

ACROLEINE – N° CAS : 107-02-8

IDENTIFICATION DE LA SUBSTANCE

| | |
|---------------------------------------|---|
| Substance chimique | Acroléine |
| Autres dénominations/synonymes | Acraldéhyde, 2-propenal, aldéhyde acrylique |
| Numéro CAS | 107-02-8 |
| Formule moléculaire | C ₃ H ₄ O |
| Structure moléculaire | CH ₂ =CH-CH=O |

VTR RETENUES

| Type d'effet | Voie d'exposition | Facteur d'incertitude | Valeur de référence | Indice de confiance | Source, Année de révision |
|----------------|------------------------|-----------------------|---|---------------------|---------------------------|
| Effets à seuil | Inhalation (aiguë) | 100 | MRL = 6,9 µg.m ⁻³ | Moyen | ATSDR, 2007 |
| Effets à seuil | Inhalation (chronique) | 75 | VGAI = 0,8 µg.m ⁻³ | Elevé | ANSES, 2013 |
| Effets à seuil | Orale (subchronique) | 100 | MRL = 0,004 mg.kg ⁻¹ .j ⁻¹ | Moyen | ATSDR, 2007 |
| Effets à seuil | Orale (chronique) | 100 | RfD = 0,0005 mg.kg ⁻¹ .j ⁻¹ | Moyen | US EPA, 2003 |

PRINCIPALES ÉTUDES

Le paragraphe rapporte les études sur lesquelles s'appuient les Valeurs Toxicologiques de Référence (VTR) et les valeurs guides air intérieur (VGAi).

Effets à seuil

- **Inhalation**

Pour les études chez l'homme

Weber-Tschopp et al., 1977

Type d'étude : Volontaire sains.

Lieu : Zurich, Suisse.

Nombre de personnes étudiées : Traitement a : 54 sujets (31 hommes et 22 femmes),
Traitement b : 42 sujets (17 hommes et 25 femmes),
Traitement c : 46 sujets (21 hommes et 25 femmes).

Voie d'exposition : Inhalation.

Niveaux d'exposition / formes chimiques :

Traitement a : 40 minutes d'exposition continue à une concentration croissante d'acroléine comprises en 0 et 0,60 ppm,

Traitement b : 90 minutes à différentes concentrations d'acroléine (0 – 0,15 – 0,30 – 0,45 – 0,60 ppm),

Traitement c : 60 minutes d'exposition continue à une concentration de 0,3 ppm d'acroléine.

Groupe témoin : Les différentes mesures ont été réalisées chez les sujets avant le début de l'exposition.

Symptômes observés : L'irritation, une gêne, la fréquence de clignement des paupières et la fréquence respiratoire ont été suivies de manière périodique au cours des expositions.

Méthode développée dans l'étude : Différents protocoles opératoires ont permis d'évaluer les effets d'une exposition aiguë chez des volontaires exposés dans une chambre d'exposition.

Résultat de l'étude : l'irritation, la gêne ainsi que le clignement des yeux ont augmenté en fonction de la concentration en acroléine et de la durée de l'exposition jusqu'à un certain degré. Les fréquences respiratoires diminuent de manière inverse à l'augmentation de la concentration d'acroléine. Les modifications sont significatives pour des expositions comprises entre 0,09 et 0,3 ppm. Des irritations aiguës sont observées pour des expositions à 0,3 ppm pendant 10 à 20 minutes.

Qualité de l'étude : 2, l'étude est publiée en allemand avec un résumé en anglais. Le protocole de l'étude est recevable.

Darley et al., 1960

Type d'étude : Expérimentale chez le volontaire sain et les plantes (la partie de l'étude relative aux plantes n'est pas décrite ci-dessous).

Lieu : Californie, Etats Unis.

Nombre de personnes étudiées : 36 volontaires (26 hommes et 10 femmes)

Voie d'exposition : uniquement oculaire les volontaires étant équipés de masques reliés à des respirateurs avec des filtres de carbone.

Niveaux d'exposition / formes chimiques : une seule exposition de 5 minutes à 0,06 ppm – 1,3/1,6 ppm – 2,0/2,3 ppm.

Groupe témoin : non.

Symptômes observés : mesure de l'irritation oculaire.

Méthode développée dans l'étude : la mesure de l'irritation oculaire est réalisée par les sujets eux-mêmes par une évaluation des symptômes toutes les 30 secondes au moyen d'une échelle à trois niveaux : absence d'effet, moyen ou sévère.

Résultat de l'étude : l'irritation oculaire est observée dès la plus faible concentration de 0,06 ppm.

Qualité de l'étude : 2, l'étude est peu décrite ce qui limite sa qualité.

Pour les études expérimentales

Cassee et al., 1996

Espèce étudiée : Rat Wistar.

Sexe et nombre d'animaux par lot : mâles, le nombre d'animaux par groupe n'est pas clairement précisé ; il semble qu'il soit au moins de 5 individus.

Voie d'exposition : inhalation nez seul.

Substance - forme chimique : acroléine (pureté non précisée)

Temps et fréquence d'exposition : 6 h/j, selon deux schéma différents 1 jour (pour les deux doses les plus élevées) ou 3 jours consécutifs pour les trois doses.

Doses d'exposition / formes chimiques : 0,25 – 0,67 – 1,40 ppm.

Lot témoin : oui.

Protocole : Dans cette étude des expositions à d'autres composés ou à un mélange contenant de l'acroléine ont été testés. Seule la partie de l'étude consacrée à l'acroléine seule est rapportée ici. Cette étude a analysé les effets d'une exposition sur les voies respiratoires hautes. A l'issue de l'exposition les têtes des rats ont été prélevées et des analyses histopathologiques, de proliférations cellulaires et biochimiques de l'épithélium respiratoire et olfactif nasal ont été pratiquées. Une analyse statistique des résultats a été menée.

Résultats / effets observés :

Les effets sont essentiellement observés après 3 jours d'exposition. L'analyse des résultats est délicate car les résultats à la dose la plus élevée ne sont pas présentés.

L'acroléine induit des désordres et un épaissement de l'épithélium respiratoire sans effets sur le septum.

Une diminution des activités de la glutathion S transférase et de la glutathion réductase est observée après 3 jours d'exposition alors que l'activité glutathion peroxydase est augmentée.

Dose critique : Il est difficile de conclure dans la mesure où les effets semblent plus importants à la dose intermédiaire mais qu'ils ne sont pas rapportés à la dose la plus élevée.

Qualité de l'étude : 2, l'étude présente des limites en termes de précision quant à la pureté de l'acroléine, le nombre exact d'animaux par concentration et l'absence de résultats pour la concentration la plus élevée.

Dorman et al., 2008

Espèce étudiée : rats F344.

