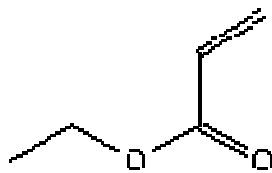


**Groupe d'Experts Toxicologues du Ministère de  
l'Écologie et du Développement Durable**

**Seuils de Toxicité aiguë  
Acrylate d'éthyle**

**N° CAS : 140-88-5**



Document préparé par :  
Violaine Gayon  
Interne en pharmacie

**ARKEMA**  
Département de Toxicologie et Environnement

Version du 30/05/2007

## TABLE DES MATIERES

<b>1. RESUME.....</b>	<b>4</b>
<b>2. INTRODUCTION .....</b>	<b>7</b>
<b>3. VALEURS OFFICIELLES EXISTANTES .....</b>	<b>9</b>
<b>4. DONNEES DE TOXICITE CHEZ L'HOMME .....</b>	<b>12</b>
4.1 Données épidémiocliniques .....	12
4.2 Données expérimentales chez les Volontaires Sains.....	12
<b>5. DONNEES DE TOXICITE CHEZ L'ANIMAL .....</b>	<b>13</b>
5.1 Etude des effets létaux.....	13
5.1.1 Chez les Rongeurs : Rat, Souris et Cobayes .....	13
5.1.2 Chez le Lapin.....	14
5.1.3 Chez le chien.....	15
5.1.4 Chez les primates non humains .....	15
5.2 Etude des effets non létaux.....	15
5.2.1 Chez les Rongeurs : Rat, Souris et Cobayes .....	15
5.2.2 Chez le Lapin.....	16
5.2.3 Chez le Chien .....	17
5.2.4 Chez les Primates non humains .....	17
<b>6. ANALYSE DES DONNEES DE TOXICITE .....</b>	<b>17</b>
6.1 Analyse des données de mortalité .....	17
6.1.1 Etudes qualitatives.....	17
6.1.2 Analyse quantitative.....	18
6.2 Analyse des effets non létaux .....	19
6.2.1 Synthèse des effets non létaux chez l'homme.....	19
6.2.2 Synthèse des effets non létaux chez l'animal .....	19
<b>7. REVUE DES RESULTATS.....</b>	<b>20</b>
7.1 Extrapolation des données expérimentales de l'animal à l'homme .....	20
7.2 Seuils d'effets létaux chez l'homme.....	21
7.3 Seuils des effets irréversibles.....	22
7.4 Seuils des effets réversibles.....	23
7.5 Seuil de perception.....	23
<b>8. CONCLUSION.....</b>	<b>24</b>

<b>9. REFERENCES .....</b>	<b>26</b>
<b>10. LISTE DES ANNEXES .....</b>	<b>28</b>

## 1. RESUME

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

Les définitions de ces seuils de toxicité ont été actées le 20 août 2003, entre les représentants de l'Administration, de l'INERIS et de l'Industrie Chimique et sont reprises dans la méthodologie révisée du 20 novembre 2003.

Dans ce contexte, ARKEMA propose des "**seuils des effets létaux**" (S.E.L.) et des "**seuils des effets irréversibles**" (S.E.I.) pour l'acrylate d'éthyle :

### ◆ **Seuils d'effets létaux**

TEMPS (min)	S.E.L. 1%	
	mg/m <sup>3</sup>	ppm
1	131160*	38678*
10	49011	11954
20	28417	6931
30	20660	5039
60	11980	2922
120	6950	1695
240	4030	983
480	2337	570

TEMPS (min)	S.E.L. 5%	
	mg/m <sup>3</sup>	ppm
1	131160*	38678*
10	61131	14910
20	35448	8646
30	25772	6286
60	14944	3645
120	8667	2114
240	5026	1226
480	2913	711

\* valeur plafonnée à la concentration atmosphérique d'alcool allylique à saturation de vapeurs à 20°C

◆ **Seuils d'effets irréversibles**

TEMPS (min)	S.E.I.	
	mg/m <sup>3</sup>	ppm
1	33287	8119
10	5445	1328
20	3157	770
30	2295	559
60	1331	324
120	772	188
240	447	109
480	259	63

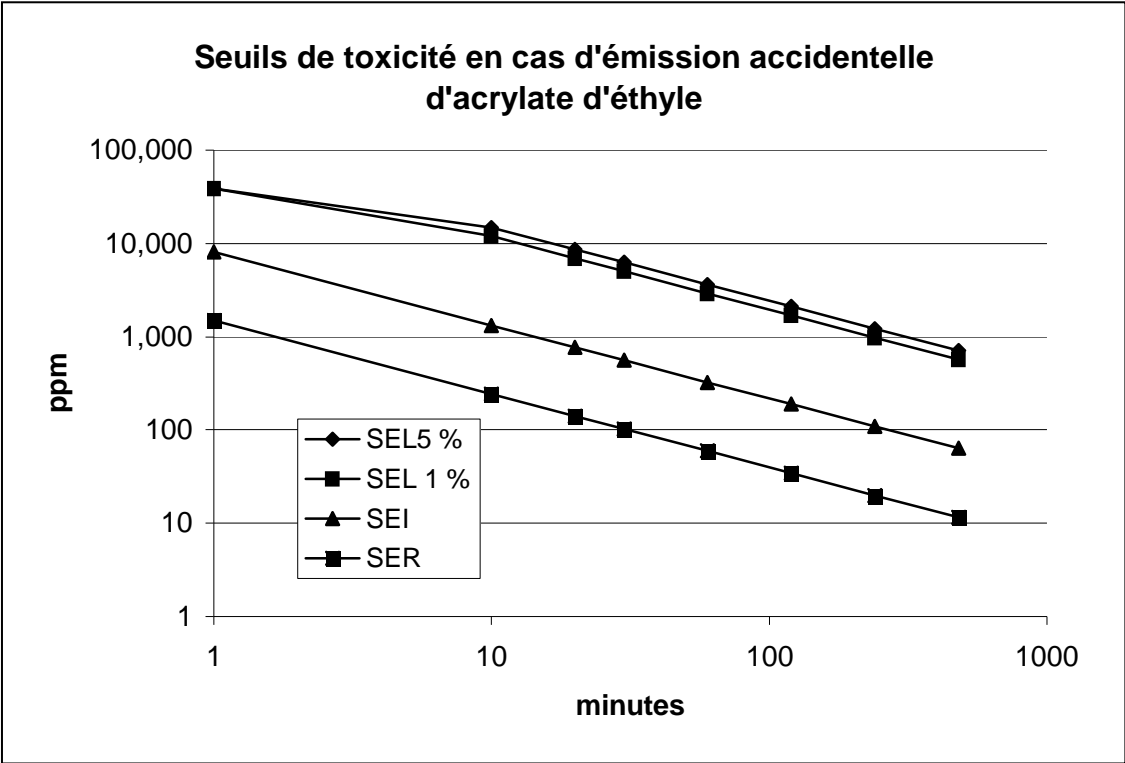
◆ **Seuils d'effets réversibles**

Temps (min)	S.E.R.	
	mg/m <sup>3</sup>	ppm
1	6117	1492
10	998	243
20	578	141
30	420	102
60	243	59
120	141	34
240	83	20
480	48	12

◆ **Seuil de perception**

Le seuil olfactif est compris entre 1,2 et 5 ppb (Amoore et col. ,1983 ; INRS, 1992).

# Graphe récapitulatif des seuils de toxicité aiguë



## **2. INTRODUCTION**

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

Les définitions des seuils de toxicité ont été actées le 20 août 2003, au sein du groupe d'experts toxicologues composé de représentants et d'experts toxicologues du Ministère de l'Ecologie et du Développement Durable et du Ministère de la Santé, de la Famille et des Personnes Handicapées, de l'INERIS, de l'INRS, de l'IRSN, de Centres Hospitalo-Universitaires et de l'Industrie et sont reprises dans la méthodologie révisée du 20 novembre 2003 (INERIS, 2003).

