainsi qu'une augmentation des taux hépatiques en triglycérides. Le métabolisme lipidique a été évalué par une cinétique d'acétate marqué au <sup>14</sup>C. Chez les animaux exposés, il a été observé un accroissement de la synthèse hépatique des triglycérides ainsi qu'une diminution de l'activité extra-hépatique lipoprotéine lipase pouvant être corrélée à une diminution en apoprotéine C.

L'exposition réitérée sur 4 jours, soit 24 heures, a montré une augmentation significative du taux de cholestérol plasmatique chez les animaux exposés. Ces observations ont été complétées par l'étude de l'influence d'une carence en acide ascorbique. Il est apparu qu'une exposition à l'acide fluorhydrique a des effets hypercholestérolémiques supérieurs à ceux d'une carence en acide ascorbique sans interactions entre eux.

Enfin, une étude complémentaire a été réalisée chez des cobayes exposés à 5 mg/m<sup>3</sup>, soit 6 ppm à l'acide fluorhydrique pendant 4 jours. A des doses plus faibles, il a été également observé une augmentation significative du taux plasmatique de cholestérol pouvant être corrélée à une augmentation de l'activité glucose-6-phosphate déhydrogénase du cycle de Krebs. De plus, l'inhalation d'acide fluorhydrique induit une diminution de l'activité isocitrate déhydrogénase qui se traduit par une accumulation d'acide citrique. L'acide citrique agit comme co-facteur positif sur l'activité acétyl CoA carboxylase qui est une enzyme clé de la synthèse des acides gras.

◆ **Bourdon et al., (1984)**

Une étude de toxicocinétique a été effectuée chez des cobayes d'âges différents, exposés à des concentrations de 0,6 à 29 mg/m<sup>3</sup>, soit 0,7 à 35 ppm d'acide fluorhydrique pendant 24 heures ou 4 jours.

Suite à une exposition de 24 heures, il apparaît une excrétion urinaire de fluorures proportionnelle à la concentration mais suivant une loi exponentielle. Il a été observé également que cette excrétion urinaire est plus faible chez des animaux jeunes. Les concentrations plasmatiques et osseuses en fluorures suivent pour leur part, une relation linéaire corrélée à la concentration d'exposition ainsi qu'à la durée de l'exposition.

◆ **Valentine (1990)**

Deux groupes de 4 rats ont été exposés à 1 630 ppm (atmosphère sèche) et 1 910 ppm (atmosphère humide) d'acide fluorhydrique pendant 60 minutes. Des sacrifices ont été effectués 24 heures et 14 jours après l'exposition afin d'évaluer l'impact respiratoire.

Un jour après exposition, les animaux ont présenté une inflammation et une nécrose extensive aiguë de l'épithélium nasal au niveau des cavités nasales antérieures ainsi qu'une inflammation de la sous-muqueuse. Aucune lésion des voies aériennes profondes n'a été enregistrée. 14 jours après exposition, l'épithélium nasal a présenté des figures de régénération et/ou de cicatrisation chez tous les rats exposés.

◆ **Stavert et al., (1991)**

Des rats males ont été exposés pendant 30 minutes à 1 300 ppm d'acide fluorhydrique dans des pléthysmographes afin d'évaluer leurs fonctions respiratoires. Les rats exposés ont présenté une diminution immédiate et persistante de la fréquence respiratoire. Les sacrifices ont été réalisés 24 heures après exposition.

Les animaux exposés ont présenté une légère altération de l'état général. L'examen histologique a révélé que les lésions respiratoires étaient focalisées en région antérieure des cavités nasales se traduisant par une rhinite fibrineuse modérée à sévère avec des zones de nécrose et des hémorragies de la sous-muqueuse.

Des rats anesthésiés ont également été exposés par intubation endotrachéale afin de mimer une respiration par la bouche. A l'autopsie, ces animaux ont présenté des lésions nécrotiques des bronches principales ainsi qu'une infiltration légère alvéolaire par des polynucléaires neutrophiles.

◆ **Dalbey et al.,(1996, 1998a, 1998b)**

L'impact respiratoire d'une exposition à l'acide fluorhydrique a été évalué chez des rats femelles (10 ou 20/lot) exposées pendant 2, 10 ou 60 minutes, soit par voie oro-nasale, soit par intubation intra-trachéale à des concentrations de 20 à 8621 ppm. Les animaux ont ensuite été observés pendant 15 à 21 jours.

Pour une exposition de 2 minutes, les animaux canulés ont présenté des modifications transitoires du flux respiratoire et des constituants de lavages broncho-alvéolaires ainsi qu'une légère nécrose trachéale à la concentration de 1 589 ppm. Aucun effet toxique n'est observé à la concentration de 593 ppm. Pour le couple C.t de 9 500 ppm et 2 minutes d'exposition, l'examen histologique a révélé une inflammation trachéale et bronchique exsudative et nécrotique ainsi qu'une alvéolite.

Pour une exposition de 10 minutes à 950 ppm, les rats canulés ont présenté une augmentation de l'activité myeloperoxydase et du taux de polynucléaires neutrophiles dans les liquides de lavages broncho-alvéolaires. Des modifications histologiques mineures (légère nécrose trachéale) sont également observées. Aucune modification toxique n'a été enregistrée pour des concentrations inférieures à 271 ppm.

L'exposition pendant 60 minutes à 20 et 48 ppm, n'a pas révélé de modifications biologiques et histologiques des voies aériennes.

L'étude de réversibilité a révélé une réparation des lésions respiratoires d'inflammation aiguë induites par l'exposition.

## 4.2.2 Chez le Lapin

### ◆ Machle et Kitzmiller (1935)

Suite aux études de létalité, 3 cobayes, 5 lapins et 2 singes ont été exposés à 0,0152 mg/L, soit 18,5 ppm d'acide fluorhydrique, 6 à 7 heures/jour, sur une période de 50 jours pour une exposition totale de 309 heures. Les animaux ont été ensuite observés jusqu'à 12 mois après l'exposition. Des sacrifices sériés sont réalisés, aucune létalité anticipée n'a été observée.

Les lapins exposés ont présenté une croissance pondérale ralentie. L'autopsie 7 à 8 mois après l'exposition, a mis en évidence le tableau lésionnel suivant : une infiltration leucocytaire au niveau des parois alvéolaires pulmonaires, une dégénérescence stéatosique hépatique et une dégénérescence nécrotique et de la fibrose rénales. Deux lapins ont présenté en plus, une pneumonie lobulaire aiguë.

### ◆ Rosenholtz *et al.*, (1963)

Comme décrits au §4.2.1., des lapins ont été exposés à des concentrations correspondant à 50 et 25 % de la CL<sub>50</sub> des rats, soit respectivement 1 247 et 854 ppm pendant 15 minutes. Chez le lapin, les modifications pathologiques ont été identiques à celles décrites chez les rats. Quelles que soient les concentrations d'exposition, aucune lésion histologique n'est observée après autopsie.

## 4.2.3 Chez le chien

### ◆ Rosenholtz *et al.*, (1963)

Comme décrits au §4.2.1., des chiens ont été exposés à des concentrations correspondant à 25 et 12,5 % de la CL<sub>50</sub> des rats, soit respectivement 666 ppm et 243 ppm pendant 15 et 60 minutes et 460 et 157 ppm pendant 15 et 60 minutes. A la concentration équivalente à 25 % de la CL<sub>50</sub>, les chiens ont présenté de la toux et des signes d'irritation oculaire et nasale ayant disparu 1 à 2 jours après l'exposition. La toux persiste 8 à 10 jours en cas d'exercice. A la concentration équivalente à 12,5 % de la CL<sub>50</sub>, les chiens ont présenté une toux sèche persistante pendant 2 jours. Quelles que soient les concentrations d'exposition, aucune lésion histologique n'est observée après autopsie.

