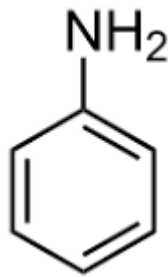


Seuils de Toxicité aiguë

ANILINE

N° CAS : 62-53-3



Date : 21 avril 2021

## **PRÉAMBULE**

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

<b>Libellé</b>	<b>Date</b>
Date de la revue bibliographique	12 juillet 2018
Soumission de la version projet aux experts par voie électronique	12 juillet 2018
Examen(s) par les experts	19 août 2019 - 30 Janvier 2020 - 18 Juin 2020 - 3 mars 2021
Soumission de la version finale aux experts par voie électronique	17 mars 2021
Rapport amendé et finalisé	21 avril 2021

## TABLE DES MATIERES

<b>RESUME.....</b>	<b>4</b>
<b>1. INTRODUCTION .....</b>	<b>7</b>
<b>2. VALEURS OFFICIELLES EXISTANTES .....</b>	<b>9</b>
<b>3. DONNEES DE TOXICITE CHEZ L’HOMME .....</b>	<b>12</b>
3.1 Données épidémiocliniques .....	12
3.2 Données expérimentales chez les Volontaires Sains .....	13
<b>4. DONNEES DE TOXICITE CHEZ L’ANIMAL .....</b>	<b>14</b>
4.1 Étude des effets létaux .....	14
4.2 Étude des effets non létaux .....	18
<b>5. ANALYSE DES DONNEES DE TOXICITE .....</b>	<b>20</b>
5.1 Analyse des données de mortalité .....	20
5.2 Analyse des effets non létaux.....	22
<b>6. REVUE DES RESULTATS .....</b>	<b>22</b>
6.1 Extrapolation des données expérimentales de l'animal à l'homme .....	22
6.2 Seuils d'effets létaux chez l'homme .....	22
6.3 Seuils des effets irréversibles .....	24
6.4 Seuils des effets réversibles .....	25
6.5 Seuil de perception .....	25
<b>7. CONCLUSION .....</b>	<b>26</b>
<b>8. REFERENCES .....</b>	<b>28</b>
<b>9. ANNEXES.....</b>	<b>30</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 le 20 août 2003, entre les représentants de l'Administration, de l'INERIS et de l'Industrie Chimique et sont reprises dans la méthodologie révisée de décembre 2007.

Dans ce contexte, le groupe d'experts propose des **seuils des effets létaux significatifs (SELS)**, des **seuils des premiers effets létaux (SPEL)**, des **seuils des effets irréversibles (SEI)**, des **seuils des effets réversibles (SER)** et un **seuil de perception (SP)** pour l'aniline.

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

### ◆ Seuils d'effets létaux

TEMPS (min)	SELS	
	ppm	mg/m <sup>3</sup>
1*	241	916
10	112	425
20	89	337
30	78	295
60	62	234
120	49	186
240	39	147
480	19	74

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

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

TEMPS (min)	SPEL	
	ppm	mg/m <sup>3</sup>
1*	211	800
10	98	372
20	78	295
30	68	258
60	54	204
120	43	162
240	34	129
480	17	65

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

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

◆ **Seuils d'effets irréversibles**

TEMPS (min)	SEI <sub>c</sub>	
	ppm	mg/m <sup>3</sup>
1*	70	267
10	33	124
20	26	98
30	23	86
60	18	68
120	14	54
240	11	43
480	6	22