Trois types d'effets toxiques ont été définis :

- les "*effets létaux*" qui correspondent à la survenue de décès,
- les "*effets irréversibles*" qui correspondent à la persistance dans le temps d'une atteinte lésionnelle ou fonctionnelle, directement consécutive à une exposition,
- les "*effets réversibles*" qui correspondent à un retour à l'état de santé antérieur à l'exposition.

Les couples concentration - durée d'exposition associés à ces effets permettent de déterminer les seuils de toxicité aiguë que sont les "**seuils des effets létaux**" (S.E.L.), les "**seuils des effets irréversibles**" (S.E.I.) et les "**seuils des effets réversibles**" (S.E.R.) et le "**seuil de perception**" (S.P.).

le "**seuil des effets létaux**" (S.E.L.) correspond à la concentration, pour une durée d'exposition donnée, au dessus de laquelle on peut observer une mortalité au sein de la population exposée.

le "**seuil des effets irréversibles**" (S.E.I.) correspond à la concentration, pour une durée d'exposition donnée, au dessus de laquelle des effets irréversibles peuvent apparaître au sein de la population exposée.

le "**seuil des effets réversibles**" (S.E.R.) correspond à la concentration, pour une durée d'exposition donnée, au dessus de laquelle la population exposée peut présenter des effets réversibles.

le "**seuil de perception**" (S.P.) correspond à la concentration entraînant la détection sensorielle de la substance chimique par la population exposée.

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

Les seuils sont élaborés en suivant la "Méthodologie de détermination des seuils des effets létaux, des effets irréversibles, des effets réversibles et de perception" lors d'émission accidentelle d'une substance chimique dans l'atmosphère qui a été

adoptée le 20 Novembre 2003 et consultable sur le site Internet de l'INERIS ([www.ineris.fr](http://www.ineris.fr)).

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

Paramètre	Valeur/description	Référence
Nom chimique	Acrylate d'éthyle	OCDE, 2004
Numéro CAS	140-88-5	OCDE, 2004
Formule chimique	C <sub>5</sub> H <sub>8</sub> O <sub>2</sub>	OCDE, 2004
Etat physique	Liquide incolore	OCDE, 2004
Poids moléculaire	100.1 g.mol <sup>-1</sup>	INRS, 1992
Tension de vapeur	3.92 kPa (20°C)	INRS, 1992
Concentration de vapeur saturante	161,16 mg/l (38 678 ppm) à 20°C et 1033 hPa	Calculée
Solubilité	2 g/100 mL (20°C, eau)	INRS, 1992
Températures d'ébullition/fusion	99.4°C / -71.1°C	INRS, 1992
Point d'éclair	9°C en coupelle ouverte -2°C en coupelle fermée	INRS, 1992
Limites d'explosibilité	Limite inférieure : 1.8 %, Limite supérieure : 5 %	INRS, 1992
Facteurs de conversion à 20°C et 1013 hPa	1 ppm = 4.10 mg/m <sup>3</sup> 1 mg/m <sup>3</sup> = 0.24 ppm	INRS, 1992

L'acrylate d'éthyle est utilisé dans la fabrication de polymères et de copolymères. Ces polymères sont destinés à produire un large éventail de produits comme des textiles, des plastiques, des adhésifs, des vernis.



### **3. VALEURS OFFICIELLES EXISTANTES**

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

Le comité **A.E.G.L.s** (Acute Exposure Guideline Levels) a publié les valeurs A.E.G.L.s de l'acrylate d'éthyle (<http://www.epa.gov/oppt/aegl/pubs/rest117.htm>). Ces valeurs ont le statut de "proposed" A.E.G.L.s. Ce sont des valeurs d'exposition maximales pour la population lors de situations d'urgence où l'exposition varie de moins d'une heure à huit heures. Trois AEGL sont développés pour chacune des quatre périodes d'expositions (30 minutes, une heure, quatre heures et huit heures). Chaque valeur correspond à un niveau de sévérité d'effets toxiques. L'EPA développe actuellement les AEGL pour plusieurs substances. Les AEGL proposés sont publiés dans le Federal Register américain.

- AEGL-1 Concentration d'une substance dangereuse dans l'air à partir de laquelle la population exposée, incluant les personnes sensibles mais excluant les hypersensibles, pourrait éprouver un inconfort important. Les concentrations inférieures au AEGL-1 représentent un niveau d'exposition associé à la perception d'une odeur modérée, d'un goût ou d'autres irritations sensorielles.
- AEGL-2 Concentration d'une substance dangereuse dans l'air à partir de laquelle la population exposée, incluant les personnes sensibles mais excluant les hypersensibles, pourrait développer des effets sérieux de longue durée ou irréversibles sur la santé ou nuisant à la capacité de fuir les lieux. Les concentrations inférieures au AEGL-2 mais égales ou supérieures au AEGL-1 représentent un niveau d'exposition pouvant provoquer un inconfort important.
- AEGL-3 Concentration d'une substance dangereuse dans l'air à partir de laquelle la population exposée, incluant les personnes sensibles mais excluant les hypersensibles, pourrait développer des effets menaçant la vie ou entraînant la mort. Les concentrations inférieures au AEGL-3 mais égales ou supérieures au AEGL-2 représentent un niveau d'exposition pouvant provoquer des effets sérieux de longue durée ou irréversibles sur la santé ou nuisant à la capacité de fuir les lieux.

Les valeurs A.E.G.L.s pour l'acrylate d'éthyle sont les suivantes :

<b>Durée (min)</b>	<b>10</b>	<b>30</b>	<b>60</b>	<b>240</b>	<b>480</b>
A.E.G.L.-1 (ppm)	8,3	8,3	8,3	8,3	8,3
A.E.G.L.-2 (ppm)	66	45	36	19	9,4
A.E.G.L.-3 (ppm)	950	410	240	71	41

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

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

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

Ces valeurs seuils pour l'acrylate d'éthyle sont :

ERPG 1	0,01 ppm
ERPG 2	30 ppm
ERPG 3	300 ppm

Il existe également une valeur seuil I.D.L.H. (NIOSH, 1994). Cette valeur représente la concentration maximale de matière dangereuse à laquelle un travailleur peut être exposé pendant 30 minutes, lors d'une défaillance de son équipement respiratoire, sans subir d'effets qui l'empêcheraient de quitter les lieux ou d'effets irréversibles pour la santé. Pour l'acrylate d'éthyle, cette valeur est de 300 ppm.

### **Classement de l'acrylate d'éthyle :**

La substance est classée selon la directive D. 67/548/CEE modifiée par la directive D. 93/72/CEE (19è APT) :

Xn \_NOCIF

R20/21/22 \_ Nocif par inhalation, contact avec la peau et par ingestion

R36/37/38 \_ Irritant pour les yeux, les voies respiratoires et la peau

R43 \_ Peut entraîner une sensibilisation par contact avec la peau

### **Limites d'exposition professionnelles :**

Les autorités françaises n'ont pas déterminé de VLE pour l'acrylate d'éthyle. Le "Comité Valeur limite d'exposition professionnelle" d'ARKEMA recommande une VME de 5 ppm.

En Allemagne, dans le cadre d'une exposition professionnelle, une MAK (concentration maximale sur le lieu de travail) a été définie à 5 ppm pour l'acrylate d'éthyle (OCDE, 2004).

Aux USA, l'ACGIH (2005) recommande une limite plafond d'exposition professionnelle (STEL) de 15 ppm et une TWA de 5 ppm.

## **4. DONNEES DE TOXICITE CHEZ L'HOMME**

### **4.1 DONNEES EPIDEMIOCLINIQUES**

Les vapeurs d'acrylate d'éthyle sont irritantes pour les yeux et pour le système respiratoire (INRS, 1992). Par ailleurs des expositions prolongées aux vapeurs d'acrylate d'éthyle (50-75 ppm) entraînent chez l'homme des maux de tête et des nausées (DFG, 1994).

Les vapeurs d'acrylate d'éthyle possèdent une odeur âcre et piquante, détectable à de très faibles concentrations. Le seuil olfactif se situe entre 1,2 et 5 ppb (Amoore et col. ,1983 ; INRS, 1992).

Aucun cas d'intoxication accidentelle aux vapeurs d'acrylate d'éthyle n'a été porté à la connaissance d'Arkema.