## 4.2.4 Chez les Primates non humains

### ◆ Machle et Kitzmiller (1935)

Suite aux études de létalité, 3 cobayes, 5 lapins et 2 singes ont été exposés à 0,0152 mg/L, soit 18,5 ppm d'acide fluorhydrique, 6 à 7 heures/jour, sur une période de 50 jours pour une exposition totale de 309 heures. Les animaux ont été ensuite observés jusqu'à 12 mois après l'exposition. Aucune létalité anticipée n'a été observée.

A l'autopsie, les singes n'ont présenté que des lésions rénales dégénératives.

## 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 :

- ◆ **Mac Ewen (1970, 1974) - cotation 2**
- ◆ **Higgins (1972) - cotation 1**
- ◆ **Wohlslagel (1976) - cotation 1**
- ◆ **Schorsch (1996) - cotation 1**

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

Bien que le primate soit reconnu comme l'espèce la plus proche de l'homme, les données expérimentales obtenues dans l'étude de Mac Ewen (1970) n'ont pas été retenues pour l'analyse probit en raison d'un temps unique d'exposition. De plus, les primates utilisés à cette époque étaient des animaux de capture dont le statut sanitaire était le plus souvent mal connu.

#### 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<sup>®</sup>) a permis d'obtenir les paramètres des équations probit. Le calcul des CL<sub>50</sub> et CL<sub>01</sub> 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, 4, 5 et 6 en Annexe (§ 9.) donnent les valeurs obtenues.

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

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

- **Souris**                       $Y = 2,74 \ln(\text{concentration}) + 3,09 \ln(\text{temps}) - 29$                        $n = 2,74 / 3,09 = 0,89$
- **Rat**                               $Y = 2,64 \ln(\text{concentration}) + 2,63 \ln(\text{temps}) - 29,9$                        $n = 2,64 / 2,63 = 1$

Y est une fonction de l'équation probit.

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

Ten Berge et *al.*, (1986) ont utilisé pour différentes substances chimiques, des données expérimentales de mortalité afin de déterminer ce type d'équations probit et calculer la valeur  $n$  de la loi de Haber. Pour l'acide fluorhydrique, les données expérimentales sont issues des travaux de Machle (1934) chez le lapin et le cobaye. L'équation probit obtenue est la suivante :

- **Lapin + Cobaye**                     $Y = 1,38\ln C + 0,71\ln T - 7,35$                      $n = 2$

De plus, dans le Green Book (TNO, 1992), des équations probit sont également proposées dont celle de Ten Berge (1986). Pour l'autre équation, ne sont pas mentionnées la référence bibliographique et/ou l'espèce animale. Pour ces équations, les valeurs  $n$  calculées varient de 1 à 1,94.

Enfin, pour la détermination de la valeur A.E.G.L-3 (Fédéral Register, juillet 2002), les données expérimentales retenues sont celles de Dalbey (1996) chez le rat et de Wohslagel (1976) chez la souris, associées à la valeur  $n = 2$  déterminée par Ten Berge (1986).

Les valeurs publiées dans le Green Book et par Ten Berge présentent des valeurs pour les paramètres de régression et la constante  $n$  de Haber semblables aux valeurs déterminées dans cette présente synthèse (mêmes sources) par le logiciel de statistiques McSim.

## 5.2 ANALYSE DES EFFETS NON LÉTAUX

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 :

<b>Espèce</b>	<b>Concentration (ppm)</b>	<b>Temps (min)</b>	<b>Effets</b>	<b>Référence</b>
Chien	460-666	15	Irritations oculaire, nasale et respiratoire modérées	Rosenholtz (1963)
	157-243	60		
Rat	1 410	15	Détresse respiratoire, irritation sévère oculaire et nasale, asthénie et apathie pendant 48 heures	Rosenholtz (1963)
	2 432	5		
	489	60		
Rat	1 300	30	Diminution persistante de la fréquence respiratoire (27%), rhinite fibrineuse avec nécrose focale	Stavert (1991)
	4 750	2	Nécrose trachéale et bronchique, alvéolite	Dalbey (1996, 1998)
	1 589	2	Nécrose trachéale légère	
	950	10	Lésions histologiques rénales et hépatiques, nécrose trachéale légère	
	1 224	60	Rhinite sévère à modérée, nécrose et hyperplasie épithélium respiratoire, lésions oculaires (2/10)	
Cobaye Lapin	610-964	5	Irritation, lésions pulmonaire et organiques	Machle (1934)
	54	360	Lésions hépatiques et rénales	
Homme	61	1	Irritation oculaire et nasale	Machle (1935)
	122	1	Irritation marquée oculaire, nasale et cutanée, exposition tolérée	
	32	3	Irritation oculaire et nasale modérée, inconfort	
Homme	3-6,3	60	Modifications des lavages broncho-alvéolaires, irritation des voies respiratoires	Lund (1995, 1997, 1999)

## 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 la souris.

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 l'acide fluorhydrique est essentiellement un irritant des voies aériennes.

### 6.2 SEUILS D'EFFETS LETAUX CHEZ L'HOMME

Les tableaux N°2, 3, 4, 5 et 6 donnent pour chaque espèce (rat, souris) la CL<sub>50</sub> et la CL<sub>01</sub> et leurs intervalles de confiance pour des durées d'exposition de 1, 10, 20, 30 et 60 minutes. L'analyse des résultats montre que la souris est l'espèce animale la plus sensible. Les valeurs de CL<sub>01</sub> obtenues en fonction du temps pour ces deux espèces animales sont les suivantes :

CL <sub>01</sub> (ppm)					
Temps (min)	Souris (Higgins + Wolhslagel)	Souris (Higgins + Wolhslagel + Mc Ewen)	Souris (4 études)	Rat (5 études)	Rat (Schorsch)
1	18 900	14 100	16 600	33 300	84 200
10	1 270	1 040	1 250	3 370	7 490
20	564	479	576	1 690	3 600
30	350	303	365	1 130	2 350
60	155	139	168	566	1 130

La réévaluation des données expérimentales disponibles par les experts toxicologues du groupe de consensus fait apparaître que les études réalisées chez le rat sont les plus adaptées en raison d'une meilleure qualité des données expérimentales (pertinence qualitative et quantitative) bien que l'espèce la plus sensible soit la souris.

Ce choix est conforté par les données disponibles dans la littérature scientifique chez les primates (Mac Ewen, 1974) qui montrent une sensibilité équivalente entre le rat et le primate.



Le primate est reconnu comme le plus proche de l'homme. Néanmoins, les résultats obtenus chez le modèle de rat canulé décrit par Dalbey (1996, 1998) qui est considéré comme apte à mimer les effets toxiques chez l'homme, montrent une sensibilité équivalente à celle de la souris.