SEI<sub>c</sub> : valeur seuil déterminée à partir d'une méthode calculatoire

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

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

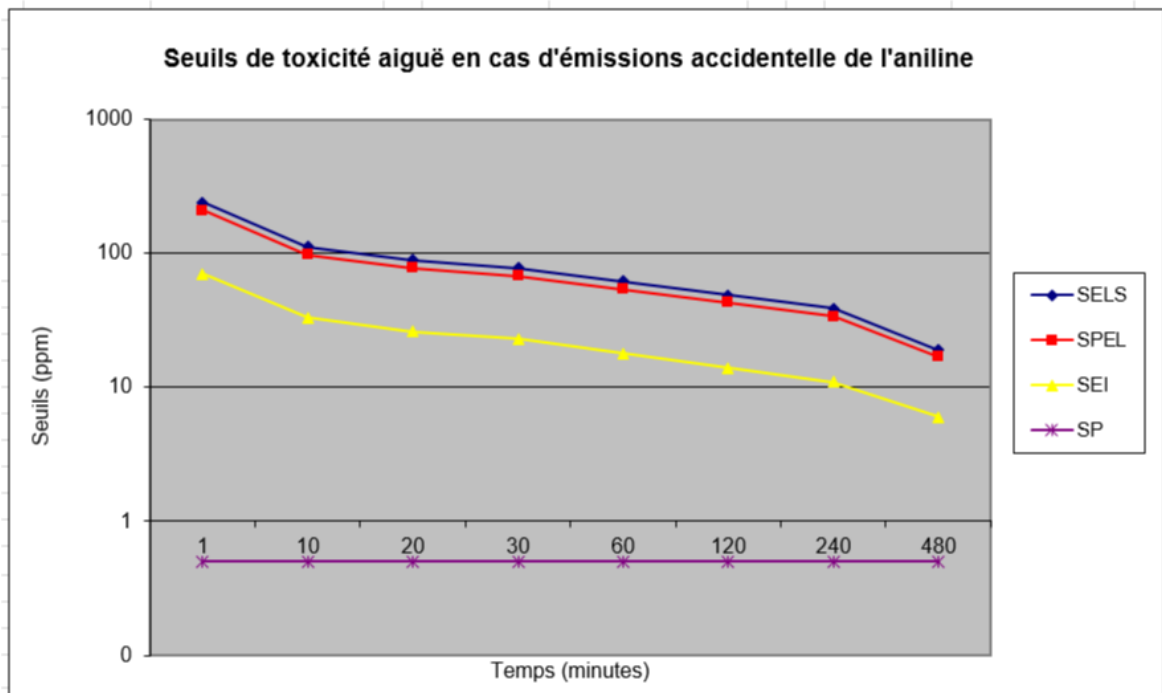
◆ **Seuils d'effets réversibles**

Les seuils d'effet réversibles n'ont pas pu être calculés.

◆ **Seuil de perception**

L'aniline est un liquide incolore. Elle possède une odeur âcre caractéristique d'amine, détectable à de très faibles concentrations, de l'ordre de 0,5 ppm (INRS 2010).

**Graphique récapitulatif des seuils de toxicité aiguë de l'aniline**



## 1. INTRODUCTION

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

Les définitions des seuils de toxicité ont été actées le 20 août 2003 entre les représentants de l'Administration, de l'INERIS et de l'Industrie Chimique, et sont reprises dans la méthodologie révisée de décembre 2007.

Trois types d'effets toxiques ont été définis :

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

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

- ✓ le « **seuil des effets létaux significatifs** » (SELS) correspond à la concentration dans l'air, pour une durée d'exposition donnée, au dessus de laquelle on pourrait observer 5% de mortalité au sein de la population exposée.
- ✓ le « **seuil des premiers effets létaux** » (SPEL) correspond à la concentration dans l'air, pour une durée d'exposition donnée, au-dessus de laquelle on pourrait observer 1% de mortalité au sein de la population exposée.
- ✓ le « **seuil des effets irréversibles** » (SEI) correspond à la concentration dans l'air, pour une durée d'exposition donnée, au-dessus de laquelle des effets irréversibles pourraient apparaître au sein de la population exposée.
- ✓ le « **seuil des effets réversibles** » (SER) correspond à la concentration dans l'air, pour une durée d'exposition donnée, au-dessus de laquelle la population exposée pourrait présenter des effets réversibles.
- ✓ le « **seuil de perception** » (SP) correspond à la concentration dans l'air entraînant la détection sensorielle de la substance chimique par la population exposée.

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

Les seuils ont été proposés par les experts toxicologues d'Arkema France et validés par le groupe d'experts toxicologues du Ministère en charge de l'environnement en suivant la « Méthodologie de détermination des seuils des effets létaux, des effets irréversibles, des effets réversibles et de perception lors d'émission accidentelle d'une substance chimique dans l'atmosphère » qui a été adoptée le 20 novembre 2003, révisée en décembre 2007 et consultable sur le site Internet de l'INERIS ([www.ineris.fr](http://www.ineris.fr)).