Aucune étude épidémiologique fiable sur l'exposition aux vapeurs d'acrylate d'éthyle n'a été rapportée.

### **4.2 DONNEES EXPERIMENTALES CHEZ LES VOLONTAIRES SAINS**

Il n'existe pas d'informations disponibles chez des volontaires sains sur l'exposition aiguë par inhalation à l'acrylate d'éthyle.

## 5. DONNEES DE TOXICITE CHEZ L'ANIMAL

### 5.1 ETUDE DES EFFETS LETAUX

Le détail des conditions expérimentales est donné en en Annexe 4. La cotation de la validité des études selon les critères de classification de Klimisch (Annexe 5) est reportée à la suite de la référence bibliographique (cotation "x") associée à une brève justification de la valeur de l'indice retenue.

#### 5.1.1 CHEZ LES RONGEURS : RAT, SOURIS ET COBAYES

La plupart des études de détermination de la toxicité aiguë (CL<sub>50</sub>) par inhalation sont effectuées sur des rongeurs. L'espèce la plus souvent étudiée pour l'acrylate d'éthyle est le rat. Les principaux résultats disponibles sont reportés ci-après :

##### ◆ Oberly and Tansy (1985) – cotation 2 (étude publiée)

*Cette étude, non BPL, a été réalisée selon une méthode proche de la ligne directrice n°403 de l'OCDE.*

50 rats mâles ont été exposés corps entier par groupes de 10 à des concentrations en acrylate d'éthyle comprises entre 1538 et 3001 ppm pendant 4 heures. La mortalité des animaux a été suivie pendant 14 jours.

Les rats ont présenté des signes d'irritation oculaire et respiratoire, et des signes de ralentissement moteur. La mort des rats est systématiquement survenue dans les 24 heures suivant l'exposition à l'acrylate d'éthyle.

La mort a été attribuée à un collapsus cardio-pulmonaire. A l'autopsie, aucune anomalie majeure des principalesprincipaux viscères n'a été observée.

Il n'y a pas eu d'étude histopathologique.

Les incidences de mortalité sont reportées en Annexe 1. La CL 50/4h a été estimée à 2180 ppm.

##### ◆ Buschy Run Research Center (1989)– cotation 1 (Annexe 4)

*Cette étude, BPL, a été réalisée selon une méthode proche de la ligne directrice n°403 de l'OCDE.*

30 rats, dont 15 mâles et 15 femelles, ont été exposés corps entier par groupes de 10 à des concentrations en acrylate d'éthyle comprises entre 5843 et 8882 ppm pendant 1 heure. La mortalité des animaux a été suivie pendant 14 jours.

Les signes cliniques suivants ont été observés dans tous les groupes : irritation respiratoire et irritation oculaire, hypo-activité. Des tremblements ont été observés

dans les groupes exposés à 7421 et 8882 ppm ; à 8882 ppm, une ataxie a été observée.

Les rats morts suite à l'exposition ont présenté une décoloration des poumons avec présence d'un liquide incolore dans la trachée et dans la cavité thoracique, ainsi qu'une décoloration du foie et du rein. Les rats sacrifiés 14 jours après l'exposition ne présentaient aucune lésion macroscopique.

Il n'y a pas eu d'étude histopathologique.

La CL 50/1h a été estimée à 6493 ppm.

Un résumé de cette étude est présenté en Annexe 4.

#### ◆ **Silver and Murphy (1981) – cotation 2**

*Cette étude, non BPL, a été réalisée selon une méthode similaire à la ligne directrice n°403 de l'OCDE.*

Cinq groupes de 6 rats exposés corps entiers à 300, 500, 750, 1000, 1500 ppm pendant 4h. Aucune mortalité n'a été observée chez des groupes exposés à 300, 500, 750, 1000, 1500 ppm pendant 4h. A 1500 ppm, un rat sur 6 est mort.

#### ◆ **Pozzani U.C., Weil C.S., Carpenter C.P. (1949) – cotation 2**

*Cette étude, non BPL, a été réalisée selon une méthode similaire à la ligne directrice n°403 de l'OCDE.*

Des groupes de 6 rats ont été exposés corps entier à des concentrations en acrylate d'éthyle comprises entre 1000 et 4000 ppm, pendant 4h. A 4000 ppm, tous les rats sont morts. A 2000 ppm, 5 rats sur 6 sont morts. A 1000 ppm, la mortalité était nulle.

### **5.1.2 CHEZ LE LAPIN**

Il n'existe pas de données de mortalité par toxicité aiguë publiées dans les bases de données bibliographiques et/ou toxicologiques. Cependant, on dispose de quelques données de toxicité sub-aiguë :

Dans l'étude de Pozzani et col. (1949), des lapins ont été exposés à 70, 300 ou 540 ppm d'acrylate d'éthyle 7h/jour dans le cadre d'une étude de toxicité sub-aiguë ; à 540 ppm 4 lapins sur 4 sont morts dans les 2 jours suivant le début de l'exposition alors que 2 des 4 témoins sont morts après 30 jours; à 300 ppm, 9 lapins sur 9 sont morts, contre 3 sur 8 dans le groupe témoin ; et à 70 ppm, deux lapins sur 8 sont morts dans le groupe exposé, contre 3 sur 8 dans le groupe témoin. Une congestion pulmonaire et des signes d'infection pulmonaire ont été observés à 300 et 540 ppm. De plus, dans ces groupes, les tissus des lapins

morts (foie, rein, cœur, poumons, pancréas, rate) ont présenté des lésions comparables à celles observées chez les rats : lésions pulmonaires, dégénérescence albumineuse des tubules rénaux et du foie. Aucune information complémentaire n'est disponible.

### **5.1.3 CHEZ LE CHIEN**

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

### **5.1.4 CHEZ LES PRIMATES NON HUMAINS**

Dans l'étude de Treon et col. (1949), un singe est mort suite à une exposition à l'acrylate d'éthyle à la concentration de 1204 ppm (7h par jour pendant 2 jours), après avoir présenté des signes d'irritation conjonctivale et nasale, des convulsions, une prostration.

## **5.2 ETUDE DES EFFETS NON LÉTAUX**

### **5.2.1 CHEZ LES RONGEURS : RAT, SOURIS ET COBAYES**

Les effets observés chez les rongeurs pour des concentrations non létales sont d'abord des atteintes cellulaires et histologiques de l'épithélium respiratoire qui se traduisent d'abord par une irritation nasale. Une irritation conjonctivale est également observée. A de plus fortes concentrations, l'acrylate d'éthyle entraîne une dyspnée ainsi que des effets sur le système nerveux central : convulsions, sédation.

Frederick et col. (2002) a mené une étude sur des groupes de 5 rats exposés par voie nasale exclusive à des vapeurs d'acrylate d'éthyle à des concentrations de 0, 5, 25 et 75 ppm pendant 1h, 3h et 6h. Les animaux ont été sacrifiés immédiatement après l'exposition. L'étude histologique de la cavité nasale a montré qu'à 5 ppm, quelle que soit la durée de l'exposition, aucun effet n'était observé sur l'épithélium olfactif. Les tout premiers effets cellulaires sont observés à 25 ppm pour environ la moitié des rats, pour une durée d'exposition de 3h : début de nécrose cellulaire et dégénération de neurones olfactifs. A 75 ppm, pour une durée d'exposition de 3h, ces signes sont présents chez tous les animaux mais restent localisés à la région postérieure de la cavité nasale.

Des groupes satellites ont été exposés aux mêmes concentrations en acrylate d'éthyle (5, 25, 75 ppm) pendant 1h, 3h et 6h, puis sacrifiés 6 semaines plus tard. L'étude histologique n'a mis en évidence aucune lésion au niveau de l'épithélium olfactif. Ainsi, l'ensemble des signes cellulaires observés immédiatement après l'exposition est réversible puisque 6 semaines après la fin de l'exposition, les animaux ont recouvré un tissu olfactif normal.

Les auteurs ne mentionnent pas la présence ou l'absence de signes cliniques.