Ainsi, l'examen de la littérature et des données précitées met en évidence l'existence d'une variabilité inter-espèces dont il convient de tenir compte pour la fixation des seuils. Les experts toxicologues du groupe de consensus ont retenu l'application d'un facteur d'incertitude de 3 aux résultats obtenus lors de l'analyse probit des données de létalité chez le rat pour tenir compte de cette variabilité inter-espèces. Ainsi, les seuils des effets létaux retenus pour l'acide fluorhydrique sont les suivants :

TEMPS (min)	CONCENTRATION	
	mg/m <sup>3</sup>	ppm
1	9 102	11 100
10	921	1 123
20	462	563
30	309	377
60	155	189

Equation  $Y = 2,64 \text{ Ln}(\text{concentration}) + 2,63 \text{ Ln}(\text{temps}) - 29,9 \quad n = 1$

### 6.3 SEUILS DES EFFETS IRREVERSIBLES

Concernant les effets irréversibles, l'analyse des données toxicologiques de la littérature scientifique par les experts toxicologues du groupe de consensus permet de constater que les données disponibles chez l'homme ne relatent que des effets réversibles. Il apparaît donc nécessaire de se baser sur des données expérimentales chez l'animal pour la fixation des seuils d'effets irréversibles. L'examen de ces données permet de mettre en évidence l'apparition de lésions histologiques rénales et hépatiques pour une exposition de 10 minutes à 950 ppm (Dalbey *et al.*, 1996, 1998).

Par ailleurs, lors de l'examen de 1999, le groupe de consensus avait proposé de retenir pour les effets irréversibles les valeurs obtenues chez le rat canulé par Dalbey *et al.*, qui montrent que la limite de détection d'effets principalement hépatiques et respiratoires se situe pour des concentrations de 1 590 et 950 ppm pour des durées respectives de 2 et 10 minutes. Les résultats de l'étude de Schorsch *et al.*, (1996) montrent que les effets sévères sont observés pour des concentrations proches des concentrations létales. En 1999, la détermination des seuils des effets irréversibles avait été effectuée en appliquant une relation  $C.t = k$  à ces données expérimentales.

Compte tenu qu'il n'existe pas de nouvelles données expérimentales et que leur analyse demeure pertinente, le groupe de consensus propose de retenir les données expérimentales de Dalbey *et al.*, et le couple temps-concentration 950 ppm/10 minutes.

L'application de la relation de Haber  $C^n.t = k$ , avec une valeur de  $n = 1$  déterminée chez le rat à ces données permet de calculer les seuils suivants :

TEMPS (min)	CONCENTRATION (ppm)
1	9 500
10	950
20	475
30	317
60	158

L'analyse des valeurs obtenues montre que celles-ci sont très proches des seuils des effets létaux retenus chez l'homme. Dans l'attente des rapports des études de Dalbey (devant être transmis par les industriels) et de leur analyse détaillée, les experts du groupe de consensus conviennent de conserver les valeurs retenues en 1999. Les seuils des effets irréversibles sont donc les suivants :

TEMPS (min)	CONCENTRATION	
	mg/m <sup>3</sup>	ppm
1	ND	ND
10	492	600
20	ND	ND
30	164	200
60	82	100

#### 6.4 SEUILS DES EFFETS REVERSIBLES

Concernant les effets réversibles, l'analyse des données disponibles dans la littérature par les experts toxicologues du groupe de consensus permet de mettre en évidence des données chez l'homme de bonne qualité pour la fixation des seuils.

Il peut être retenu les études suivantes :

- Les études de Lund (1995, 1997, 1999) montrant des modifications de la composition des lavages broncho-alvéolaires pour une exposition de 60 minutes à 3 ppm;
- L'étude de Machle (1934) montrant des irritations oculaires et nasales et un inconfort pour les couples d'exposition 61 ppm/1 minute et 32 ppm/3 minutes

Ces effets sont tous de nature réversible et caractérisent les signes cliniques qui peuvent être observés lors d'une exposition à une substance irritante telle que l'acide fluorhydrique.

Pour les temps d'exposition pour lesquels des seuils d'effets réversibles chez l'homme ne sont pas décrits, la détermination de ces seuils est effectuée par régression linéaire (tracé sur papier logarithmique).

Ainsi, les seuils suivants ont été retenus pour les effets réversibles :

TEMPS (min)	CONCENTRATION	
	mg/m <sup>3</sup>	ppm
1	49	60
10	10	12
20	6	7
30	4	5
60	0,8	1

### 6.5 SEUIL DE PERCEPTION

Pour l'acide fluorhydrique, le seuil de perception retenu correspond au seuil olfactif qui selon les individus varie de 0,04 à 3 ppm, quel que soit le temps d'exposition.

## 7. CONCLUSION

---

### ◆ Seuils d'effets létaux

TEMPS (min)	CONCENTRATION	
	mg/m <sup>3</sup>	ppm
1	9 102	11 100
10	921	1 123
20	462	563
30	309	377
60	155	189

### ◆ Seuils d'effets irréversibles

TEMPS (min)	CONCENTRATION	
	mg/m <sup>3</sup>	ppm
1	ND	ND
10	492	600
20	ND	ND
30	164	200
60	82	100

### ◆ Seuils d'effets réversibles

TEMPS (min)	CONCENTRATION	
	mg/m <sup>3</sup>	ppm
1	50	61
3	26	32
10	10	12
20	5,8	7
30	4	5
60	2,5	3

### ◆ Seuil de perception

Seuil olfactif : 0,04 à 3 ppm

## 8. REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

---

---

**ACGIH** (2002) - Documentation of the threshold limit values and biological exposure indices: fluorine. American Conference of Governmental Industrial Hygienists. Cincinnati, Sixth

**AIHA** (2000) - Emergency response planning guidelines and workplace exposure level guides American Industrial Hygiene Association. Fairfax.

**ATSDR** (2002) - Toxicological Profiles for fluoride (draft). Agency for Toxic Substances and Disease Registry, Atlanta, GA: US department of Health and Human Services, Public Health Services. <http://www.atsdr.cdc.gov/toxpro2.html>.

**Bourbon P., Rioufol C. and Levy P.** (1984) - Relationships between blood, urine and bone F levels in guinea pig after short exposures to HF. *Fluoride*, **17**, 124-131.

**Chan K.M., Svancarek W.P. and Creer M.** (1987) - Fatality due to acute hydrofluoric acid exposure. *J Toxicol Clin Toxicol*, **25**, 4, 333-339.

**Chela A., Reig R., Sanz P., Huguet E. and Corbella J.** (1989) - Death due to hydrofluoric acid. *Am J Forensic Med Pathol*, **10**, 1, 47-48.

**Dalbey W.** (1996) - Evaluation of the toxicity of hydrogen fluoride at short exposure times Petroleum environmental Research Forum Project 92-09, performed at stonybrook laboratories. Pennington.

**Dalbey W., Dunn B., Bannister R., Daughtrey W., Kirwin C., Reitman F., Steiner A. and Bruce J.** (1998a) - Acute effects of 10-minute exposure to hydrogen fluoride in rats and derivation of a short-term exposure limit for humans. *Regul Toxicol Pharmacol*, **27**, 3, 207-216.

**Dalbey W., Dunn B., Bannister R., Daughtrey W., Kirwin C., Reitman F., Wells M. and Bruce J.** (1998b) - Short-term exposures of rats to airborne hydrogen fluoride. *J Toxicol Environ Health A*, **55**, 4, 241-275.

**DiPasquale L.C. and Davis H.V.** (1971) - Acute toxicity of brief exposures to hydrogen fluoride, hydrogen chloride, nitrogen dioxide, and hydrogen cyanide singly and in combination with carbon monoxide National Technical Information Service. Springfield. AMRL-TR-71-120, AD-751-442.

**Dousset J.C., Rioufol C., Bourbon P., Levy P. and Feliste R.** (1984a) - Effects of inhaled HF on cholesterol metabolism in guinea pigs. *Fundam Applied Toxicol*, **4**, 618-623.