Sexe et nombre d'animaux par lot : 360 mâles à raison de 12 rats/concentration d'exposition/ temps de sacrifice.

Voie d'exposition : Exposition corps entier.

Substance - forme chimique : acroléine (pureté > 99 %)

Temps et fréquence d'exposition : 6 h/j, 5 j/semaine pendant 13 semaines.

Doses d'exposition / formes chimiques : 0,02 – 0,06 – 0,2 – 0,6 – 1,8 ppm d'acroléine.

Lot témoin : oui.

Protocole : le protocole a été réalisé selon les lignes directrices relatives à la santé et à l'utilisation des animaux de laboratoire. L'état général de la santé des animaux a été suivi lors de l'arrivée au laboratoire puis une fois par semaine pendant toute la durée de l'étude. Des lots d'animaux ont été autopsiés à différents temps après 4 – 14 – 30 et 65 jours d'exposition ainsi que 60 jours après la fin de la période d'exposition. Une analyse histopathologique du tractus respiratoire a été pratiquée. Une analyse statistique des résultats a été réalisée.

Résultats / effets observés : L'exposition à l'acroléine a induit une diminution du poids corporel par rapport aux témoins notamment pour des expositions $\geq 0,06$ ppm. L'examen histopathologique a montré un épithélium olfactif inflammatoire dans la cavité nasale et une perte de neurones olfactifs après une exposition à 1,8 ppm. Les expositions à l'acroléine sont associées avec une inflammation, une hyperplasie et une métaplasie squameuse de l'épithélium respiratoire. La paroi latérale est le site le plus sensible et une augmentation de la prolifération cellulaire de l'épithélium respiratoire survient pour des expositions de 4 à 30 jours pour des concentrations $\geq 0,6$ ppm. Les auteurs proposent une NOAEC de 0,2 ppm pour les effets nasaux.

Dose critique : Inflammation respiratoire LOAEC = 0,6 ppm, NOAEC = 0,2 ppm.

Qualité de l'étude : 1, étude bien décrite et suivant les lignes directrices.

Feron et al., 1978

Espèce étudiée : hamster Syrien doré, rats Wistar et lapins.

Sexe et nombre d'animaux par lot : 20 hamsters, 12 rats et 4 lapins /lot.

Voie d'exposition : inhalation, corps entier.

Substance - forme chimique : vapeur d'acroléine.

Temps et fréquence d'exposition : 6 h/j, 5 j/semaine pendant 13 semaines.

Doses d'exposition / formes chimiques : 0,4 – 1,4 – 4,9 ppm.

Lot témoin : oui.

Protocole : Les animaux bénéficient d'un suivi régulier de leur poids corporel, de leur consommation de nourriture. Un bilan hématologique et urinaire a été pratiqué à 12 semaines. Le jour suivant la fin de l'exposition les animaux ont été autopsiés pour analyse des différents organes. Une analyse statistique des résultats a été pratiquée.

Résultats / effets observés : Les effets les plus marqués sont observés à la concentration la plus élevée : mortalité des rats, irritation nasale et oculaire, diminution du poids corporel, altérations histopathologiques du tractus respiratoire chez toutes les espèces. Les altérations histopathologiques correspondent à une destruction et des hyperplasies et des métaplasies de l'épithélium des voies

respiratoires accompagnées par des altérations inflammatoires. Les rats sont les plus sensibles et les effets dose-dépendants apparaissent dès 0,4 ppm. Cette concentration est sans effet chez les deux autres espèces.

Dose critique : LOAEC de 0,4 ppm pour les effets sur le tractus respiratoire chez le rat.

Qualité de l'étude : 2, étude de bonne qualité qui suit les protocoles habituels cependant les données individuelles ne sont pas toutes disponibles.

- **Voie orale**

NTP, 2006

L'étude a été réalisée en 1995 mais le rapport a été publié en 2006. Il semble qu'une première version du rapport ait été disponible dès 1998.

Espèce étudiée : Rats F344/N et souris B6C3F1.

Sexe et nombre d'animaux par lot : mâles et femelles, 10 animaux/sexe /dose.

Voie d'exposition : orale par gavage.

Substance - forme chimique : acroléine (pureté 98,8 %) dans 0,5 % de méthyl cellulose.

Temps et fréquence d'exposition : 5 j.sem⁻¹ pendant 14 semaines.

Doses d'exposition / formes chimiques : rats : 0,75 – 1,25 – 2,5 – 5 – 10 mg.kg⁻¹.j⁻¹ et souris : 1,25 – 2,5 – 5 – 10 – 20 mg.kg⁻¹.j⁻¹.

Lot témoin : 0,5 % de méthyl cellulose.

Protocole : les animaux ont bénéficié d'un suivi hebdomadaire tout au long de l'étude. Des analyses hématologiques et biochimiques cliniques ont été réalisées ainsi que l'histopathologie des animaux témoins et de ceux exposés à la dose la plus élevée. L'étude a été réalisée en conformité avec les bonnes pratiques de laboratoire et une analyse statistique des données a été réalisée.

Résultats / effets observés : Des lésions macroscopiques du pré-estomac et de l'estomac sont observées à 10 mg.kg⁻¹.j⁻¹ chez les rats mâles et femelles et à 20 mg.kg⁻¹.j⁻¹ chez les souris femelles. L'analyse histopathologique a révélé une augmentation statistiquement significative de l'incidence des hyperplasies squameuses de l'épithélium du pré-estomac à 5 et 10 mg.kg⁻¹.j⁻¹ chez les rats mâles à 2,5 mg.kg⁻¹.j⁻¹ et au-delà chez les rats femelles et à 2,5 - 5 et 10 mg.kg⁻¹.j⁻¹ chez les souris mâles et femelles. Les rats mâles et femelles exposés à 10 mg.kg⁻¹.j⁻¹ et les souris mâles et femelles exposées à 20 mg.kg⁻¹.j⁻¹ présentent une augmentation statistiquement significative des hémorragies de l'estomac glandulaire. Les souris femelles exposées à 20 mg.kg⁻¹.j⁻¹ présentent également une augmentation statistiquement significative de l'inflammation et des nécroses épithéliales de l'estomac glandulaire.

Dose critique : Le LOAEL le plus bas est observé pour les hyperplasies du pré-estomac à 2,5 mg.kg⁻¹.j⁻¹ chez les souris mâles et chez les femelles rat et souris, il est associé avec un NOAEL de 1,25 mg.kg⁻¹.j⁻¹. Chez les rats mâles, le LOAEL est de 5 mg.kg⁻¹.j⁻¹ et le NOAEL de 2,5 mg.kg⁻¹.j⁻¹.

Qualité de l'étude : 1, l'étude est réalisée selon les recommandations de suivi de la qualité, le nombre de doses, d'animaux et les différents éléments du protocole sont cohérents avec la pratique des lignes directrices de l'OCDE.