Les résultats disponibles sont repris dans le tableau suivant :

Concentration	Durée d'exposition	Signes histopathologiques (épithélium olfactif)
0 ppm	1 h	0/5
	3 h	0/5
	6 h	0/5
5 ppm	1 h	0/5
	3 h	0/5
	6 h	0/5
25 ppm	1 h	0/5
	3 h	2/5
	6 h	3/5
75 ppm	1 h	0/5
	3 h	5/5
	6 h	5/5

Dans l'étude de Rohms & Haas Co. (1993), 2 rats Fischer 344 ont été exposés pendant 6 h à 5 ppm et 2 autres rats Fischer 344 ont été exposés pendant 6 h à 75 ppm d'acrylate d'éthyle. Le débit respiratoire des rats a été étudié à l'aide d'un pléthysmographe. Chez les rats exposés à 5 ppm, il a diminué de 10% par rapport au groupe témoin; chez les rats exposés à 75 ppm, il a diminué de 15 % supplémentaires.

Par ailleurs, il est mentionné que la RD<sub>50</sub> chez le rat est de 315 ppm lors d'une exposition de 5 min (ECETOC, 1994).

Enfin, dans l'étude de Treon et col. (1949), les signes cliniques d'intoxication à l'acrylate d'éthyle ont été étudiés lors d'expositions sub-aiguë et chronique chez plusieurs espèces de rongeurs. Chez le rat et le cobaye, à 25 et à 75 ppm, aucun signe n'a été observé. Des signes d'irritation ont été mis en évidence à partir de 272 ppm (7h/j pendant 28 jours) : légère irritation conjonctivale, salivation, mais aussi léthargie, diarrhées. Ces mêmes signes ont été observés dans l'étude de Pozzani et col. (1949).

### 5.2.2 CHEZ LE LAPIN

Il n'existe pas de données de toxicité aiguë non létales publiées dans les bases de données bibliographiques et/ou toxicologiques.

En revanche, Treon et col. (1949) a mis en évidence que des lapins exposés à 75 ppm, 7h par jour pendant 50 jours, ne présentaient aucun signe clinique



d'intoxication. A 272 ppm (7h/jour pendant 28 jours), ils présentaient des signes modérés d'irritation conjonctivale, une difficulté à respirer et avaient des convulsions.

### **5.2.3 CHEZ LE CHIEN**

Il n'existe pas de données de toxicité aiguë non létales publiées dans les bases de données bibliographiques et/ou toxicologiques.

### **5.2.4 CHEZ LES PRIMATES NON HUMAINS**

Chez les macaques *Cynomolgus*, les lésions de l'épithélium olfactif après exposition à l'acrylate de méthyle (75 ppm ; 3h ou 6h) sont semblables aux lésions observées chez les rongeurs (Harkema et col., 1997) : inflammation modérée de la muqueuse olfactive avec nécrose et exfoliation ; 15 et 50 % de l'épithélium olfactif ont présenté ces effets pour des expositions de respectivement 3h et 6h. Aucune information complémentaire n'est disponible.

Dans l'étude de Treon et col. (1949), un singe a été exposé à de l'acrylate d'éthyle à la concentration de 25 ppm (7h par jour pendant 130 jours) sans présenter aucun signe clinique. A 272 ppm (7h/jour pendant 28 jours), l'animal a présenté de discrets signes d'irritation des membranes et une légère léthargie.

## **6. ANALYSE DES DONNEES DE TOXICITE**

### **6.1 ANALYSE DES DONNEES DE MORTALITE**

#### **6.1.1 ETUDES QUALITATIVES**

Deux études répondant à des critères de qualité pertinents correspondant aux conditions d'exposition accidentelle (espèces, conditions expérimentales) et de résultats ont été retenues. Ces études sont celles de :

- ◆ **Oberly and Tansy (1985)** - cotation 2
- ◆ **Buschy Run Research Center (1989)** - cotation 1

Un résumé détaillé de l'étude du Buschy Run Research Center est présenté en annexe (Annexe 4).

Ces 2 études se sont intéressées à des expositions corps-entier aux vapeurs d'acrylate d'éthyle, chez la même souche de rat, avec des contrôles analytiques comparables. L'étude d'Oberly et col. (1985) ne s'est intéressée qu'à des rats mâles, et l'étude du Buschy Run Research Center (1989) s'est intéressée à des rats femelles et des rats mâles. Cette différence n'a cependant pas eu d'impact sur les incidences de mortalité chez les mâles et chez les femelles.

Compte-tenu des conditions expérimentales comparables pour ces 2 études, les résultats ont été compilés afin de pouvoir les intégrer dans le modèle Probit standard (deux temps d'exposition)

### 6.1.2 ANALYSE QUANTITATIVE

Cette analyse quantitative a été effectuée à partir des études retenues en § 6.1.1. Le modèle statistique employé est le modèle « probit ». L'analyse probit permet de relier la proportion d'effets (ici mortalité) au niveau d'exposition, caractérisé par une concentration et une durée.

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

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

$p$  est donc la probabilité qu'un individu choisi au hasard et exposé à une concentration  $C$  de substance pendant un temps  $\tau$  présente une réponse (mortalité), en supposant une distribution lognormale des tolérances, c'est-à-dire que le logarithme des tolérances est distribué selon une loi Normale centrée réduite.

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

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

Nous pouvons alors écrire :

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

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

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

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

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

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

Le calcul des  $CL_{50}$ ,  $CL_{05}$  et  $CL_{01}$  en fonction du temps d'exposition, s'est basé sur l'estimation des paramètres de régression ( $m$ ,  $\mu$  et  $\sigma$ ) ainsi obtenus par une analyse bayésienne. Les intervalles de confiance sont déterminés sous l'hypothèse d'une fonction de vraisemblance binomiale [FINNEY (1971)].

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

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

L'équation probit établie et la valeur  $n$  correspondante sont les suivantes :

- **Probit standard**       $Y = 3,096 \ln(\text{concentration}) + 2,434 \ln(\text{temps}) - 37$   
 $n = 1,272$       IC95 [ 0,855 ; 5,128]

$Y$  est une fonction de l'équation probit.

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

## 6.2 ANALYSE DES EFFETS NON LETAUX

### 6.2.1 SYNTHÈSE DES EFFETS NON LETAUX CHEZ L'HOMME

L'acrylate d'éthyle est fortement irritant pour les voies respiratoires et est lacrymogène (INRS, 1992)

### 6.2.2 SYNTHÈSE DES EFFETS NON LETAUX CHEZ L'ANIMAL

Les expériences menées par Frederick et col. (2002) chez le rat n'ont pas révélé des lésions histologiques au niveau de l'épithélium olfactif, à 5 ppm jusqu'à 6 heures d'exposition, et à 25 et 75 ppm pendant 1 heure. Les premiers signes lésions histologiques sont observés à 25 ppm pour une durée d'exposition de 3h chez environ la moitié des rats et à 75 ppm chez tous les rats. L'examen histologique montre que les lésions restent localisées dans la section postérieure de la cavité nasale. Dans cette étude, il n'est pas donné d'informations relatives aux signes cliniques d'intoxication.

En conclusion, d'après cette étude les concentrations les plus élevées n'entraînant pas d'effets réversibles chez le rat sont:

- Pour une exposition  $\leq 1$  h : 75 ppm
- Pour une exposition  $\leq 6$  h : 5 ppm

Treon et col. (1949) a par ailleurs observé les signes cliniques d'intoxication à l'acrylate d'éthyle chez plusieurs animaux (salivation, irritation conjonctivale et nasale, léthargie) à partir de 272 ppm (7h /jour pendant 28 jours).

## **7. REVUE DES RESULTATS**

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

Des études de létalité sont disponibles chez l'animal. Au vu des effets observés chez le rat, lors d'une exposition aiguë, il est possible de dire que les rats meurent essentiellement des effets locaux-régionaux causés par l'acrylate d'éthyle : les rats présentent notamment un œdème pulmonaire. La congestion des principaux viscères est vraisemblablement secondaire à l'œdème pulmonaire. Les seules données individuelles de mortalité permettant une analyse par le logiciel probit standard de l'INERIS (au moins deux temps d'exposition) sont celles obtenues chez le rat (Oberly and Tansy, 1985 - Buschy Run Research Center, 1989). Une seule étude concernant les effets réversibles chez le rat est disponible (Frederick et col., 2002).