**Dousset J.C., Rioufol C., Bourbon P., Levy P. and Feliste R.** (1984b) - Influence de l'acide fluorhydrique inhalé sur le cholestérol plasmatique de cobayes avec ou sans carence en vitamine C. *Ann Pharm Fr*, **42**, 5, 425-429..

**Dousset J.C., Rioufol C., Philibert C. and Bourbon P.** (1987) - Effects of inhaled HF on cholesterol, carbohydrate and tricarboxylic acid metabolism in Guinea Pigs. *Fluoride*, **20**, 3, 137-141.

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

**Greendyke M.D. and Hodge P.D.** (1964) - Accidental death due to hydrofluoric acid. *J Forensic Sci*, **9**, 3, 383-390.

- Higgins E.A., Fiorca V., Thomas A.A. and Davis H.V.** (1972) - Acute toxicity of brief exposures to HF, HCl, NO<sub>2</sub>, and HCN with and without CO. *Fire Technol*, **8**, 120-130.
- INRS** (1997) - Fiche toxicologique n°6 - Fluorure d'hydrogène et solutions aqueuses. Institut National de Recherche et de Sécurité. <http://www.inrs.fr/index fla.html>.
- Kleinfeld M.** (1965) - Acute pulmonary oedema of chemical origin. *Arch Environ Health*, **10**, 942-946.
- Kono K., Yoshida Y., Watanabe M., Watanabe H., Inoue S., Murao M. and Doi K.** (1990) - Elemental analysis of hair among hydrofluoric acid exposed workers. *Int Arch Occup Environ Health*, **62**, 85-88.
- Kono K., Yoshida Y., Yamagata H., Watanabe M., Shibuya Y. and Doi K.** (1987) - Urinary fluoride monitoring of industrial hydrofluoric acid exposure. *Environ Res*, **42**, 2, 415-420.
- Largent E.J.** (1961) - Fluorosis : the health aspects of fluorine compounds, Press, Columbus. Ohio State University, pp. 34-39, 43-48
- Loriot J., Penneau D., Bailly C., Lahitete F., Domont A. and Proteau J.** (1981) - A propos de la pathologie professionnelle liée à l'acide fluorhydrique. *Arch Mal Prof*, **42**, 126-128.
- Lund K., Ekstrand J., Boe J., Sostrand P. and Kongerud J.** (1997) - Exposure to hydrogen fluoride: an experimental study in humans of concentrations of fluoride in plasma, symptoms, and lung function. *Occup Environ Med*, **54**, 1, 32-37.
- Lund K., Refsnes M., Sandstrom T., Sostrand P., Schwarze P., Boe J. and Kongerud J.** (1999) - Increased CD3 positive cells in bronchoalveolar lavage fluid after hydrogen fluoride inhalation. *Scand J Work Environ Health*, **25**, 4, 326-334.
- Lund K., Refsnes M., Sostrand P., Schwarze P., Boe J. and Kongerud J.** (1995) - Inflammatory cells increase in bronchoalveolar lavage fluid following hydrogen fluoride exposure. *Am J Respir Crit Care Med*, **151**, A259.
- MacEwen J.D. and Vernot E.H.** (1970) - Toxic hazards research unit annual technical report Aerospace Medical Research Laboratory, Wright Patterson Air Force Base. AMRL-TR-70-77, AD 714694.
- MacEwen J.D. and Vernot E.H.** (1974) - Toxic hazards research unit annual technical report Aerospace Medical Research Laboratory, Wright Patterson Air Force Base 118-123.
- Machle W. and Kitzmiller K.** (1935) - The effects of the inhalation of hydrogen fluoride. II. The response following exposure to low concentrations. *J Indust Hyg*, **17**, 223-229.
- Machle W., Thamann F., Kitzmiller K. and Cholak J.** (1934) - The effects of the inhalation of hydrogen fluoride. I. The response following exposure to high concentrations. *J Indust Hyg*, **16**, 129-145.
- Morris J.B.** (1979) The absorption, Distribution and Excretion of Inhaled Hydrogen Fluoride in the rat. New York, *University of Rochester*.
- Morris J.B. and Smith F.A.** (1982) - Regional deposition and absorption of inhaled hydrogen fluoride in the rat. *Toxicol Appl Pharmacol*, **62**, 1, 81-89.
- Rosenholtz M.J., Carson T.R., Weeks M.H., Wilinski F., Ford D.F. and Oberst F.W.** (1963) - A toxicopathologic study in animals after brief single exposures to hydrogen fluoride. *Amer Ind Hyg Assoc*, **24**, 253-261.

**Schorsch F.** (1996) - Etude de la toxicité de l'acide fluorhydrique administré par inhalation chez le rat. Détermination d'une relation entre la concentration, le temps et la mortalité INERIS. Etude LETE 94632.

**Stavert D.M., Archuleta D.C., Behr M.J. and Lehnert B.E.** (1991) - Relative acute toxicities of hydrogen fluoride, hydrogen chloride, and hydrogen bromide in nose- and pseudo-mouth-breathing rats. *Fundam Appl Toxicol*, **16**, 4, 636-655.

**ten Berge W.F., Zwart A. and Appelman L.M.** (1986) - Concentration-time mortality response relationship of irritant and systemically acting vapours and gases. *J Hazard Mater*, **13**, 301-309.

**Valentine R.** (1988a) - Preliminary report on the concentration - time - response relationships for hydrogen fluoride with attachments and cover letter dated 062188. EPA/OTS; Doc#FYI-OTS-0788-0607 'same as R.Valentine 1988. Preliminary report on the concentration - time - response relationships for hydrogen fluoride. DuPont HLR 281-88.

**Valentine R.** (1988b) - Test results of acute inhalation studies with anhydrous hydrogen fluoride with cover letter dated 031688. TSCATS/303700, EPA/OTS; Doc#FYI-OTS-0388-0607.

**Valentine R.** (1990) - Acute inhalation toxicity of hydrogen fluoride in rats (final report)with attachments and cover letter dated 082390. EPA/OTS; Doc#FYI-OTS-0890-0607.

**Vernot E.H., MacEwen J.D., Haun C.C. and Kinkead E.R.** (1977) - Acute toxicity and skin corrosion data for some organic and inorganic compounds and aqueous solutions. *Toxicol Appl Pharmacol*, **42**, 2, 417-423.

**Wing J.S., Brender J.D., Sanderson L.M., Perrotta D.M. and Beauchamp R.A.** (1991) - Acute health effects in a community after a release of hydrofluoric acid. *Arch Environ Health*, **46**, 3, 155-160.

**Wohlslagel J., DiPasquale L.C. and Vernot E.H.** (1976) - Toxicity of solid rocket motor exhaust: effects of HCl, HF, and alumina on rodents. *J Combust Toxicol*, **3**, 61-69.