Parent et al., 1992

Espèce étudiée : Rat Sprague Dawley.

Sexe et nombre d'animaux par lot : 70 animaux/sexe/dose.

Voie d'exposition : voie orale par gavage.

Substance - forme chimique : acroléine (pureté de 94,9 à 98,5 % avec des taux de d'hydroquinone compris entre 0,25 et 0,31 %).

Temps et fréquence d'exposition : quotidienne pendant 2 ans.

Doses d'exposition / formes chimiques : 0,05 – 0,5 – 2,5 mg.kg⁻¹.j⁻¹ acroléine en solution dans l'eau.

Lot témoin : oui.

Protocole : Dix animaux par sexe et par dose ont été euthanasiés au bout d'un an. Pour tous les autres animaux, des observations quotidiennes et des mesures de différents paramètres cliniques, hématologiques et urinaires ont été pratiquées à 3, 6, 12 et 18 mois de traitement et immédiatement à la fin de l'exposition. Les poids absolu et relatif des différents organes ont été mesurés lors de l'euthanasie des animaux. Un examen histopathologique des différents organes (cœur, foie, reins, cerveau, glandes thyroïde et parathyroïde, glande surrénale, rate, ovaires, pituitaire et testicules) a également été pratiqué.

Résultats / effets observés : Les seuls effets observés chez les rats traités sont une diminution statistiquement significative des niveaux de créatinine phosphokinase associée à une augmentation prématurée de la mortalité chez les mâles et les femelles. Il n'y a aucune augmentation statistiquement significative des lésions histopathologiques chez les rats traités.

Le paramètre le plus sensible est une augmentation précoce de la mortalité cumulée chez les mâles et les femelles. Ces données sont issues des courbes de survie. La survie est réduite de manière statistiquement significative chez les mâles après un an d'exposition à la dose la plus élevée (p<0,05), la diminution n'est pas statistiquement significative à la dose intermédiaire. Les résultats chez les femelles sont relativement similaires.

Dose critique : LOAEL = 0,5 mg.kg⁻¹.j⁻¹ et NOAEL 0,05 mg.kg⁻¹.j⁻¹.

Qualité de l'étude : 1, le protocole de l'étude est en cohérence avec les recommandations des lignes directrices de l'OCDE.

CLASSIFICATION

Les classifications du CLP, de l'IARC et l'US EPA sont rapportées. Elles peuvent être complétées si besoin par des éléments d'informations.

| | Classement Cancérogène Mutagène Reprotoxique | Source |
|--------------------------------------|---|--|
| Cancérogénèse | L'acroléine a été évaluée par l'Union Européenne mais n'est pas classée. L'acroléine est classée en Groupe 3 ⁽¹⁾ par l'IARC US EPA : Données inadéquates chez l'homme et l'animal. | ECHA, 2012 IARC, 1995 US EPA, 2003 |
| Mutagenèse | L'acroléine a été évaluée par l'Union Européenne mais n'est pas classée | ECHA, 2012 |
| Toxicité pour la reproduction | L'acroléine a été évaluée par l'Union Européenne mais n'est pas classée | ECHA, 2012 |

Les études de génotoxicité montrent des effets mutagènes *in vitro* sur bactérie, ces effets ne sont pas retrouvés *in vivo* chez l'animal.

En l'absence d'effet cancérogène et/ou génotoxique démontré, seule une approche à seuil de dose est proposée.

VALEURS TOXICOLOGIQUES DE RÉFÉRENCE ET CHOIX DE VTR

- VTR disponibles

| Substances chimiques (n°CAS) | Valeur de référence | Source, Année de révision |
|----------------------------------|------------------------------------|---------------------------|
| EFFETS A SEUIL | | |
| <i>Inhalation (aigüe)</i> | | |
| Acroléine (107-02-8) | MRL = 6,9 µg.m ⁻³ | ATSDR, 2007 |
| | REL = 2,5 µg.m ⁻³ | OEHHA, 2008 |
| | REL = 0,7 µg.m ⁻³ (8 h) | OEHHA, 2008 |
| <i>Inhalation (subchronique)</i> | | |
| | MRL = 0,09 µg.m ⁻³ | ATSDR, 2007 |

¹ Substance classable pour ses effets chez l'homme.

| Substances chimiques (n°CAS) | Valeur de référence | Source, Année de révision |
|-------------------------------|---|---------------------------|
| Inhalation (chronique) | | |
| | RfC = 0,02 $\mu\text{g}\cdot\text{m}^{-3}$ | US EPA, 2003 |
| | TC = 0,4 $\mu\text{g}\cdot\text{m}^{-3}$ | OMS CICAD, 2002 |
| | REL = 0,35 $\mu\text{g}\cdot\text{m}^{-3}$ | OEHHA, 2008 |
| Orale (subchronique) | | |
| | MRL = 0,004 $\text{mg}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{j}^{-1}$ | ATSDR, 2007 |
| Orale (chronique) | | |
| | RfD = $5\cdot 10^{-4}$ $\text{mg}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{j}^{-1}$ | US EPA, 2003 |
| | TC provisoire = 1,5 $\mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$ soit $7,5\cdot 10^{-3}$ $\text{mg}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{j}^{-1}$ | OMS CICAD, 2002 |

- Valeur Guides Air Intérieur (VGAI)² existantes

| Substances chimiques (n°CAS) | Valeur Guide Air Intérieur | Source, Année de révision |
|---|--|---------------------------|
| EFFETS A SEUIL | | |
| Inhalation (court terme³) | | |
| Acroléine (107-02-8) | VGAI = 6,9 $\mu\text{g}\cdot\text{m}^{-3}$ | ANSES, 2013 |
| Inhalation (long terme⁴) | | |
| | VGAI = 0,8 $\mu\text{g}\cdot\text{m}^{-3}$ | ANSES, 2013 |

² VGAI : valeur numérique associée à un temps d'exposition correspondant à une concentration dans l'air d'une substance chimique en dessous de laquelle aucun effet sanitaire ou (dans le cas de composés odorants) aucune nuisance ou aucun effet indirect important sur la santé n'est en principe attendu pour la population générale. Les VGAI ne sont pas des VTR ; elles sont développées par l'ANSES.

³ Durée d'exposition de 1 heure.

⁴ Durée d'exposition supérieure ou égale à 1 an.

Justification scientifique des valeurs toxicologiques de référence

VTR à seuil

- **Inhalation**

Exposition aiguë

ATSDR

L'ATSDR propose un MRL $6,9 \mu\text{g}\cdot\text{m}^{-3}$ pour une exposition aiguë par inhalation (ATSDR, 2007)

Cette valeur est basée sur une étude chez le volontaire sain (homme et femme) exposé pendant 60 minutes à 0,3 ppm d'acroléine (Weber-Tschopp et al., 1977). Les effets critiques retenus sont la diminution de 10 % de la fréquence de ventilatoire, l'irritation du nez et de la gorge qui surviennent à 0,3 ppm (LOAEC) pour 1 h d'exposition.