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

Paramètre	Valeur/description	Référence
Nom chimique	Aniline	
Synonymes	Benzenamine ; Phenylamine ; Animobenzene ; Aminophen ; Arylamine ; Aniline oil	NRC (2000)
Numéro CAS	62-53-3	
Numéro EINECS	200-539-3	
Formule chimique	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> NH <sub>2</sub>	
État physique (température ambiante)	Liquide incolore	ECHA
Concentration de vapeur saturante à 20 °C <sup>1</sup>	1,53 g/m <sup>3</sup>	Calculée
Poids moléculaire	93,13 g/mol	Calculé
Température d'ébullition (à 1013 hPa)	184,4°C	ECHA
Température de fusion	-6,2 °C	ECHA
Pression de vapeur (à 20°C)	40 Pa	ECHA
Densité vapeur (air=1)	3,3	INRS (2010)
Solubilité (eau)	soluble (35 g/L à 20 °C)	ECHA
Limites d'explosivité ou d'inflammabilité (en volume % dans l'air)	Limite inférieure : 1,2 à 1,3% Limite supérieure : 11%	INRS (2010)
Conversion	1 mg/m <sup>3</sup> = 0,26 ppm 1 ppm = 3,8 mg/m <sup>3</sup>	Calculée

<sup>1</sup> Calcul de la concentration de vapeur saturante à 20°C:

$$C \text{ vapeur saturante (g.m-3)} = (P * MM) / (R * T)$$

avec P (pression de vapeur) en Pa

MM (masse molaire) en g/mol

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

T (température) en °K (20 °C = 293,15 K)



L'aniline est une matière première notamment utilisée en synthèse organique pour la fabrication de :

- isocyanates, intermédiaires de synthèse des polyuréthanes ;
- accélérateurs de vulcanisation dans l'industrie du caoutchouc ;
- matières colorantes ;
- produits phytosanitaires (herbicides, fongicides) et pharmaceutiques.

## 2. 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 établi en 2000 et en 2008 des valeurs A.E.G.L.s.

Les définitions de ces valeurs A.E.G.L.s (en français - traduction par le comité AEGL) sont:

- ✓ **A.E.G.L 1:** concentration d'une substance chimique dans l'air (exprimée en ppm ou mg/m<sup>3</sup>) au-dessus de laquelle la population générale, individus sensibles inclus, pourrait présenter des signes d'inconfort notable, d'irritation ou tout autre signe non-sensoriel et asymptotique. Ces effets sont transitoires, non-invalidants et réversibles après cessation de l'exposition.
- ✓ **A.E.G.L 2:** concentration d'une substance chimique dans l'air (exprimée en ppm ou mg/m<sup>3</sup>) au-dessus de laquelle des effets irréversibles, des effets nocifs sévères ou des effets délétères à long terme pourraient être observés au sein de la population générale, individus sensibles inclus
- ✓ **A.E.G.L 3:** concentration d'une substance chimique dans l'air (exprimée en ppm ou mg/m<sup>3</sup>) au-dessus de laquelle des effets potentiellement mortels ou des décès pourraient survenir au sein de la population générale, individus sensibles inclus.

Les valeurs A.E.G.L.s finalisées (NRC 2000, 2008) pour l'aniline 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)	48	16	8	2	1
A.E.G.L.-2 (ppm)	72	24	12	3	1,5
A.E.G.L.-3 (ppm)	120	40	20	5	2,5

La valeur **IDLH** (Immediately Dangerous Life Health), développées par l'US NIOSH (National Institute for Occupational Safety and Health), représente la valeur maximale de concentration atmosphérique en 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.

La valeur IDLH pour l'aniline est de 100 ppm (1994)<sup>2</sup>.

---

<sup>2</sup> IDLH values based on the 1994 Revised Criteria

[https://www.cdc.gov/niosh/idlh/intridl4.html?\\_sm\\_au=i2jMR6r2qMPI5B0s](https://www.cdc.gov/niosh/idlh/intridl4.html?_sm_au=i2jMR6r2qMPI5B0s)

### Classification de l'aniline d'après le RÈGLEMENT (CE) No 1272/2008<sup>3</sup> :

#### Classements harmonisés (index n° 612-008-00-7)

Eye Dam 1 (H318) : Provoque des lésions oculaires graves.