## 9. ANNEXES

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

Etudes	Espèces	Durée d'exposition (min)	Concentration (ppm)	Nombre de décès	Nombre d'animaux par lot	Valeur
Schorsch (1996)	Rat	5	2 075	0	2	1
			2 888	0	2	
			3 450	0	2	
		8	1 775	0	2	
		10	3 450	0	2	
		11	2 888	0	2	
		15	1 000	0	2	
			1 775	0	2	
			2 075	0	2	
		20	3 450	0	2	
		22	2 888	0	2	
		30	1 000	0	2	
			1 775	0	2	
			2 075	0	2	
			3 450	0	2	
		45	2 075	1	2	
			2 888	1	2	
		60	1 000	0	2	
			1 775	1	2	
			3 450	2	2	
		70	2 075	1	2	
		86	2 888	2	2	
		90	1 000	0	2	
		120	1 000	1	2	
			1 775	2	2	



Etudes	Espèces	Durée d'exposition (min)	Concentration (ppm)	Nombre de décès	Nombre d'animaux par lot	Valeur
Higgins (1972)	Rat	5	12 440	1	10	1
			17 615	3	10	
			18 580	8	10	
			20 730	7	10	
			25 690	10	10	
<b>CL<sub>50</sub> 5 min = 18200 ppm</b>						
Mac Ewen (1970)	Rat	60	480	0	8	1
			960	2	8	
			1 440	5	8	
			2 160	7	8	
			2 650	8	8	
Wohlslagel (1976)	Rat	60	1 087	0	10	1
			1 108	2	10	
			1 405	3	10	
			1 565	8	10	
			1 765	10	10	
<b>CL<sub>50</sub> 60 min = 1395 ppm</b>						
Valentine (1988)	Rat (air sec)	5	9 730	0	4	2
			11 000	0	4	
			12 800	0	4	
			13 400	3	4	
			13 700	1	4	
			15 400	2	4	
			17 200	3	4	
			18 500	4	4	
			20 500	4	4	
		15	2 270	0	4	
			3 180	0	4	
			3 440	1	4	
			3 920	0	4	
			4 150	1	4	
			5 040	1	4	

Etudes	Espèces	Durée d'exposition (min)	Concentration (ppm)	Nombre de décès	Nombre d'animaux par lot	Valeur
Valentine (1988) suite	Rat	15	5 300	2	4	2
			5 860	1	4	
			6 630	1	4	
			7 100	2	4	
			7 430	3	4	
			7 910	3	4	
		30	1 560	0	4	
			1 590	1	4	
			1 700	0	4	
			2 140	1	4	
			2 360	0	4	
			2 470	2	4	
			2 720	0	4	
			3 080	3	4	
			3 100	1	4	
			3 410	4	4	
			3 520	4	4	
			3 740	4	4	
			3 830	3	4	
			4 320	3	4	
		60	576	0	4	
			1 150	0	4	
			1 500	2	4	
			1 520	2	4	
			1 750	1	4	
			1 790	4	4	
			1 800	3	4	
			2 010	3	4	
			3 300	4	4	

Etudes	Espèces	Durée d'exposition (min)	Concentration (ppm)	Nombre de décès	Nombre d'animaux par lot	Valeur
Mac Ewen (1974)	Rat	60	848	0	5	1
			1 097	3	5	
			1 576	5	5	
<b>CL<sub>50</sub> 60 min = 966 ppm</b>						
Morris (1979)	Rat	360	13,4	0	6	1 (?)
			33	0	6	
			87,8	0	6	
			141,5	0	6	
			180,6	6	6	
			218,4	6	6	
Valentine (1990)	Rat	60	953	0	4	2
			1 547	0	4	
			1 691	0	4	
			1 732	1	4	
			1 798	0	4	
			2 033	0	4	
			2 036	2	4	
			2 262	1	4	
			2 417	3	4	
			2 734	4	4	
Mac Ewen (1970)	Souris	60	500	3	5	1
			550	3	5	
			600	5	5	
Mac Ewen (1974)	Souris	60	351	0	10	1
			438	5	10	
			505	9	10	
			518	6	10	
			633	10	10	
<b>CL<sub>50</sub> 60 min = 456 ppm</b>						

Etudes	Espèces	Durée d'exposition (min)	Concentration (ppm)	Nombre de décès	Nombre d'animaux par lot	Valeur
Wohlslagel (1976)	Souris	60	263	0	10	1
			278	1	10	
			324	7	10	
			381	6	10	
			458	10	10	
<b>CL<sub>50</sub> 60 min = 342 ppm</b>						
Higgins (1972)	Souris	5	2 430	0	15	1
			4 500	5	15	
			7 615	10	15	
			8 140	8	15	
			11 010	15	15	
<b>CL<sub>50</sub> 5 min = 6247 ppm</b>						
Mac Ewen (1970)	Singe	60	690	0	4	1
			1 035	1	4	
			1 575	0	4	
			1 600	0	4	
			1 750	3	4	
			2 000	3	4	

**Tableaux 2, 3, 4, 5 et 6** : Seuils des effets létaux déterminés pour l'acide fluorhydrique.

**Tableau 2** : Résultats pour les **Souris** - Etudes de Higgins (1972) et Wohlsigel (1976)

Temps	CL1% [IC95]	CL50% [IC95]
<b>1</b>	1.89.10 <sup>+04</sup> [1.14.10 <sup>+04</sup> ;2.61.10 <sup>+04</sup> ]	4.22.10 <sup>+04</sup> [3.28.10 <sup>+04</sup> ;5.21.10 <sup>+04</sup> ]
<b>10</b>	1.27.10 <sup>+03</sup> [8.58.10 <sup>+02</sup> ;1.62.10 <sup>+03</sup> ]	2.83.10 <sup>+03</sup> [2.53.10 <sup>+03</sup> ;3.12.10 <sup>+03</sup> ]
<b>20</b>	5.64.10 <sup>+02</sup> [3.86.10 <sup>+02</sup> ;7.14.10 <sup>+02</sup> ]	1.25.10 <sup>+03</sup> [1.13.10 <sup>+03</sup> ;1.38.10 <sup>+03</sup> ]
<b>30</b>	3.50.10 <sup>+02</sup> [2.41.10 <sup>+02</sup> ;4.42.10 <sup>+02</sup> ]	7.80.10 <sup>+02</sup> [7.03.10 <sup>+02</sup> ;8.68.10 <sup>+02</sup> ]
<b>60</b>	1.55.10 <sup>+02</sup> [1.07.10 <sup>+02</sup> ;1.96.10 <sup>+02</sup> ]	3.46.10 <sup>+02</sup> [3.04.10 <sup>+02</sup> ;3.98.10 <sup>+02</sup> ]

Unités: temps en minutes, CL en ppm

Equation probit :  $P = \Phi (2.83 \times \ln(\text{concentration}) + 3.32 \times \ln(\text{temps}) - 30.2)$

**Tableau 3** : Résultats pour les **Souris** - Etudes de Higgins (1972), Mc Ewen (1970) et Wohlsigel (1976)

Temps	CL1% [IC95]	CL50% [IC95]
1	1.41.10 <sup>+04</sup> [7.92.10 <sup>+03</sup> ;2.06.10 <sup>+04</sup> ]	3.86.10 <sup>+04</sup> [2.87.10 <sup>+04</sup> ;5.03.10 <sup>+04</sup> ]
10	1.04.10 <sup>+03</sup> [6.54.10 <sup>+02</sup> ;1.41.10 <sup>+03</sup> ]	2.87.10 <sup>+03</sup> [2.53.10 <sup>+03</sup> ;3.23.10 <sup>+03</sup> ]
20	4.79.10 <sup>+02</sup> [3.04.10 <sup>+02</sup> ;6.41.10 <sup>+02</sup> ]	1.31.10 <sup>+03</sup> [1.18.10 <sup>+03</sup> ;1.46.10 <sup>+03</sup> ]
30	3.03.10 <sup>+02</sup> [1.93.10 <sup>+02</sup> ;4.05.10 <sup>+02</sup> ]	8.28.10 <sup>+02</sup> [7.41.10 <sup>+02</sup> ;9.35.10 <sup>+02</sup> ]
60	1.39.10 <sup>+02</sup> [8.79.10 <sup>+01</sup> ;1.86.10 <sup>+02</sup> ]	3.79.10 <sup>+02</sup> [3.27.10 <sup>+02</sup> ;4.42.10 <sup>+02</sup> ]