Facteurs d'incertitude : Un facteur d'incertitude de 100 a été appliqué correspondant à un facteur de 10 pour la variabilité au sein de l'espèce humaine et un facteur de 10 pour l'utilisation d'une LOAEC à la place d'une NOAEC.

Calcul : $0,3 \text{ ppm} \times 1/100 = 0,003 \text{ ppm}$ soit $0,007 \mu\text{g}\cdot\text{m}^{-3}$

Indice de confiance : Cet organisme ne détermine pas d'indice de confiance.

OEHHA

L'OEHHA propose un REL $2,5 \mu\text{g}\cdot\text{m}^{-3}$ pour une exposition aiguë par inhalation (OEHHA, 2008)

Cette valeur est basée sur deux études menées chez le volontaire sain (homme et femme) celle de Weber-Tschopp et al., 1977 et celle de Darley et al., 1960. Ces deux études mesurent le même paramètre d'irritation oculaire, et nasale pour celle de Weber-Tschopp. Un calcul de REL a été réalisé à partir de chacune des deux études pour l'irritation oculaire :

Darley et al., 1960 : LOAEC de 0,06 ppm retenue pour une irritation oculaire pour une exposition de 5 minutes.

Weber-Tschopp et al., 1977 : LOAEC de 0,07 ppm pour une irritation des yeux pour une exposition de 40 minutes.

Facteurs d'incertitude : Un facteur d'incertitude de 60 correspondant à un facteur de 10 pour tenir de la variabilité au sein de la population et notamment de la plus grande sensibilité des enfants dans l'exacerbation de l'asthme et un facteur de 6 pour l'utilisation d'une LOAEC.

Calcul :

Etude de Darley : $0,06 \text{ ppm} \times 1/60 = 0,001 \text{ ppm}$ soit $2,3 \mu\text{g}\cdot\text{m}^{-3}$

Etude de Weber-Tschopp : $0,07 \text{ ppm} \times 1/60 = 0,0012 \text{ ppm}$ soit $2,7 \mu\text{g}\cdot\text{m}^{-3}$

La moyenne géométrique de ces deux REL a été réalisée pour le calcul du REL aigu soit $2,5 \mu\text{g}\cdot\text{m}^{-3}$

Indice de confiance : Cet organisme ne détermine pas d'indice de confiance.

L'OEHHA propose un REL $0,7 \mu\text{g}\cdot\text{m}^{-3}$ pour une exposition aiguë (8 h) par inhalation (OEHHA, 2008)

Cette valeur est basée sur une étude expérimentale de 13 semaines chez le rat (Dorman et al., 2008). De cette étude, une NOAEC de 0,2 ppm et une LOAEC de 0,6 ppm ont été déterminées pour les lésions de l'épithélium respiratoire.

Un ajustement à une durée d'exposition continue a été calculé (6 h/24 h x 5 j/7 j). Il prend également en compte les des volumes inhalés :

$$\text{NOAEL}_{\text{ADJ}} = 0,2 \times 6 \text{ h}/24 \text{ h} \times 5 \text{ j}/7 \text{ j} \times 20 \text{ m}^3/10 \text{ m}^3 = 0,071 \text{ ppm}$$

Une concentration équivalente chez l'homme a ensuite été calculée avec un facteur d'ajustement dosimétrique (DAF) pour tenir compte des différences entre l'homme et l'animal :

$$\text{NOAEL}_{\text{ADJ HEC}} = 0,071 \text{ ppm} \times 0,85 = 0,06 \text{ ppm}$$

Facteurs d'incertitude :

Un facteur d'incertitude 200 a été appliqué correspondant à un facteur de 6 pour l'extrapolation des données de l'animal à l'homme (2 pour les paramètres toxicocinétiques et 3 pour les paramètres toxicodynamiques), un facteur 10 pour la variabilité au sein de l'espèce humaine (pour les paramètres toxicodynamiques du fait d'une potentielle exacerbation de l'asthme chez les enfants) et un facteur 3 pour l'utilisation d'une étude subchronique pour l'élaboration d'une VTR chronique.

Calcul : $0,06 \text{ ppm} \times 1/200 = 0,0003 \text{ ppm}$ soit $0,7 \mu\text{g}\cdot\text{m}^{-3}$

Indice de confiance : Cet organisme ne détermine pas d'indice de confiance.

ANSES

L'ANSES propose une VGAI $6,9 \mu\text{g}\cdot\text{m}^{-3}$ pour une durée d'exposition de 1 heure par inhalation (ANSES, 2013)

Cette valeur est basée sur celle de l'ATSDR, 2007.

La valeur de l'ATSDR a été jugée de bonne qualité par l'ANSES. Elle a été adoptée comme VGAI pour une durée d'exposition courte de 1 heure.

➤ **CHOIX DE L'INERIS**

L'INERIS propose de retenir pour une exposition aiguë à l'acroléine par inhalation la VTR aiguë de $6,9 \mu\text{g}\cdot\text{m}^{-3}$ de l'ATSDR, retenue comme VGAI par l'ANSES.

Trois valeurs ont été développées par les différents organismes une par l'ATSDR (2007) et deux par l'OEHHA (2008).

La valeur de l'ATSDR est construite à partir d'une étude expérimentale chez l'homme (Weber-Tschopp et al., 1977) de qualité recevable. La première valeur de l'OEHHA repose sur deux études expérimentales chez l'homme : la même que celle retenue par l'ATSDR (Weber-Tschopp et al., 1977) et une étude plus ancienne peu décrite et dont les résultats peuvent être biaisés du fait de l'utilisation d'une autoévaluation (Darley et al., 1960). La seconde valeur de l'OEHHA repose sur une étude subchronique chez le rat (Dorman et al., 2008).

Compte tenu des données disponibles l'approche de l'OEHHA basée sur une étude subchronique chez l'animal ne paraît pas adaptée, celle, également de l'OEHHA, consistant à retenir deux études différentes chez l'homme puis à faire la moyenne géométrique des deux valeurs n'est pas non plus recevable.

Pour l'approche de l'ATSDR, l'effet critique retenu est pertinent et le choix des facteurs d'incertitude également. Dans ces conditions, c'est la valeur de l'ATSDR qui a également été retenue par l'ANSES pour l'élaboration d'une VGAI d'une 1 heure que l'INERIS retient.

Indice de confiance : l'indice de confiance est moyen : la qualité de l'étude source est recevable et l'utilisation des facteurs d'incertitude est adaptée.