L'acrylate d'éthyle est métabolisé selon deux voies : l'hydrolyse en acide acrylique, et la conjugaison avec le glutathion (ECETOC, 1994). La toxicité primaire de l'acrylate d'éthyle au niveau de l'épithélium olfactif est principalement liée à l'un de ses métabolites, l'acide acrylique.

Dans la muqueuse nasale, l'acrylate d'éthyle est rapidement hydrolysé en acide acrylique et en éthanol, limitant le passage de l'acrylate d'éthyle dans le sang (ECETOC, 1994 ; Frederick et col., 2002). Les vitesses d'hydrolyse de l'ester ont été mesurées dans l'épithélium nasal du rat, de l'homme et du primate ainsi que dans différents tissus. La  $\frac{1}{2}$  vie de l'acrylate d'éthyle dans les voies aériennes supérieures est apparue très courte : chez le rat, elle est de 0,06 à 0,07 secondes dans différentes parties de l'épithélium olfactif. Dans le tissu pulmonaire, elle est de 0,24 secondes. Ces éléments peuvent expliquer pourquoi l'acrylate d'éthyle est surtout responsable d'une toxicité locale.

Les vitesses d'hydrolyse de l'acrylate d'éthyle sont de plus apparues beaucoup plus élevées chez le rat que chez l'homme, quel que soit le tissu considéré, à l'exception de l'estomac et du sang.

Les données épidémiocliniques, métaboliques ou expérimentales disponibles chez l'homme et le rat permettent donc de penser que le mécanisme d'action toxique de l'acrylate d'éthyle est semblable chez les 2 espèces et que le rat est une espèce plus sensible que l'homme pour les effets locaux-régionaux.

Compte-tenu des observations précédentes, il paraît possible de transposer en l'état les seuils de mortalité du rat à l'homme.

## 7.2 SEUILS D'EFFETS LÉTAUX CHEZ L'HOMME

Les études retenues sont donc celles de Oberly and Tansy (1985) et du Buschy Run Research Center (1989) réalisées chez le rat.

Le tableau en annexe (Annexe 3) donne les CL<sub>01</sub>, CL<sub>05</sub> et CL<sub>50</sub> pour le rat ainsi que leurs intervalles de confiance, calculées avec le logiciel probit standard, pour des durées d'exposition de 1, 10, 20, 30, 60, 120, 240 et 480 minutes.

Les valeurs obtenues pour les CL<sub>01</sub> et CL<sub>05</sub> selon le logiciel Probit standard sont les suivantes :

RAT		
Temps (min)	CL <sub>01</sub> (ppm)	CL <sub>05</sub> (ppm)
1	73071	91145
10	11954	14910
20	6931	8646
30	5039	6286
60	2922	3645
120	1695	2114
240	983	1226
480	570	711

Il est donc proposé de retenir les valeurs suivantes pour la fixation des seuils des effets létaux en cas d'émission accidentelle d'acrylate d'éthyle:

TEMPS (min)	S.E.L. 1%	
	mg/m <sup>3</sup>	ppm
1	299591	73071
10	49011	11954
20	28417	6931
30	20660	5039
60	11980	2922
120	6950	1695
240	4030	983
480	2337	570

TEMPS (min)	S.E.L. 5%	
	mg/m <sup>3</sup>	ppm
1	373694	91145
10	61131	14910
20	35448	8646
30	25772	6286
60	14944	3645
120	8667	2114
240	5026	1226
480	2913	711

### 7.3 SEUILS DES EFFETS IRREVERSIBLES

La détermination des seuils d'effets irréversibles (S.E.I.) n'a pas été possible au vu du peu de données toxicologiques disponibles.

Il a été proposé de s'inspirer de la méthode ACUTEX et de diviser la CL1% par 9 pour obtenir le seuil des effets irréversibles (1/3 pour obtenir le SEI chez l'animal, 1/3 pour tenir compte de la variabilité intra-espèce):

$$\text{SEI} = 1/9 \text{ CL1\%}$$

TEMPS (min)	S.E.I.	
	mg/m <sup>3</sup>	ppm
1	33287	8119
10	5445	1328
20	3157	770
30	2295	559
60	1331	324
120	772	188
240	447	109
480	259	63

## 7.4 SEUILS DES EFFETS REVERSIBLES

Chez le rat, les premiers effets réversibles sont observés au niveau de l'épithélium olfactif et apparaissent à partir de 25 ppm, pour une exposition de 3 heures. Il est proposé de retenir comme point de départ le couple 3 h – 25 ppm et d'utiliser la loi de Haber avec pour valeur du « n » celle calculée en 6.1.2 soit « n » = 1,27.

L'épithélium olfactif occupe une superficie beaucoup plus importante chez le rat que chez l'homme, ce qui fait du rat un modèle beaucoup plus sensible que l'homme pour les composés ayant une toxicité sur l'épithélium olfactif (Haschek et col., 1991). Pour cette raison, et parce que les effets réversibles sont observés au niveau de l'épithélium olfactif, il est proposé d'extrapoler les seuils d'effets réversibles du rat à l'homme sans retenir de facteur de sécurité.

Les valeurs obtenues sont les suivantes :

TEMPS (min)	S.E.R.	
	mg/m <sup>3</sup>	ppm
1	6117	1492
10	998	243
20	578	141
30	420	102
60	243	59
120	141	34
240	83	20
480	48	12

## 7.5 SEUIL DE PERCEPTION

Le seuil olfactif est compris entre 1,2 et 5 ppb (Amoore et col. ,1983 ; INRS, 1992).

## 8. CONCLUSION

### ◆ Seuils d'effets létaux

TEMPS (min)	S.E.L. 1%	
	mg/m <sup>3</sup>	ppm
1	299591	73071
10	49011	11954
20	28417	6931
30	20660	5039
60	11980	2922
120	6950	1695
240	4030	983
480	2337	570

TEMPS (min)	S.E.L. 5%	
	mg/m <sup>3</sup>	ppm
1	373694	91145
10	61131	14910
20	35448	8646
30	25772	6286
60	14944	3645
120	8667	2114
240	5026	1226
480	2913	711



◆ **Seuils d'effets irréversibles**

TEMPS (min)	S.E.I.	
	mg/m <sup>3</sup>	ppm
1	33287	8119
10	5445	1328
20	3157	770
30	2295	559
60	1331	324
120	772	188
240	447	109
480	259	63

◆ **Seuils d'effets réversibles**

TEMPS (min)	S.E.R.	
	mg/m <sup>3</sup>	ppm
1	6117	1492
10	998	243
20	578	141
30	420	102
60	243	59
120	141	34
240	83	20
480	48	12

◆ **Seuil de perception**

Le seuil olfactif est compris entre 1,2 et 5 ppb (Amoore et col. ,1983 ; INRS, 1992).

## 9. REFERENCES

American Conference of Governmental Industrial Hygienists (ACGIH). (2006) TLVs and BEIs. Based on the Documentation of the Threshold Limit Values for Chemical Substances and Physical Agents.

Amoore E., Hautala E. (1983), Odor as an aid to chemical safety : Odor thresholds compared with threshold limit values and volatilities for 214 industrial chemicals in air an water dilution, Journal o applied toxicology, Vol 3, No6

Buschy Run Research Center (1989); Acute Vapor Inhalation Toxicity Test in Rats (unpububished study); Machreiner and Darol-OTS 0521105

DFG: Deutsche Forschungsgemeischaft (1994): Occupational toxicants, Critical data evaluation for MAK values and classification of carcinogens, Volume 6

ECETOC: Joint Assessment of Commodity Chemicals N°28 (1994)

Frederick CB, Lomax LG, Black LG, Finch L, Scribner HE, Kimbell JS, Morgan KT, Subramaniam RP, Morris JB; Use of a hybrid computational fluid dynamics and physiologically based inhalation model for interspecies dosimetry comparisons of ester vapors; Toxicol Appl Pharmacol 2002 Aug 15;183 (1):23-40

Haschek, W.M and Witsi, H.R. (1991) Respiratory system. In: Handbook of Toxicologic Pathology (Haschek, .M. and Rousseaux, C.G., eds.) Academic Press, Inc., San Diego, CA, pp. 761-827.