Unités: temps en minutes, CL en ppm

Equation probit :  $P = \Phi (2.26 \times \ln(\text{concentration}) + 2.55 \times \ln(\text{temps}) - 23.9)$

**Tableau 3** : Résultats pour les **Souris** - Etudes de Higgins (1972), Mc Ewen (1970, 1974) et Wohlsigel (1976)

Temps	CL1% [IC95]	CL50% [IC95]
1	1.66.10 <sup>+04</sup> [1.13.10 <sup>+04</sup> ;2.22.10 <sup>+04</sup> ]	3.86.10 <sup>+04</sup> [3.05.10 <sup>+04</sup> ;4.84.10 <sup>+04</sup> ]
10	1.25.10 <sup>+03</sup> [9.21.10 <sup>+02</sup> ;1.56.10 <sup>+03</sup> ]	2.90.10 <sup>+03</sup> [2.62.10 <sup>+03</sup> ;3.20.10 <sup>+03</sup> ]
20	5.76.10 <sup>+02</sup> [4.24.10 <sup>+02</sup> ;7.16.10 <sup>+02</sup> ]	1.33.10 <sup>+03</sup> [1.22.10 <sup>+03</sup> ;1.44.10 <sup>+03</sup> ]
30	3.65.10 <sup>+02</sup> [2.69.10 <sup>+02</sup> ;4.54.10 <sup>+02</sup> ]	8.46.10 <sup>+02</sup> [7.80.10 <sup>+02</sup> ;9.14.10 <sup>+02</sup> ]
60	1.68.10 <sup>+02</sup> [1.22.10 <sup>+02</sup> ;2.09.10 <sup>+02</sup> ]	3.88.10 <sup>+02</sup> [3.52.10 <sup>+02</sup> ;4.25.10 <sup>+02</sup> ]

Unités: temps en minutes, CL en ppm

Equation probit :  $P = \Phi (2.74 \times \ln(\text{concentration}) + 3.09 \times \ln(\text{temps}) - 29)$

**Tableau 5** : Résultats pour les **Rats** – Etudes de Schorsch (1996), Higgins (1972), Wolhslagel (1976), Mc Ewen (1970, 1974)

Temps	CL1% [IC95]	CL50% [IC95]
1	$3.33.10^{+04}$ [ $2.38.10^{+04}$ ; $4.35.10^{+04}$ ]	$8.58.10^{+04}$ [ $6.56.10^{+04}$ ; $1.10.10^{+05}$ ]
10	$3.37.10^{+03}$ [ $2.69.10^{+03}$ ; $3.85.10^{+03}$ ]	$8.63.10^{+03}$ [ $7.68.10^{+03}$ ; $9.63.10^{+03}$ ]
20	$1.69.10^{+03}$ [ $1.37.10^{+03}$ ; $1.88.10^{+03}$ ]	$4.32.10^{+03}$ [ $3.95.10^{+03}$ ; $4.71.10^{+03}$ ]
30	$1.13.10^{+03}$ [ $9.14.10^{+02}$ ; $1.25.10^{+03}$ ]	$2.88.10^{+03}$ [ $2.64.10^{+03}$ ; $3.13.10^{+03}$ ]
60	$5.66.10^{+02}$ [ $4.57.10^{+02}$ ; $6.37.10^{+02}$ ]	$1.44.10^{+03}$ [ $1.30.10^{+03}$ ; $1.60.10^{+03}$ ]

Unités: temps en minutes, CL en ppm

Equation probit :  $P = \Phi (2.64 \times \ln(\text{concentration}) + 2.63 \times \ln(\text{temps}) - 29.9)$

**Tableau 6** : Résultats pour les **Rats** – Etudes de Schorsch (1996)

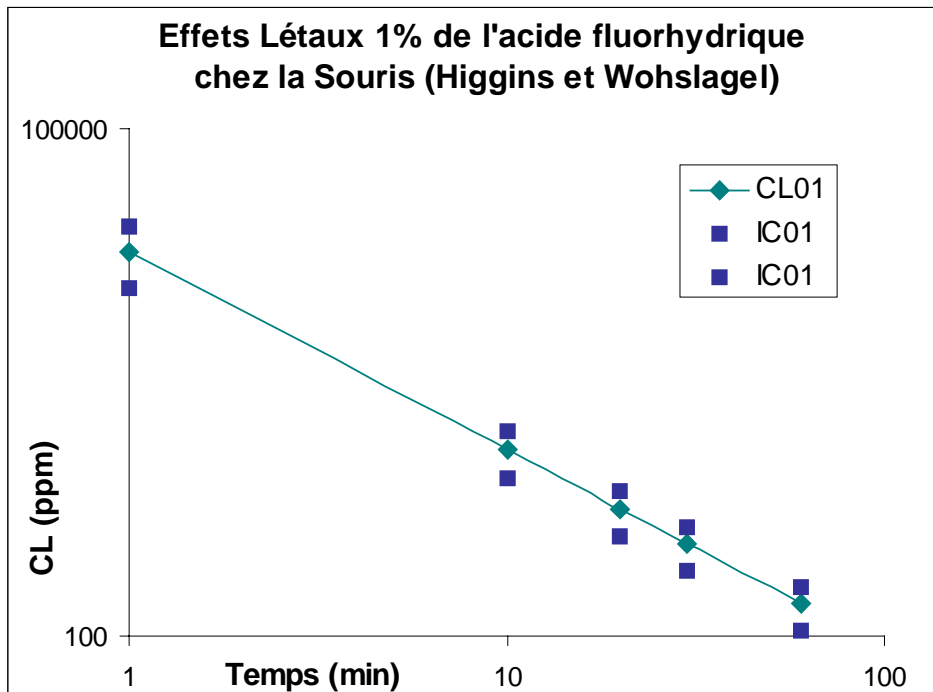
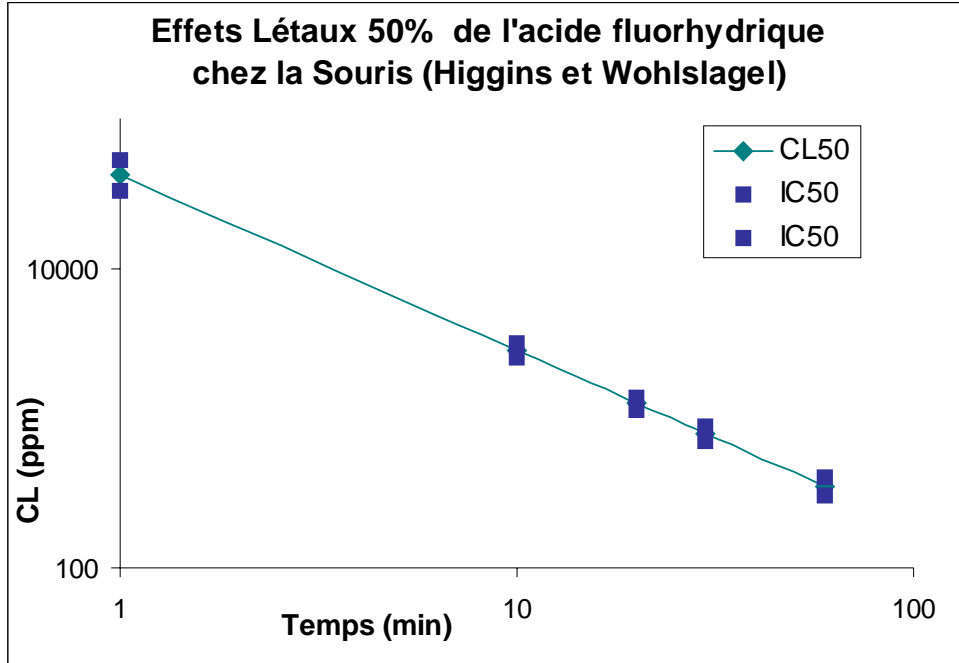
Temps	CL1% [IC95]	CL50% [IC95]
1	$8.42.10^{+04}$ [ $2.08.10^{+04}$ ; $1.01.10^{+06}$ ]	$1.52.10^{+05}$ [ $3.91.10^{+04}$ ; $3.29.10^{+06}$ ]
10	$7.49.10^{+03}$ [ $3.79.10^{+03}$ ; $1.89.10^{+04}$ ]	$1.34.10^{+04}$ [ $7.35.10^{+03}$ ; $5.39.10^{+04}$ ]
20	$3.60.10^{+03}$ [ $2.10.10^{+03}$ ; $6.04.10^{+03}$ ]	$6.50.10^{+03}$ [ $4.44.10^{+03}$ ; $1.59.10^{+04}$ ]
30	$2.35.10^{+03}$ [ $1.36.10^{+03}$ ; $3.28.10^{+03}$ ]	$4.26.10^{+03}$ [ $3.26.10^{+03}$ ; $7.90.10^{+03}$ ]
60	$1.13.10^{+03}$ [ $5.25.10^{+02}$ ; $1.47.10^{+03}$ ]	$2.05.10^{+03}$ [ $1.73.10^{+03}$ ; $2.62.10^{+03}$ ]