Skin sens. 1 (H317) : Peut provoquer une allergie cutanée.

Acute tox 3\* (H301) : Toxique en cas d'ingestion.

Acute tox 3\* (H311) : Toxique par contact cutané.

Acute tox 3\* (H331) : Toxique par inhalation.

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

Muta. 2 (H341) : Susceptible d'induire des anomalies génétiques.

STOT RE 1 (H372) : Risque avéré d'effets graves pour les organes (système hématologique) à la suite d'expositions répétées ou d'une exposition prolongée.

Aquatic acute 1 (H400) : Très toxique pour les organismes aquatiques.

\* classement minimal

#### Classements proposés dans le dossier REACH :

Eye Dam 1 (H318) : Provoque des lésions oculaires graves.

Skin sens. 1B (H317) : Peut provoquer une allergie cutanée.

Acute tox 3 (H301) : Toxique en cas d'ingestion.

Acute tox 3 (H311) : Toxique par contact cutané.

Acute tox 3 (H331) : Toxique par inhalation.

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

Muta. 2 (H341) : Susceptible d'induire des anomalies génétiques.

STOT RE 1 (H372) : Risque avéré d'effets graves pour les organes (système hématologique) à la suite d'expositions répétées ou d'une exposition prolongée.

Aquatic acute 1 (H400) : Très toxique pour les organismes aquatiques.

Aquatic chronic 1 (H410) : Très toxique pour les organismes aquatiques.

---

<sup>3</sup> au 7 février 2020

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

Il n'existe pas de données de toxicité aiguë par inhalation chez l'homme rapportant des niveaux d'exposition.

Le seuil olfactif reporté chez l'homme se situe entre 0,012 et 10 ppm.

D'après la fiche toxicologique n° 19 de l'INRS (2010), les effets de l'intoxication aiguë par l'aniline résultent de la formation accrue et rapide de méthémoglobine, à l'origine d'une anoxie. La cyanose « bleu-ardoisée », signe majeur et le plus précoce, prédominant à la face et aux extrémités, apparaît lorsque 10 à 15 % d'hémoglobine ont été oxydés (soit environ 1,5 g de méthémoglobine pour 100 mL de sang). Lorsque le rapport méthémoglobine/hémoglobine dépasse 30 % (soit environ 5 g de méthémoglobine pour 100 mL de sang), la cyanose devient plus intense et s'accompagne de signes fonctionnels : dyspnée, tachycardie, vomissements, céphalées, angoisse, agitation précédant des troubles de conscience (sommolence, voire coma). À ce stade, la méthémoglobinémie est souvent associée à une hémolyse responsable d'une anémie et d'une hémoglobinurie, et peut se compliquer d'une insuffisance circulatoire aiguë et d'une insuffisance rénale aiguë par néphropathie tubulo-interstitielle. Un ictère hépatique résulte parfois de l'anémie hémolytique, et des évolutions mortelles ont été signalées lorsque le rapport méthémoglobine/hémoglobine atteint 60 à 65 %, ou en raison des complications de l'intoxication. Dans certains cas mortels, des altérations dégénératives des reins, du foie, du cœur, ainsi qu'un œdème cérébral et pulmonaire ont été rapportés.

#### **3.1 DONNEES EPIDEMIOCLINIQUES**

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

D'après la fiche toxicologique n° 19 de l'INRS (2010), la plupart des accidents aigus chez l'homme provient de la pénétration du produit à travers la peau (directement ou à travers les vêtements) ou de l'ingestion accidentelle, même de faibles doses. On ne dispose pas de données suffisantes pour juger d'un risque d'irritation cutanée ou respiratoire chez l'homme. L'exposition à des vapeurs d'aniline a provoqué une irritation oculaire associée à une photophobie et une atteinte visuelle. Ces perturbations conjonctivales et cornéennes sont transitoires et observées avec d'autres amines.

### 3.2 DONNEES EXPERIMENTALES CHEZ LES VOLONTAIRES SAINS

Très peu de données sont disponibles :

- Smyth (1931) :

D'après l'auteur qui cite une source de 1912, les concentrations de 100-130 ppm d'aniline sont tolérées pendant 30 à 60 minutes sans séquelles immédiates ou différées, alors que les concentrations de 26-65 ppm pendant quelques heures provoquent de légers symptômes.