Harkema J.R., Lee J.K., Morgan K.T., Frederick C.B. :Olfactory epithelial injury in monkeys after acute inhalation exposure to acrylic monomers, Toxicologist 36 113 1997

INERIS (2003) Seuils de toxicité aiguë. Méthodologie de détermination des seuils des effets létaux, des effets irréversibles, des effets réversibles et de perception.

INRS (1992) Fiche toxicologique 185 (Acrylate d'éthyle)

Klimisch, H.-J., Andreae, M., and Tillmann, U. (1997) A systematic approach for evaluating the quality of experimental toxicological and ecotoxicological data. Regulatory Toxicology and Pharmacology 25, 1-5.

Oberly R. and Tansy M.F. (1985)., LC50 Values for Rats Acutely Exposed to Vapors of Acrylic and Methacrylic Acid Esters. Journal of Toxicology and Environmental Health,16:811-822,

OCDE (2004) Ethyl acrylate. SIDS Initial Assessment Report for SIAM 18.

Pozzani U.C., Weil C.S., Carpenter C.P. ; Subacute vapour toxicity and range-finding data for ethyl acrylate (1949) Vol 31, N°6

Rohms & Haas Co, Acute inhalation exposure of ethyl acrylate in rats (final report), unpublished study, 1993.

Silver, E.H. and Murphy, S.D., Potentiation of Acrylate Ester Toxicity by Prior Treatment with the Carboxylesterase Inhibitor Triorthotolyl Phosphate (TOTP). Toxicology and Applied Pharmacology, 57, 208-219 (1981).

Treon J.F., sigmon H., Wright H., Kitzmiller K.v., The toxicity of methyl and ethyl acrylate J.Ind.Hyg.Toxicol 31 317-326 (1949)

## **10. LISTE DES ANNEXES**

<b>Annexe 1 : Principales données expérimentales sur la mortalité induite par l'acrylate d'éthyle utilisées pour la modélisation.....</b>	<b>29</b>
<b>Annexe 2 : Seuils des effets létaux déterminés pour l'acrylate d'éthyle chez le rat.....</b>	<b>30</b>
<b>Annexe 3 : Résultats obtenus en sortie du logiciel probit standard .....</b>	<b>33</b>
<b>Annexe 4 : Résumé détaillé de l'étude étude du Buschy Run Research Center (1989) .....</b>	<b>38</b>
<b>Annexe 5 : Critère pour la détermination de la cotation d'une étude .....</b>	<b>39</b>

**Annexe 1 : Principales données expérimentales sur la mortalité induite par l'acrylate d'éthyle utilisées pour la modélisation.**

<b>Etudes</b>	<b>Espèces</b>	<b>Durée d'exposition (min)</b>	<b>Concentration (ppm)</b>	<b>Nombre de décès</b>	<b>Nombre d'animaux par lot</b>	<b>Cotation</b>
Oberly (1985)	rats	240	1538	1	10	1d
			1991	6	10	
			2417	7	10	
			2791	7	10	
			3001	9	10	
			LC50 = 2180 ppm			
Buschy Run Research Center (1989)	rats	60	5843	4	10	1a
			7421	6	10	
			8882	10	10	
					LC50 = 6493 ppm	

## Annexe 2 : Seuils des effets létaux déterminés pour l'acrylate d'éthyle chez le rat

Le tableau suivant présente pour chaque durée d'exposition, la valeur du mode des concentrations létales 1%, 5% et 50%.

Temps	CL1% (ppm)	CL5% (ppm)	CL50% (ppm)
	Probit Std (IC95)	Probit Std (IC95)	Probit Std (IC95)
<b>1</b>	73071 (4,3-118000)	91145 (40,3-155000)	154972 (4230-699000)
<b>10</b>	11954 (1,4-15300)	14910 (13,8-19000)	25352 (2400-48100)
<b>20</b>	6931 (1,1-8410)	8646 (9,9-10400)	14700 (2060-22600)
<b>30</b>	5039 (0,9-6000)	6286 (8,6-7330)	10688 (1850-14500)
<b>60</b>	2922 (0,6-3390)	3645 (5,9-4110)	6197 (1470-7140)
<b>120</b>	1695 (0,3-1930)	2114 (4,1-2350)	3594 (1020-3900)
<b>240</b>	983 (0,2-1130)	1226 (2,5-1380)	2084 (625-2400)
<b>480</b>	570 (0,1-673)	710.6 (1,5-828)	1208 (334-1740)

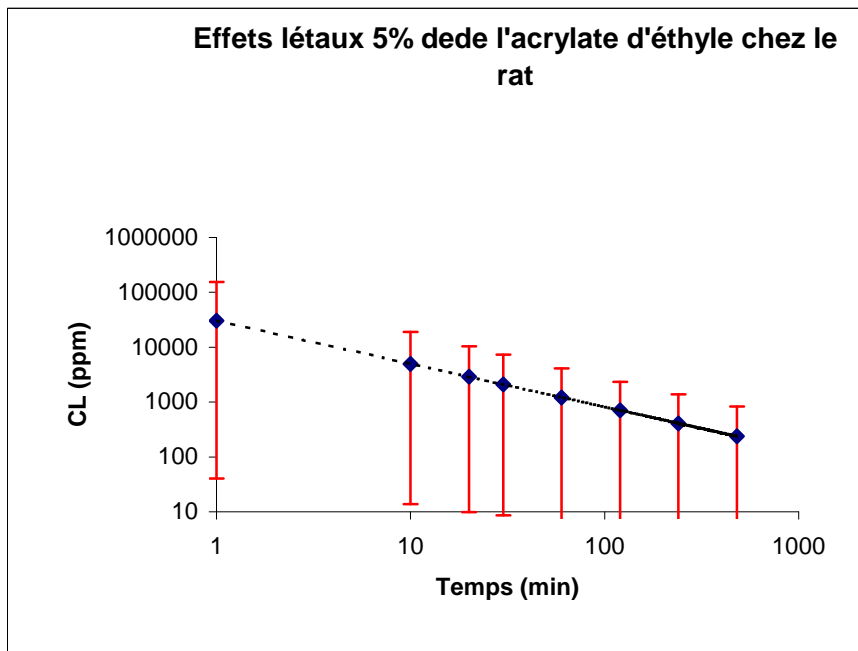
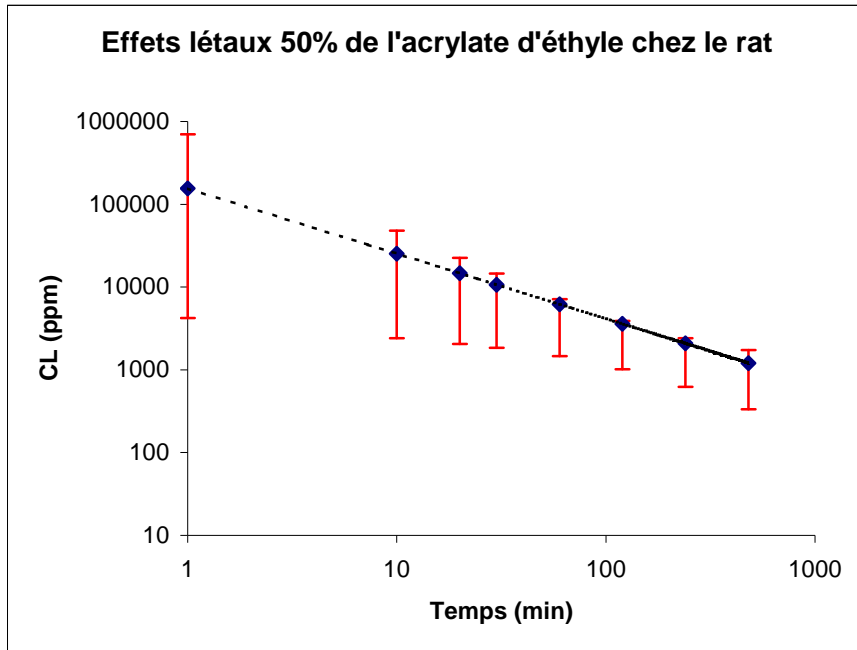
L'équation probit établie et la valeur  $n$  correspondante sont les suivantes :