Unités: temps en minutes, CL en ppm

Equation probit :  $P = \Phi (3.44 \times \ln(\text{concentration}) + 3.59 \times \ln(\text{temps}) - 41)$

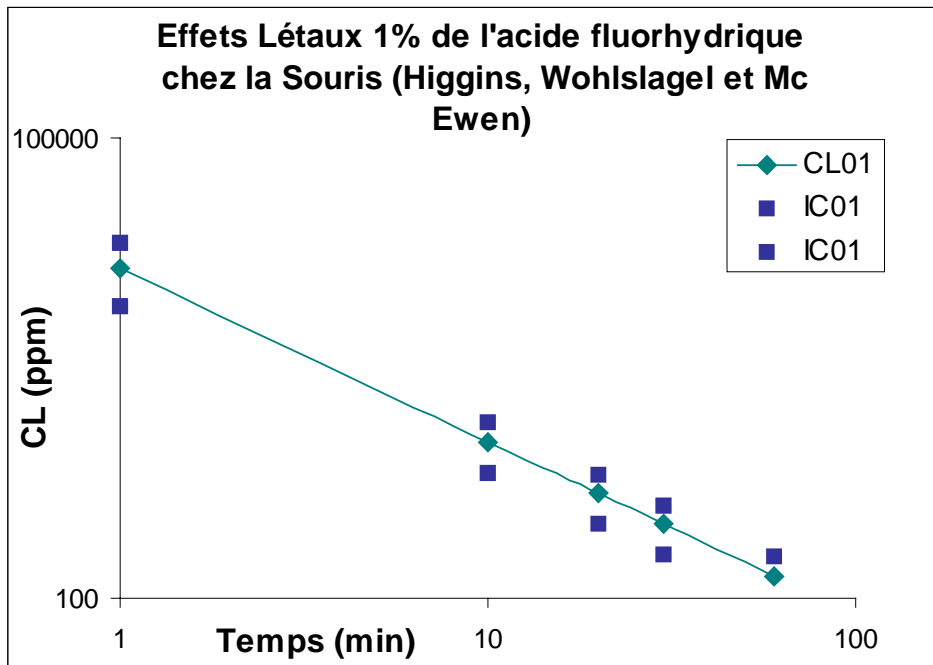
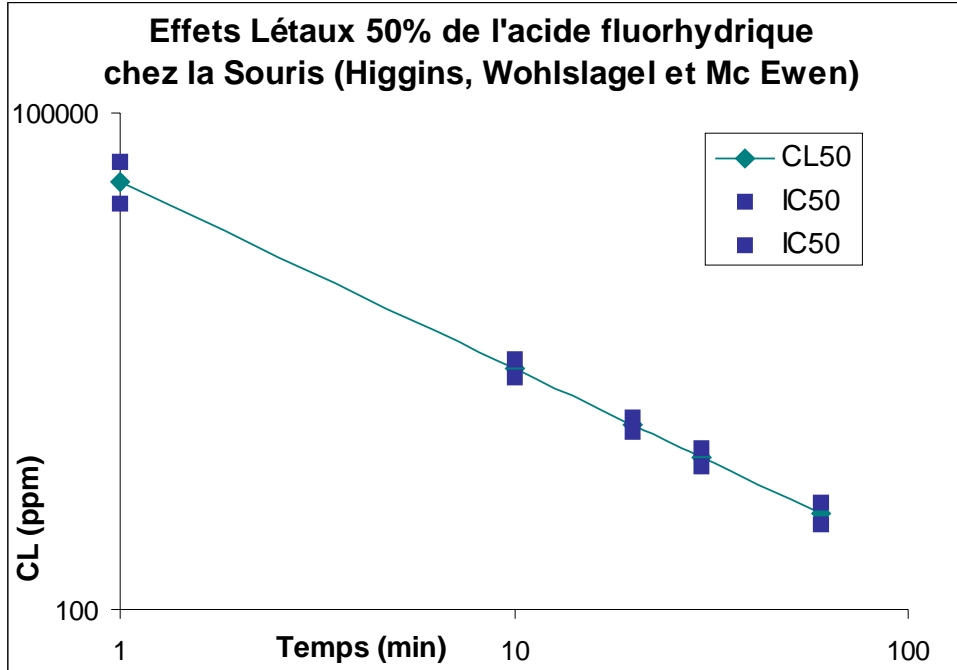
## Graphes : Seuils des effets létaux déterminés pour l'acide fluorhydrique