*Exposition sub-chronique***ATSDR****L'ATSDR propose un MRL 0,09 $\mu\text{g}\cdot\text{m}^{-3}$ pour une exposition subchronique par inhalation (ATSDR, 2007)**

Cette valeur est basée sur une étude expérimentale chez des rats, hamster et lapins exposés pendant à 0 - 0,44 – 1,4 – 4,9 ppm d'acroléine $6 \text{ h}\cdot\text{j}^{-1}$, $5 \text{ j}\cdot\text{sem}^{-1}$ pendant 13 semaines (Feron et al., 1978). L'effet critique retenu est la survenue de métaplasie de l'épithélium nasal chez le rat qui survient à 0,4 ppm (LOAEC). Une approche par benchmark dose n'a pas pu être appliquée en l'absence des données individuelles.

Un ajustement à une durée d'exposition continue (6 h/24 h, 5 j/7 j) a été pratiqué :

$$\text{LOAEC}_{\text{ADJ}} = \text{LOAEC} \times 6 \text{ h}/24 \text{ h}, 5 \text{ j}/7 \text{ j} = 0,71 \text{ ppm}$$

Une LOAEC équivalent chez l'homme a été calculée en tenant des différences entre le rat et l'homme en prenant un rapport de dépôt⁵ « Regional Gas Dose Ratio » (RGDR) de 0,17 sur la base des recommandations de l'US EPA, 1994 :

$$\text{LOAEC}_{\text{HEC ADJ}} = \text{LOAEC}_{\text{ADJ}} \times 0,17 = 0,012 \text{ ppm}$$

Facteurs d'incertitude : Un facteur d'incertitude de 300 a été appliqué correspondant à un facteur de 10 pour la variabilité au sein de l'espèce humaine, un facteur de 3 pour tenir compte des extrapolations de l'animal à l'homme après utilisation des ajustements dosimétriques et un facteur de 10 pour l'utilisation d'une LOAEC à la place d'une NOAEC.

Calcul : $0,012 \text{ ppm} \times 1/300 = 0,00004 \text{ ppm}$ soit $0,09 \mu\text{g}\cdot\text{m}^{-3}$

Indice de confiance : Cet organisme ne détermine pas d'indice de confiance.

➤ **CHOIX DE L'INERIS****L'INERIS propose de ne pas retenir de valeur pour une exposition sub-chronique à l'acroléine par inhalation.**

Seul l'ATSDR a développé une valeur en 2007.

Cette valeur est basée sur une étude expérimentale pour une exposition subchronique par inhalation de bonne qualité. L'effet critique retenu est pertinent. Cependant, il existe une autre étude, pour la même durée d'exposition sub-chronique par inhalation (Dorman et al. 2008). Les effets critiques sont également des altérations de l'épithélium respiratoire et la gamme de concentration est plus étendue ce qui permet de déterminer une NOAEC alors que celle de Feron ne permet de déterminer qu'une LOAEC.

La méthode de construction de cette valeur de l'ATSDR pour une exposition subchronique et l'utilisation des facteurs d'incertitude est adaptée. Cependant, la construction d'une VTR à partir d'une NOAEC à la place d'une LOAEC permettrait de diminuer les incertitudes.

Même si cette valeur de l'ATSDR est de qualité recevable, l'existence d'une autre étude pourrait conduire à déterminer une VTR plus pertinente. Ainsi, la valeur développée par l'ATSDR pour une exposition sub-chronique étant plus basse que la valeur calculée pour une exposition chronique n'est pas retenue par l'INERIS.

⁵ Rapport entre le volume de gaz inhalé par minute et la surface des voies respiratoires d'une des trois régions du système respiratoire (extrathoracique, trachéo-bronchique et pulmonaire), qui permet d'établir entre l'animal et l'humain un rapport d'équivalence des doses d'exposition aux gaz.

*Exposition chronique***US EPA****L'US EPA propose une RfC 0,02 µg.m⁻³ pour une exposition chronique par inhalation (US EPA, 2003)**

Cette valeur est basée sur la même étude expérimentale que celle retenue par l'ATSDR pour l'élaboration de sa VTR subchronique (Feron et al., 1978). L'effet critique retenu est une métaplasie de l'épithélium nasal chez le rat qui survient à 0,4 ppm soit 0,9 mg.m⁻³ (LOAEL). Une benchmark dose n'a pas pu être calculée en l'absence des données individuelles.

Un ajustement à une durée d'exposition continue (6 h/24 h, 5 j/7 j) a été pratiqué :

$$\text{LOAEC}_{\text{ADJ}} = \text{LOAEC} \times 6 \text{ h/24 h}, 5 \text{ j/7 j} = 0,16 \text{ mg.m}^{-3}$$

Une LOAEC équivalente chez l'homme a été calculée en tenant compte des différences entre le rat et l'homme en prenant un RGDR de 0,14 sur la base des recommandations de l'US EPA (1994) :

$$\text{LOAEC}_{\text{HEC ADJ}} = \text{LOAEC}_{\text{ADJ}} \times 0,14 = 0,02 \text{ mg.m}^{-3}$$

Facteurs d'incertitude : Un facteur d'incertitude de 1 000 a été appliqué correspondant à un facteur de 10 pour la variabilité au sein de l'espèce humaine, un facteur de 3 pour tenir compte des extrapolations de l'animal à l'homme après utilisation des ajustements dosimétriques, un facteur de 3 pour l'utilisation d'une LOAEC à la place d'une NOAEC et un facteur 10 pour l'utilisation d'une étude subchronique pour l'élaboration d'une VTR chronique.

Calcul : $0,02 \text{ mg.m}^{-3} \times 1/1\ 000 = 0,00002 \text{ mg.m}^{-3}$ soit $0,02 \text{ µg.m}^{-3}$

Indice de confiance : L'US EPA accorde un indice de confiance moyen dans l'étude retenue, faible à moyen dans la base de données et moyen dans la valeur qu'il a élaborée.

L'OMS CICAD propose une TC de 0,4 µg.m⁻³ pour une exposition chronique par inhalation (OMS CICAD, 2002)

Cette valeur est basée sur une étude expérimentale de 3 jours chez le rat (Cassee *et al.*, 1996). De cette étude une benchmark concentration (BMC) a été calculée pour l'augmentation de l'incidence des altérations, de l'épaississement, des nécroses, des desquamations et de l'hyperplasie de l'épithélium nasal BMCL₀₅ de 0,14 mg.m⁻³.

Un ajustement à une durée d'exposition continue a été calculé (6 h/24 h) :

$$\text{BMCL}_{05\text{ADJ}} = 0,14 \times 6 \text{ h/24 h} = 0,035 \text{ mg.m}^{-3}$$

Facteurs d'incertitude : Un facteur d'incertitude de 100 a été appliqué correspondant à un facteur 10 pour l'extrapolation des données de l'animal à l'homme et un facteur 10 pour la variabilité au sein de l'espèce humaine.