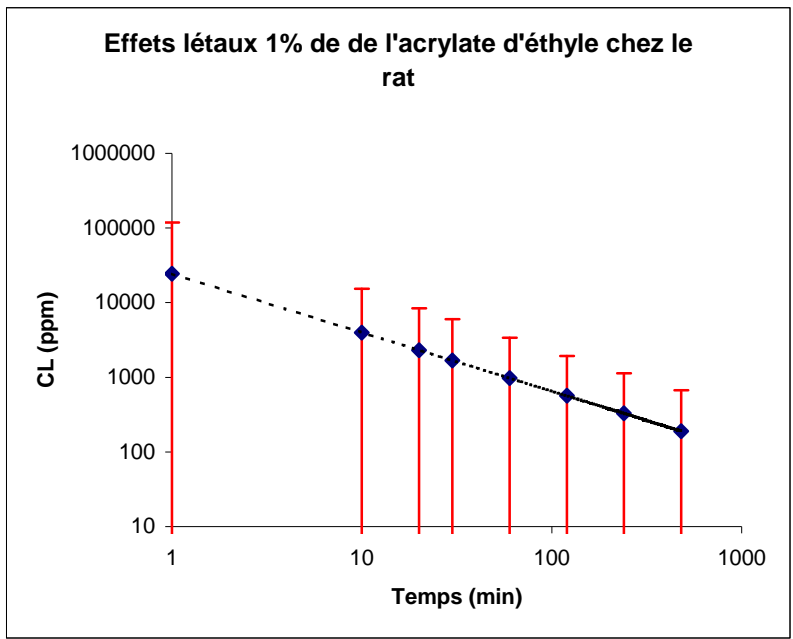
- **Probit standard**  $Y = 3,096 \ln(\text{concentration}) + 2,434 \ln(\text{temps}) - 37$   
 $n = 1,272$  IC95 [ 0,855 ; 5,128]

Y est une fonction de l'équation probit.

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

**Graphique 1: seuils des effets létaux déterminés par le Probit PKPD pour l'acrylate d'éthyle chez le rat (étude d'Oberly and Tansy + étude du Buschy Run Research Center)**







## Annexe 3 : Résultats obtenus en sortie du logiciel probit standard

### Etude d'Oberly and Tansy (1985) + étude du Buschy Run Research Center(1989)

#### The data

Substance : acrylate d'éthyle

Species : rats

Study reference : Oberly and Tansy (1985) + Buschy Run Research center(1989)

Number of groups : 8

Array of data :

C	T	n_obs	n_incid
1538	240	10	1
1991	240	10	6
2417	240	10	7
2791	240	10	7
3001	240	10	9
5843	60	10	4
7421	60	10	6
8882	60	10	10

#### Model parameter estimates

	Estimate*	95% Confidence Interval
n	1.272	[ 0.855 , 5.128 ]
$\mu$	11.951	[ 8.35 , 13.5 ]
$\sigma$	0.323	[ 0.274 , 3.48 ]

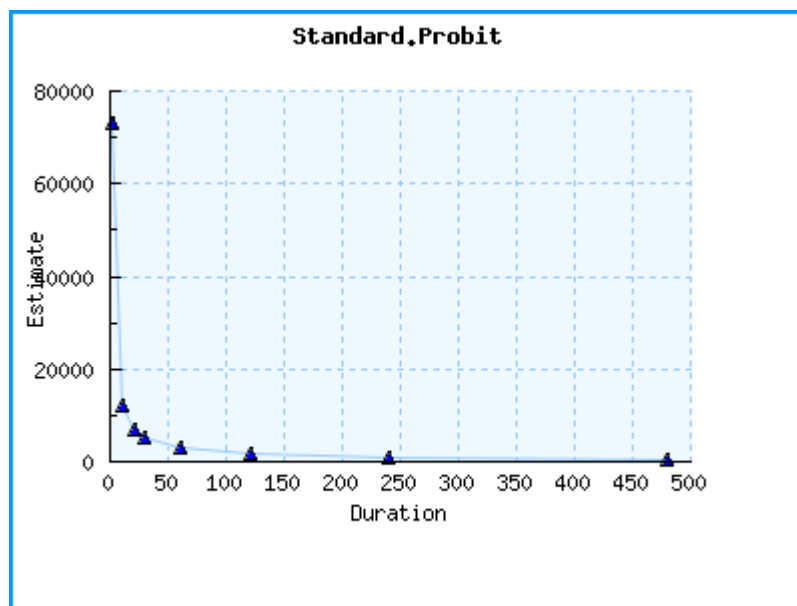
\* The estimate is obtained from maximum posterior vector.

Effective toxic dose equation :

$$3.096 \ln(C) + 2.434 \ln(T) - 37$$

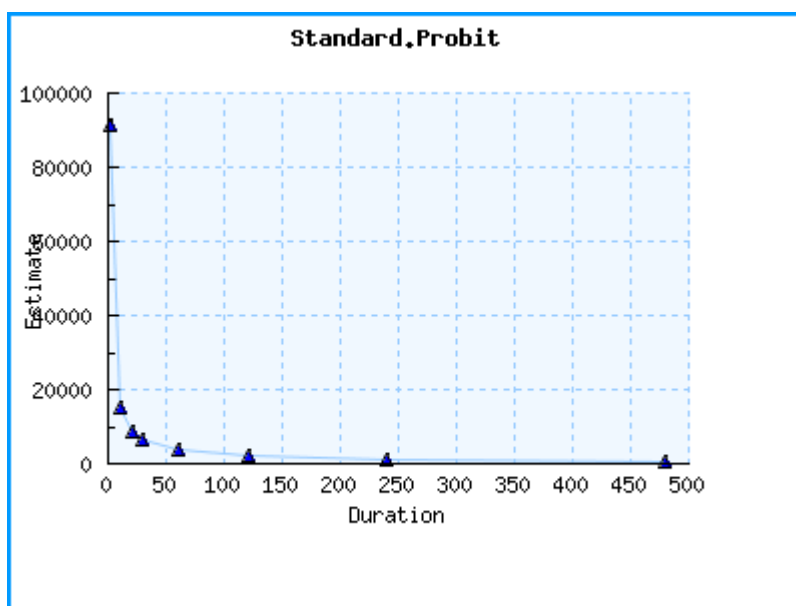
## Reference concentrations LC1% and their 95% confidence intervals

Exposure duration (min)	Estimate*	95% Confidence Interval
1	73071.3	[ 4.29 , 118000 ]
10	11953.9	[ 1.36 , 15300 ]
20	6931.52	[ 1.1 , 8410 ]
30	5039.41	[ 0.863 , 6000 ]
60	2922.12	[ 0.608 , 3390 ]
120	1694.41	[ 0.361 , 1930 ]
240	982.509	[ 0.223 , 1130 ]
480	569.712	[ 0.141 , 673 ]



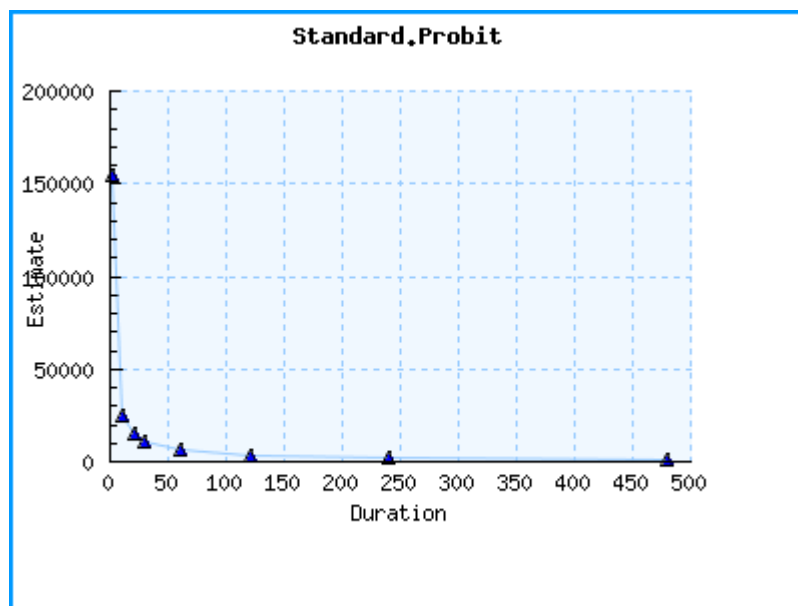
## Reference concentrations LC5% and their 95% confidence intervals