### Effets Létaux chez la SOURIS



## Graphes : Seuils des effets létaux déterminés pour l'acide fluorhydrique

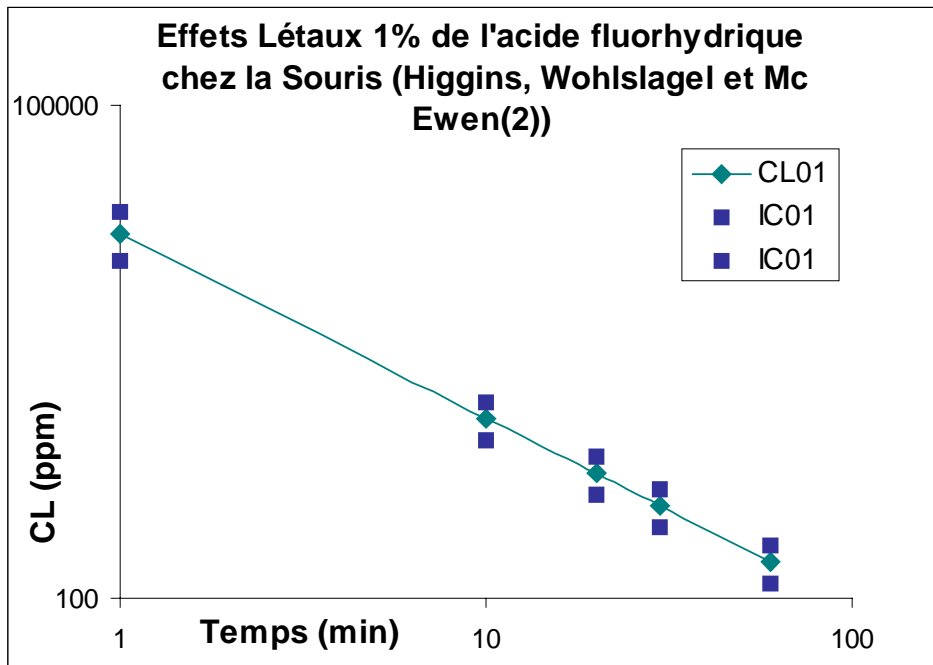
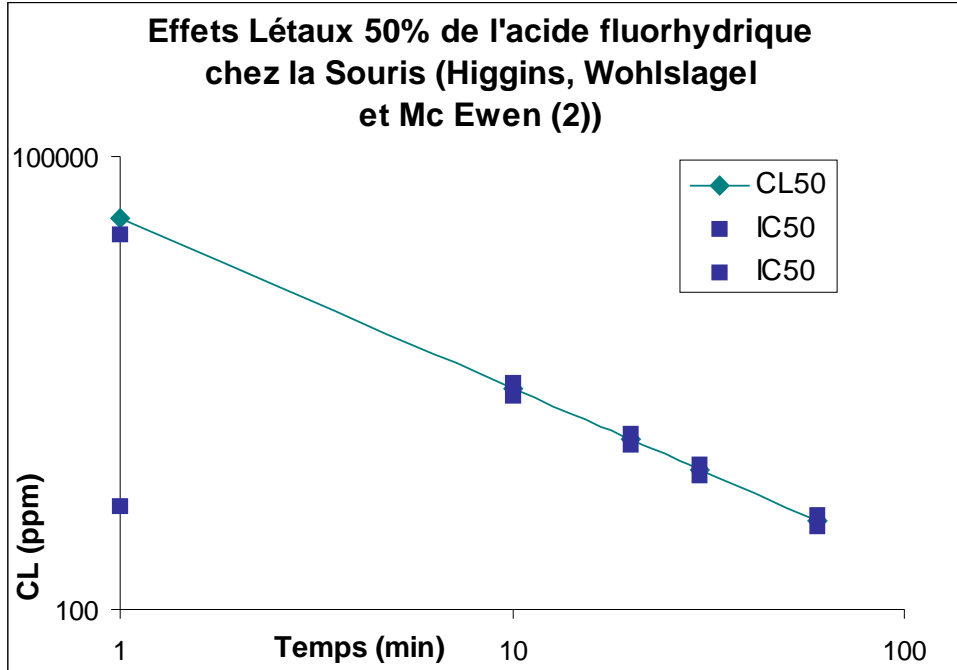
### Effets Létaux chez la SOURIS





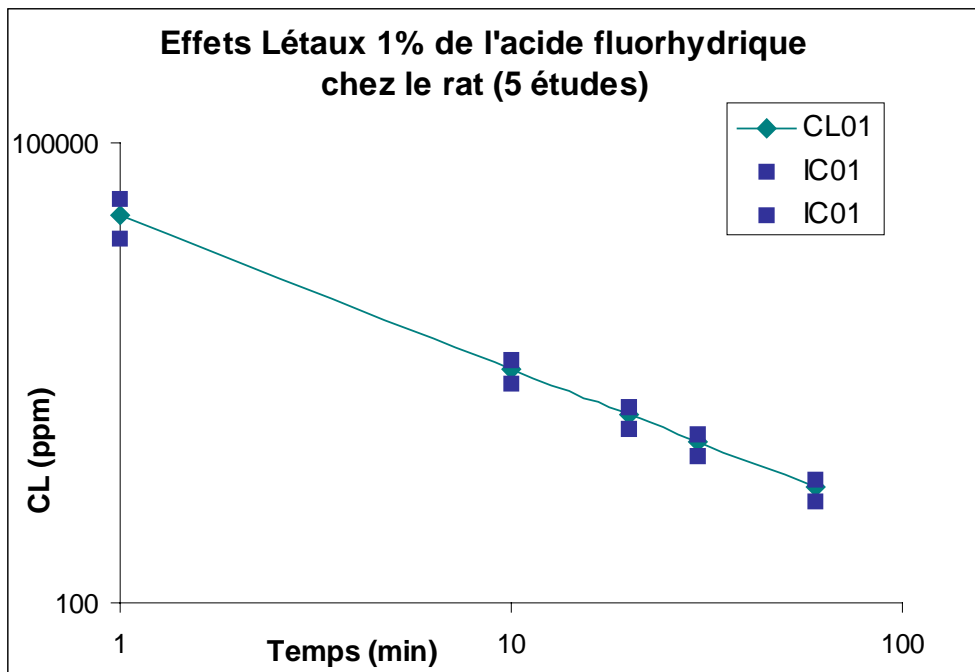
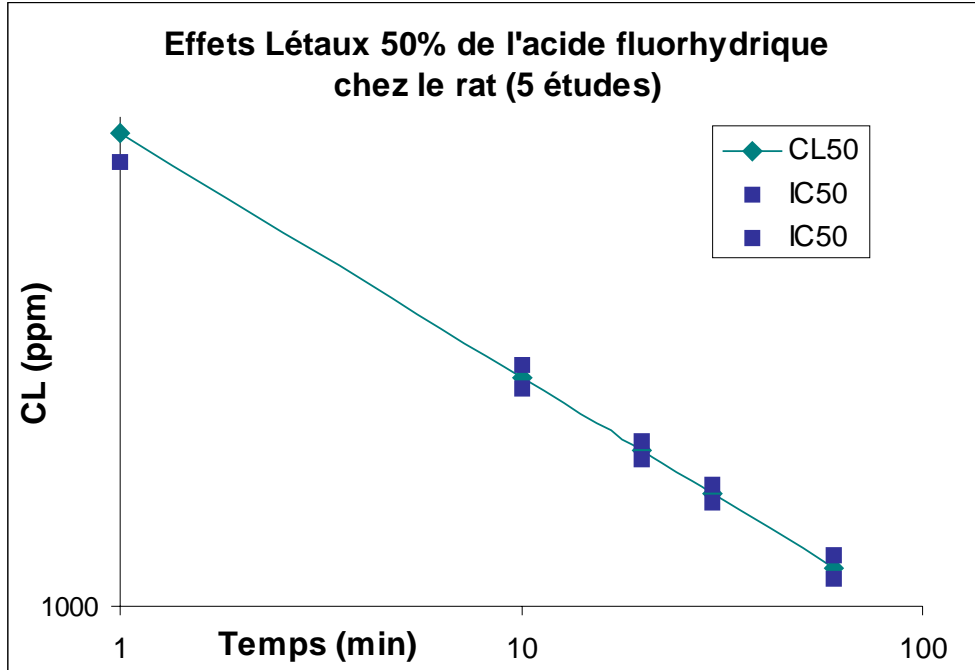
## Graphes : Seuils des effets létaux déterminés pour l'acide fluorhydrique

### Effets Létaux chez la SOURIS



## Graphes : Seuils des effets létaux déterminés pour l'acide fluorhydrique

### Effets Létaux chez le RAT



## Graphes : Seuils des effets létaux déterminés pour l'acide fluorhydrique

### Effets Létaux chez le Rat