Calcul : $0,035 \text{ mg.m}^{-3} \times 1/100 = 0,00035 \text{ mg.m}^{-3}$ soit $0,35 \text{ µg.m}^{-3}$ arrondi à $0,4 \text{ µg.m}^{-3}$

Indice de confiance : Cet organisme ne détermine pas d'indice de confiance.

L'OEHHA propose un REL 0,35 µg.m⁻³ pour une exposition chronique par inhalation (OEHHA, 2008)

Cette valeur est basée sur une étude expérimentale de 13 semaines chez le rat (Dorman et al., 2008). De cette étude, une NOAEC de 0,2 ppm et une LOAEC de 0,6 ppm ont été déterminées pour les lésions de l'épithélium respiratoire 65 jours après la fin de l'exposition.

Un ajustement à une durée d'exposition continue a été calculé (6 h/24 h x 5 j/7 j) :

$$\text{NOAEC}_{\text{ADJ}} = 0,2 \times 6 \text{ h/24 h} \times 5 \text{ j/7 j} = 0,036 \text{ ppm}$$

Une concentration équivalente chez l'homme a ensuite été calculée avec le facteur d'ajustement dosimétrique (DAF) pour tenir compte des différences entre l'homme et l'animal :

$$\text{NOAEC}_{\text{HEC ADJ}} = 0,036 \text{ ppm} \times 0,85 = 0,0306 \text{ ppm}$$

Facteurs d'incertitude : Un facteur d'incertitude arrondi à 200 a été appliqué correspondant à un facteur 6 pour l'extrapolation des données de l'animal à l'homme (2 pour les paramètres toxicocinétiques et 3 pour les paramètres toxicodynamiques), un facteur 10 pour la variabilité au sein de l'espèce humaine et un facteur 3 pour l'utilisation d'une étude subchronique pour l'élaboration d'une VTR chronique.

$$\text{Calcul} : 0,06 \text{ ppm} \times 1/200 = 0,00015 \text{ ppm} \text{ soit } 0,35 \mu\text{g.m}^{-3}$$

Indice de confiance : Cet organisme ne détermine pas d'indice de confiance.

L'ANSES propose une VGAI $0,8 \mu\text{g.m}^{-3}$ pour une exposition supérieure ou égale à 1 an (long terme) par inhalation (ANSES, 2013)

Cette valeur est basée sur la même étude expérimentale de 13 semaines chez le rat que celle retenue par l'OEHHA (Dorman et al., 2008). De cette étude, une NOAEC de 0,2 ppm soit $0,5 \text{ mg.m}^{-3}$ a été retenue pour les lésions de l'épithélium respiratoire supérieur.

Aucun ajustement temporel n'a été appliqué considérant que l'acroléine est un irritant et que la toxicité dépendrait plus de la concentration que de la durée d'exposition.

Une concentration équivalente chez l'homme a ensuite été calculée en tenant compte des volumes inhalés et du facteur de correction pour tenir compte des différences entre l'homme et l'animal. :

$$\text{NOAEC}_{\text{HEC}} = \text{NOAEC} \times \text{Regional Gas Dose Ratio} = \text{NOAEC} \times (V_A/S_{A_A})/(V_H/S_{A_H}) = 0,027 \text{ ppm} (0,062 \text{ mg.m}^{-3})$$

Avec : $\text{NOAEC}_{\text{HEC}} = \text{NOAEC}$ chez l'Homme

$\text{NOAEC} = \text{NOAEC}$ chez l'animal

$$V_A = \text{taux de ventilation chez le rat} = 0,20 \text{ m}^3 \cdot \text{j}^{-1}$$

$$S_{A_A} = \text{surface de la région extra-thoracique des rats} = 15 \text{ cm}^2$$

$$V_H = \text{taux de ventilation chez l'Homme} = 20 \text{ m}^3 \cdot \text{j}^{-1}$$

$$S_{A_H} = \text{surface de la région extra-thoracique chez l'Homme} = 200 \text{ cm}^2$$

Facteurs d'incertitude : Un facteur d'incertitude 75 a été appliqué correspondant à un facteur 2,5 pour l'extrapolation des données de l'animal à l'homme (pour la variabilité toxicodynamique et les incertitudes résiduelles), un facteur 10 pour la variabilité au sein de l'espèce humaine et un facteur 3 pour l'utilisation d'une étude subchronique pour l'élaboration d'une VTR chronique.

$$\text{Calcul} : 0,062 \text{ mg.m}^{-3} \times 1/75 = 0,8 \mu\text{g.m}^{-3}$$

Indice de confiance : Cet organisme ne détermine pas d'indice de confiance.

➤ CHOIX DE L'INERIS

L'INERIS propose de retenir pour une exposition chronique à l'acroléine par inhalation la VGAI long terme de $0,80 \mu\text{g.m}^{-3}$ de l'ANSES (2013).

Trois organismes proposent des VTR l'US EPA (2003), l'OMS CICAD (2002) et l'OEHHA (2008) et l'ANSES a développé une VGAI. Les différents organismes utilisent une étude expérimentale : Feron et al., (1978) pour l'US EPA, Cassee et al. (1996) pour l'OMS CICAD et Dorman et al., 2008 pour l'OEHHA et l'ANSES. L'étude retenue par l'OMS CICAD est une exposition aiguë ce qui ne correspond pas à la durée de la VTR à élaborer. De plus cette étude présente des limites notamment en ce qui concerne le degré de pureté de la substance d'essai. Les deux autres études sont de bonne qualité pour une exposition sub-chronique par inhalation mais celle de Dorman est plus complète car elle

rapporte l'ensemble des données individuelles. Les effets critiques sont une hyperplasie et une métaplasie squameuse de l'épithélium respiratoire et la gamme de concentration est à peu près la même sauf que l'étude de Dorman étudie une concentration plus basse ce qui permet de déterminer une NOAEC alors que celle de Feron ne permet de déterminer qu'une LOAEC.

L'OEHHA et l'US EPA ont réalisé un ajustement temporel, cette démarche n'a pas été retenue par l'ANSES considérant que la toxicité dépendrait plus de la concentration que de la durée d'exposition pour les irritants. La démarche de l'ANSES est la plus adaptée.

Les trois organismes utilisent ensuite une démarche classique et similaire pour le calcul de la dose critique équivalente chez l'homme, avec toutefois une différence dans le facteur pour le calcul de la concentration équivalente pour l'homme utilisé qui est de 0,14 pour l'US EPA et l'ANSES et de 0,85 pour l'OEHHA.