- Henderson and Haggard (1943) :

D'après les auteurs (cités par NRC (2000)), la concentration de 5 ppm d'aniline est considérée comme sans danger pour une exposition quotidienne, les concentrations de 7 à 53 ppm induisent des symptômes mineurs pendant plusieurs heures, alors que les concentrations de 100 à 160 ppm peuvent être inhalées pendant 1 heure sans effets néfastes.

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

La cotation des études selon les critères de classification de Klimisch est reportée à la suite de la présentation de l'étude (cotation "x") associée à une brève justification de la valeur de l'indice retenue (Klimisch 1997, Annexe 3).

##### **4.1 ÉTUDE DES EFFETS LETAUX**

La plupart des études de détermination de la toxicité aiguë par inhalation est effectuée sur rongeurs. Les espèces généralement utilisées sont le rat et la souris.

###### **4.1.1 CHEZ LE RAT**

- **DuPont (1982)<sup>4</sup>. Cotation 2** (Étude non-BPL, mais suffisamment renseignée. Une large gamme de concentrations a été testée) :

- ✓ **Espèce étudiée** : rat Crl :CD
- ✓ **Conditions expérimentales** : les animaux sont exposés corps entier ou par voie oro-nasale pendant 4 heures à un mélange de vapeurs et d'aérosol d'aniline, afin d'étudier la toxicité et l'influence sur la mortalité de l'absorption cutanée et du stress causé par la contention.
- ✓ **Condition d'encagement** : 2 par cage
- ✓ **Concentrations d'exposition** (analysées par chromatographie en phase gazeuse):
  - Exposition corps entier : 5 concentrations, de 359 à 786 ppm
  - Exposition oro-nasale : 4 concentrations, de 681 à 896 ppm
- ✓ **Temps d'exposition** : 4 heures
- ✓ **Durée d'observation** : 14 jours
- ✓ **Nombre d'animaux par groupe** : 10 (sexe non précisé)
- ✓ **Lot témoin** : non
- ✓ **Résultats** :
  - **Mortalité** : les CL50 suivantes ont été calculées chez le rat après une exposition de 4 heures :
    - Exposition corps entier : 478 ppm (95%, 442-540 ppm).
    - Exposition oro-nasale : 839 ppm (95%, 802-882 ppm).

La mortalité apparaît dans les quatre heures qui suivent la fin de l'exposition. La CL50 correspondant à l'exposition corps entier est plus faible que la CL50 correspondant à

---

<sup>4</sup> Le groupe d'expert a eu accès au rapport d'étude.

l'exposition oro-nasale, indiquant ainsi que la toxicité est en partie liée à l'absorption par voie cutanée.

Exposition oro-nasale		Exposition corps entier	
Concentration (ppm)	Mortalité	Concentration (ppm)	Mortalité
681	0/10	359	0/10
790	2/10	400	2/10
834	5/10	453	4/10
896	8/10	530	7/10
		786	10/10

▪ **Signes cliniques :**

Les signes cliniques observés pendant l'exposition sont similaires avec les 2 types d'exposition et inclus la cyanose, la prostration, les tremblements, la pâleur, les sécrétions nasales, buccales et oculaires, l'opacité des cornées, les problèmes respiratoires (tachypnée) et la perte de poils.

Concentration	Signes cliniques observés pendant l'exposition	Signes cliniques observés <u>après</u> l'exposition
<i>Exposition oro-nasale</i>		
Tous les animaux	Cyanose, tremblements, prostration jusqu'à 48 h. Opacité de la cornée	Perte de poids (10-15%) ; Après 48h, le gain de poids est normal.
681 ppm	Sécrétions nasales rougeâtres	Opacité de la cornée non réversible en 14j
790 ppm	Chromodacryorrhée <sup>5</sup> , lacrimation	Pâleur, sécrétions nasales et buccales rougeâtres (24h), râles (72h), perte de poils, opacité de la cornée non réversible en 14j
834 ppm	Sécrétions nasales rougeâtres, Chromodacryorrhée	Pâleur (24h), râles (24h), opacité de la cornée non réversible en 14j
896 ppm	Sécrétions nasales rougeâtres, Chromodacryorrhée	Problèmes respiratoires ; sécrétions nasales, buccales et oculaires ; pâleur, semi-prostration, coloration du périnée, opacité de la cornée non réversible en 14j
<i>Exposition corps entier</i>		
Tous les animaux	Cyanose, tremblements, lacrimation, salivation jusqu'à 48 h	Pâleur. Perte de poids (10-25%) ; Après 72h, le gain de poids est normal.
359 ppm	Semi-prostration	Coloration du périnée (96h)
400 ppm	Prostration	Coloration du périnée (96h), perte de poils