Exposure duration (min)	Estimate*	95% Confidence Interval
1	91145.8	[ 40.3 , 155000 ]
10	14910.8	[ 13.8 , 19000 ]
20	8646.07	[ 9.89 , 10400 ]
30	6285.93	[ 8.62 , 7330 ]
60	3644.92	[ 5.93 , 4110 ]
120	2113.53	[ 4.08 , 2350 ]
240	1225.54	[ 2.51 , 1380 ]
480	710.634	[ 1.46 , 828 ]

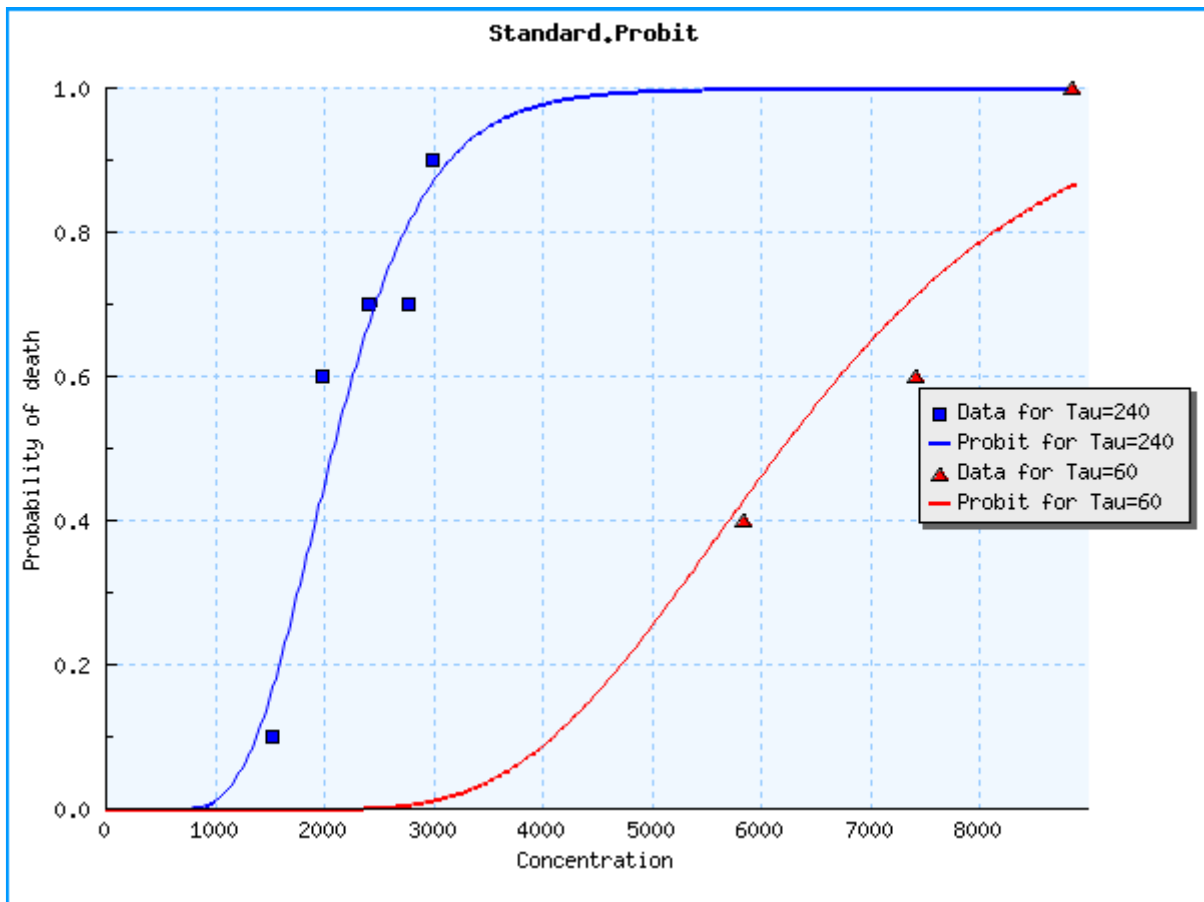


## Reference concentrations LC50% and their 95% confidence intervals

Exposure duration (min)	Estimate*	95% Confidence Interval
1	154972	[ 4230 , 699000 ]
10	25352.2	[ 2400 , 48100 ]
20	14700.6	[ 2060 , 22600 ]
30	10687.7	[ 1850 , 14500 ]
60	6197.34	[ 1470 , 7140 ]
120	3593.55	[ 1020 , 3900 ]
240	2083.74	[ 625 , 2400 ]
480	1208.27	[ 334 , 1740 ]



## Probability of an adverse response



## Annexe 4 : Résumé détaillé de l'étude étude du Buschy Run Research Center (1989)

**Machreiner and Darol**

**“ Acute Vapor Inhalation Toxicity Test in Rats”**

**OTS 0521105**

### **CL50/1h/rats mâles et femelles**

Type: LC50  
Espèce: rat  
Souche : Sprague-Dawley  
Sexe : Mâles/Femelles  
Nombre d'animaux : 30  
Véhicule : Air  
Durée d'exposition : 1h  
Valeur : 6493 ppm  
Méthode : En accord avec l'OECD/TSCA/FFRA  
Protocole spécifique préparé par le Bushy Run Research Center  
GLP : Oui  
Remarques :  
Conditions: Animaux :  
Age: 45 à 49 jours.  
Poids : Voir tableau  
Nombre d'animaux testés pour chaque concentration : 5 rats mâles et 5 rats femelles  
Contrôles : Non  
Exposition :  
Type d'exposition : corps-entier  
Concentrations testées : 5843 ppm, 7421 ppm, 8882 ppm  
Contrôles analytiques des concentrations : 5-6 pour chaque concentration testée  
Température : 18 à 26 °C  
Humidité : 31 à 58 %

Résultats : Mortalité :  
Tous les animaux sont morts dans les deux premiers jours suivant l'exposition.

Concentration (ppm)	Sexe	Poids (SD)	Décès à J0	Décès à J1	Décès à J2	Incidence totale de mortalité
5843	M	226 (8)	0	2	0	2/5
5843	F	152 (6)	0	1	1	2/5
7421	M	205 (4)	0	3	0	3/5
7421	F	150 (8)	0	2	1	3/5
8882	M	204 (11)	1	4	0	5/5
8882	F	152 (6)	3	1	1	5/5

## Annexe 5 : Critère pour la détermination de la cotation d'une étude

Adapté de Klimisch et col. (1997) et Rosner (1994)

Code	Category of reliability
<b>1</b>	<b>Reliable without restriction</b>
1a	GLP guideline study (OECD, EC, EPA, FDA, etc...)
1b	Comparable to guideline study
1c	Test procedure in accordance with national standard methods (AFNOR, DIN, etc...)
1d	Test procedure in accordance with generally accepted scientific standards and described in sufficient detail
<b>2</b>	<b>Reliable with restrictions</b>
2a	Guideline study without detailed documentations
2b	Guideline study with acceptable restrictions
2c	Comparable to guideline study with acceptable restrictions
2d	Test procedure in accordance with national standard methods with acceptable restrictions
2e	Study well documented, meets generally accepted scientific principles, acceptable for assessment
2f	Accepted calculation method
2g	Data from handbook or collection of data
<b>3</b>	<b>Not reliable</b>
3a	Documentation insufficient for assessment
3b	Significant methodological deficiencies
3c	Unsuitable test system
<b>4</b>	<b>Not assignable</b>
4a	Abstract
4b	Secondary literature
4c	Original reference not yet available
4d	Original reference in language (e.g. Russian)
4e	Documentation insufficient for assessment