Enfin, pour le choix des facteurs d'incertitude, présenté dans le tableau ci-dessous, les trois organismes utilisent un facteur de 10 pour tenir de la variabilité au sein de l'espèce humaine. Pour les autres facteurs, les trois organismes retiennent un facteur pour l'extrapolation des données de l'animal à l'homme mais il est 3 pour l'US EPA, 2,5 pour l'ANSES et 6 pour l'OEHHA (avec un facteur 2 en plus de l'US EPA pour tenir compte des différences toxicocinétiques), les trois organismes retiennent également un facteur pour l'extrapolation d'une exposition subchronique à chronique 10 pour l'US EPA et 3 pour l'OEHHA et l'ANSES. Enfin, l'US EPA retient un facteur de plus puisqu'il utilise une LOAEC au lieu d'une NOAEC.

Les trois organismes utilisent des facteurs d'incertitude appropriés au regard de l'étude source et de la méthode de calcul retenues.

| Facteurs d'incertitude | ANSES | US EPA | OEHHA |
|------------------------|-----------|--------------|------------|
| Total des UF | 75 | 1 000 | 200 |
| UF_H | 10 | 10 | 10 |
| UF_A | 2,5 | 3 | 6 |
| UF_L | Pas utile | 3 | Pas utile |
| UF_S | 3 | 10 | 3 |

UF : facteur d'incertitude, UF_H : facteur prenant en compte la variabilité au sein de la population humaine, UF_L : facteur prenant en compte l'utilisation d'une LOAEC, UF_S : facteur prenant en compte une durée d'exposition subchronique.

Compte tenu de la qualité de l'étude retenue par l'ANSES, la nature de l'effet critique NOAEC et le calcul de la valeur, la démarche de l'ANSES est celle retenue. Ce choix est soutenu par la démarche utilisée par l'OEHHA à partir de la même étude.

Indice de confiance : L'étude source est de bonne qualité, les résultats de cette étude sont confortés par ceux de l'étude de Feron menée sur plusieurs espèces, la démarche est relativement bien détaillée, l'indice de confiance est élevé.

- **Voie orale**

Exposition sub-chronique

ATSDR

L'ATSDR propose un MRL $0,004 \text{ mg.kg}^{-3}.\text{j}^{-1}$ pour une exposition subchronique par voie orale (ATSDR, 2007)

Cette valeur est basée sur une étude expérimentale chez les rats et les souris, exposés à l'acroléine par gavage pendant 14 semaines (NTP, 2006). L'effet critique retenu est la survenue d'une hyperplasie squameuse de l'épithélium du pré-estomac chez les rats et les souris des deux sexes (tableau 1).

Tableau 1 : incidence des hyperplasies squameuses du pré-estomac chez les souris mâles et femelles et chez les rats femelles (NTP, 2006)

| Sexe | Dose quotidienne par gavage ($\text{mg.kg}^{-1}.\text{j}^{-1}$) | | | | | |
|----------------|---|------|---------------------|---------------------|----------------------|------|
| | témoin | 1,25 | 2,5 | 5 | 10 | 20 |
| Souris | | | | | | |
| mâle | 0/10 | 2/10 | 6/10 ^(a) | 7/10 ^(a) | 10/10 ^(a) | 0/10 |
| femelle | 0/10 | 0/10 | 4/10 ^(b) | 7/10 ^(a) | 8/10 ^(a) | 2/10 |
| Rat | | | | | | |
| femelle | 1/10 | 3/10 | 5/10 ^(a) | 8/10 ^(a) | 10/10 ^(a) | -(c) |

(a) : différence statistiquement significative par rapport aux témoins ($p \leq 0,01$) par le test exact de Fisher

(b) : différence statistiquement significative par rapport aux témoins ($p \leq 0,05$) par le test exact de Fisher

(c) : Non disponible

A partir de ces données une benchmarkdose a été calculée pour les rats femelles, BMDL_{10} de $0,88 \text{ mg.kg}^{-1}.\text{j}^{-1}$, et pour les souris mâles et femelles, BMDL_{10} de $0,36 \text{ mg.kg}^{-1}.\text{j}^{-1}$. In fine, c'est celle calculée pour les souris mâles et femelles qui a été retenue : BMDL_{10} de $0,36 \text{ mg.kg}^{-1}.\text{j}^{-1}$.

Facteurs d'incertitude : Un facteur d'incertitude de 100 a été appliqué correspondant à un facteur 10 pour la variabilité au sein de l'espèce humaine, un facteur 10 pour tenir compte des extrapolations de l'animal à l'homme.

Calcul : $0,36 \text{ mg.kg}^{-1}.\text{j}^{-1} \times 1/100 = 0,0036 \text{ mg.kg}^{-1}.\text{j}^{-1}$ arrondi à $0,004 \text{ mg.kg}^{-1}.\text{j}^{-1}$

Indice de confiance : Cet organisme ne détermine pas d'indice de confiance.

➤ **CHOIX DE L'INERIS**

L'INERIS propose de retenir pour une exposition sub-chronique à l'acroléine par voie orale la VTR de $0,004 \text{ mg.kg}^{-1}.\text{j}^{-1}$ de l'ATSDR, 2007.

Un seul organisme propose une valeur : l'ATSDR (2007). Cette valeur est établie à partir d'une étude de bonne qualité (NTP, 2006) pour une exposition subchronique par voie orale. Cette valeur repose sur un effet critique correspondant à des lésions du préestomac chez le rat. Cet effet est difficilement transposable à l'homme. La construction de la valeur utilise une modélisation des données par benchmarkdose. Les facteurs d'incertitude sont pertinents. Cette valeur est de qualité recevable. Elle est retenue.

Indice de confiance : L'étude est de bonne qualité mais la pertinence de l'effet retenu est discutable en l'absence de pré-estomac chez l'homme. L'indice de confiance est moyen.

*Exposition chronique***US EPA**

L'US EPA propose une RfD 0,0005 mg.kg⁻¹.j⁻¹ pour une exposition chronique par voie orale (US EPA, 2003)

Cette valeur est basée sur une étude expérimentale de deux ans chez le rat exposé par gavage à 0 – 0,05 – 0,5 – 2,5 mg.kg⁻¹.j⁻¹ d'acroléine (Parent et al., 1992). L'effet critique retenu est la diminution statistiquement significative de la survie à 0,5 mg.kg⁻¹.j⁻¹. L'US EPA détermine deux niveaux : un « niveau d'effet franc » (FEL⁶) de 0,5 mg.kg⁻¹.j⁻¹ et un NOAEL est de 0,05 mg.kg⁻¹.j⁻¹.

Il n'a pas été possible de calculer une benchmark dose car seules les courbes de résultats sont disponibles.

Facteurs d'incertitude : Un facteur d'incertitude de 100 a été appliqué correspondant à un facteur 10 pour la variabilité au sein de l'espèce humaine, et un facteur 10 pour tenir compte des extrapolations de l'animal à l'homme.