<sup>5</sup> La chromodacryorrhée n'est pas considérée comme étant spécifiquement liée à l'aniline. C'est un signe clinique observé couramment chez les rats.

Concentration	Signes cliniques observés pendant l'exposition	Signes cliniques observés <u>après</u> l'exposition
453 ppm	Prostration, râles	Coloration de la bouche, du nez et du périnée ; perte de poils
530 ppm	Prostration, opacité de la cornée	Morbidité, sécrétions nasales
786 ppm	Prostration, opacité de la cornée, problème respiratoire	Tous les animaux sont morts en 24h.

- **Carpenter et al. (1949). Cotation 4** (Étude non-BPL, très peu de détails disponibles) :
  - ✓ **Espèce étudiée** : rat, Sherman
  - ✓ **Conditions expérimentales** : les animaux sont exposés corps entier pendant 4 heures aux vapeurs d'aniline.
  - ✓ **Concentration d'exposition** : 250 ppm (pas de contrôle analytique)
  - ✓ **Temps d'exposition** : 4 heures
  - ✓ **Durée d'observation** : 14 jours
  - ✓ **Nombre d'animaux par groupe** : 6 (sexe non précisé)
  - ✓ **Lot témoin** : non
  - ✓ **Résultats** :
    - **Mortalité** : la CL<sub>50</sub> est approximativement de 250 ppm
    - **Signes cliniques** : non précisé
  
- **Comstock and Oberst (1952)** cité dans la publication d'Oberst et al 1956. **Cotation 4** (Étude non-BPL, très peu de détails disponibles) :
  - ✓ **Espèce étudiée** : rat
  - ✓ **Conditions expérimentales** : les animaux sont exposés pendant 4 heures aux vapeurs d'aniline. Le type d'exposition (corps entier ou oro-nasale) n'est pas précisé.
  - ✓ **Concentration d'exposition** : 550 ppm (méthode analytique non précisée)
  - ✓ **Temps d'exposition** : 8 heures
  - ✓ **Durée d'observation** : non précisé
  - ✓ **Nombre d'animaux par groupe** : non précisé
  - ✓ **Lot témoin** : non
  - ✓ **Résultats** :
    - **Mortalité** : 82%
    - **Signes cliniques** : méthémoglobinémie



#### 4.1.2 CHEZ LA SOURIS

- **von Oettingen et al. (1947). Cotation 3** (Étude non-BPL, avec déficiences méthodologiques, source primaire non disponible) :
  - ✓ **Espèce étudiée** : souris
  - ✓ **Conditions expérimentales** : les animaux sont exposés « corps entier » pendant 7 heures aux vapeurs d'aniline.
  - ✓ **Concentrations d'exposition** : entre 115 et 390 ppm ; mais les concentrations analytiques montrent des variations de 49 à 81% par rapport aux concentrations calculées probablement dues à la condensation de l'aniline sur les côtés de la chambre d'exposition.
  - ✓ **Méthodes analytiques** : colorimétriques et spectrophotométriques
  - ✓ **Temps d'exposition** : 7 heures
  - ✓ **Nombre d'animaux par groupe** : 6
  - ✓ **Lot témoin** : non
  - ✓ **Déficiences méthodologiques majeures** : Concentrations testées non indiquées, grandes variations analytiques, absence de données de mortalité ou signes cliniques pour chaque concentration testée.
  - ✓ **Résultats** :
    - **Mortalité** : La mortalité est observée à toutes les doses testées, la CL50 calculée est de 175-288 ppm.
    - **Signes cliniques** : Les souris exposées à l'aniline présentent une cyanose des oreilles et de la queue, agitation, irritation oculaire. Des tremblements suivis de convulsions et de dépression précèdent la mort des souris.
    - **Pathologie** : Infiltrations graisseuses hépatiques.