Calcul : 0,05 mg.m⁻³ x 1/100 = 0,0005 mg.kg⁻¹.j⁻¹

Indice de confiance : L'US EPA accorde un indice de confiance moyen dans l'étude retenue, élevé dans la base de données et moyen à élevé dans la valeur qu'il a élaborée.

OMS CICAD

L'OMS CICAD propose une concentration tolérable (TC) provisoire 1,5 mg.mL soit 7,5.10⁻³ mg.kg⁻¹.j⁻¹ pour une exposition chronique par voie orale (OMS CICAD, 2002)

Cette valeur est basée sur l'étude expérimentale du NTP chez les rats et les souris, exposés à l'acroléine par gavage pendant 14 semaines. Il s'agit de la même étude que celle retenue par l'ATSDR pour l'élaboration de sa valeur subchronique. L'effet critique retenu est la survenue d'une hyperplasie squameuse de l'épithélium du pré-estomac chez les rats et les souris des deux sexes. La dose critique retenue est le NOAEL de 0,15 mg.mL⁻¹ chez le rat qui correspond à 0,75 mg.kg⁻¹.j⁻¹.

Facteurs d'incertitude : Un facteur d'incertitude 100 a été appliqué correspondant à un facteur 10 pour la variabilité au sein de l'espèce humaine, un facteur 10 pour tenir compte des extrapolations de l'animal à l'homme.

Calcul : 0,15 mg.mL⁻¹ x 1/100 = 0,0015 mg.mL⁻¹ soit 0,0075 mg.kg⁻¹.j⁻¹

Indice de confiance : Cet organisme ne détermine pas d'indice de confiance.

➤ **CHOIX DE L'INERIS**

L'INERIS propose de retenir pour une exposition chronique à l'acroléine par voie orale la VTR chronique de 5.10⁻⁴ mg.kg⁻¹.j⁻¹ de l'US EPA (2003).

Deux organismes proposent des valeurs : l'US EPA (2003) et l'OMS CICAD (2002).

La valeur de l'OMS CICAD est une valeur provisoire qui correspond à une concentration tolérable dans l'eau de boisson. Cette valeur est construite comme la valeur subchronique de l'ATSDR mais n'a pas utilisé de modélisation par le calcul d'une benchmarkdose. Cette valeur n'est pas retenue.

La valeur de l'US EPA repose sur une étude de qualité recevable par gavage chez le rat. Cette étude ne rapporte pas de lésions spécifiques mais une réduction de la survie des animaux à la dose la plus élevée. Cet effet n'est pas spécifique mais il a été retenu afin de protéger les populations à la dose

⁶ Niveau d'effet cliniquement évident mesuré de manière objective.

de 0,05 mg.kg⁻¹.j⁻¹. Le calcul de la valeur est recevable ainsi que le choix des facteurs d'incertitude. Cette valeur de l'US EPA est retenue.

Indice de confiance : l'étude critique est recevable mais présente des limites et l'effet critique retenu n'est pas spécifique. L'indice de confiance est moyen.

VTR sans seuil

Sans objet

BIBLIOGRAPHIE

ANSES (2013) - Proposition de valeurs guides de qualité d'air intérieur: l'acroléine. Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail <https://www.anses.fr/fr/content/valeurs-guides-de-qualite-C3%A9-d%E2%80%99air-int-C3%A9rieur-vgai>.

ATSDR (2007) - Toxicological Profile for Acrolein. Agency for Toxic Substances and Disease Registry. Atlanta. <http://www.atsdr.cdc.gov/ToxProfiles/tp.asp?id=557&tid=102>.

Cassee F.R., Groten J.P. and Feron V.J. (1996) - Changes in the Nasal Epithelium of Rats Exposed by Inhalation to Mixtures of Formaldehyde, Acetaldehyde, and Acrolein. *Toxicological Sciences*, **29**, 2, 208-218.

Darley E.F., Middleton J.T. and Garber M.J. (1960) - Phytotoxicity of Gas Mixtures, Plant Damage and Eye Irritation from Ozone-Hydrocarbon Reactions. *Journal of Agricultural and Food Chemistry*, **8**, 6, 483-485.

Dorman D.C., Struve M.F., Wong B.A., Marshall M.W., Gross E.A. and Willson G.A. (2008) - Respiratory Tract Responses in Male Rats Following Subchronic Acrolein Inhalation. *Inhalation Toxicology*, **20**, 3, 205-216.

ECHA (2012) - OPINION OF THE COMMITTEE FOR RISK ASSESSMENT ON A DOSSIER PROPOSING HARMONISED CLASSIFICATION AND LABELLING AT EU LEVEL. European Chemicals Agency. <http://echa.europa.eu/fr/information-on-chemicals/cl-inventory-database/-/cl-inventory/view-notification-summary/95928>.

Feron V.J., Kruyssen A., Til H.P. and Immel H.R. (1978) - Repeated exposure to acrolein vapour: Subacute studies in hamsters, rats and rabbits. *Toxicology*, **9**, 1-2, 47-57.

IARC (1995) - Monographs on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans. Volume 63: Dry Cleaning, Some Chlorinated Solvents and Other Industrial Chemicals. International Agency for Research on Cancer. <http://monographs.iarc.fr/ENG/Monographs/vol63/index.php>.

NTP (2006) - Technical Report on the comparative toxicity studies of allyl acetate (CAS No. 591-87-7), allyl alcohol (CAS No. 107-18-6) and acrolein (CAS No. 107-02-8) administered by gavage to F344/N rats and B6C3F1 mice. National Toxicology Program.

OEHHA (2008) - Acrolein - Appendix D. Individual Acute, 8-Hour, and Chronic Reference Exposure Level Summaries (update of June 2014). Office of Environmental Health Hazard Assessment. <http://www.oehha.org/air/allrels.html>.

OMS CICAD (2002) - Concise International Chemical Assessment Document 43 - Acrolein. World Health Organization. http://www.who.int/ipcs/publications/cicad/cicads_alphabetical/en/.

Parent R.A., Caravello H.E. and Long J.E. (1992) - Two-year toxicity and carcinogenicity study of acrolein in rats. *Journal of Applied Toxicology*, **12**, 2, 131-139.

US EPA (1994) - Methods for derivation of inhalation reference and concentration and application of inhalation dosimetry. EPA/600/8-90/066F. Environmental Criteria and Assessment Office. Office of Health and Environmental Assessment. Washington, DC. 389p

US EPA (2003) - Toxicological review of acrolein. Report EPA/635/R-03/003. US Environmental Protection Agency
Washington, DC.

Weber-Tschopp A., Fischer T., Gierer R. and Grandjean E. (1977) - Experimentelle reizwirkungen von akrolein auf den menschen. *International Archives of Occupational and Environmental Health*, **40**, 2, 117-130.