#### 4.1.3 CHEZ LE LAPIN

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

#### 4.1.4 CHEZ LE CHIEN

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

#### 4.1.5 CHEZ LES PRIMATES NON HUMAINS

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

## 4.2 ÉTUDE DES EFFETS NON LETAUX

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

- **Kim and Carlson (1986). Cotation 2** (Étude non-BPL, mais suffisamment renseignée.) :

- ✓ **Espèce étudiée** : rat, Sprague-Dawley
- ✓ **Conditions expérimentales** : La cinétique de l'aniline est étudiée chez des animaux exposés à 100 ppm pendant 8 ou 12h (conditions dynamiques de circulation d'air). Le niveau d'aniline dans le sang et la graisse est mesuré par chromatographie gazeuse (GC/FID). La formation et la disparition de la méthémoglobine dans le sang est également évaluée pendant et après l'exposition.
- ✓ **Concentration d'exposition** : 100 ppm
- ✓ **Temps d'exposition** : 8h ou 12h
- ✓ **Durée d'observation** : 1 jour
- ✓ **Nombre d'animaux par groupe** : 5 (mâles)
- ✓ **Lot témoin** : non
- ✓ **Résultats** :

Les concentrations d'aniline dans le sang et les graisses, ainsi le taux d'élimination de l'aniline sont semblables après une exposition de 8h ou 12h.

La demi-vie de la méthémoglobine est de 75 minutes après une exposition de 8 ou 12h.

- **Kakkar et al. (1992). Cotation 2** (Étude non-BPL, mais suffisamment renseignée.) :

- ✓ **Espèce étudiée** : rat, Wistar
- ✓ **Conditions expérimentales** : Les animaux sont exposés aux vapeurs d'aniline «corps entier » par inhalation pendant 10 minutes à la concentration maximale tolérée (n'induisant ni mortalité, ni signe clinique) dans des conditions statiques de circulation d'air. Le but de cette étude est d'étudier les changements oxydatifs du cerveau relatifs à l'exposition à l'aniline (activité de l'enzyme superoxyde dismutase, formation d'acide thiobarbiturique, déplétion d'acide ascorbique).
- ✓ **Concentration d'exposition** : 15302 ppm (méthode analytique non précisée)
- ✓ **Temps d'exposition** : 10 minutes
- ✓ **Durée d'observation** : 24 heures
- ✓ **Nombre d'animaux par groupe** : 6 (mâles)
- ✓ **Lot témoin** : oui

- ✓ **Résultats** : Des changements oxydatifs tels qu'une augmentation de la peroxydation lipidique dans les mitochondries, une augmentation de l'activité des enzymes superoxydes dismutases ou une légère déplétion en acide ascorbique ont été mis en évidence dans différentes régions du cerveau chez les rats exposés à l'aniline, et suggèrent une détérioration des défenses antioxydantes.

#### **4.2.2 CHEZ LE LAPIN**

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

#### **4.2.3 CHEZ LE CHIEN**

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

#### **4.2.4 CHEZ LES PRIMATES NON HUMAINS**

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

## 5. ANALYSE DES DONNEES DE TOXICITE

### 5.1 ANALYSE DES DONNEES DE MORTALITE

#### 5.1.1 ÉTUDES QUALITATIVES

Une seule étude répondant à des critères de qualité pertinents correspondant aux conditions d'exposition accidentelle a été retenue. Ainsi, l'étude de DuPont (1982) réalisée chez le rat par inhalation a été utilisée pour la dérivation des seuils létaux. L'exposition corps entier a été retenue pour le calcul des seuils de toxicité aiguë car elle est considérée comme plus pertinente que l'exposition oro-nasale dans le cas d'une exposition accidentelle. De plus, la CL50 est plus faible avec l'exposition corps entier car elle prend en compte l'absorption cutanée et potentiellement orale de l'aniline. Dans cette étude, cinq concentrations d'aniline ont été utilisées en exposition corps entier pour un temps d'exposition unique de 4 heures.

Deux autres études de toxicité aiguë chez le rat permettant d'étudier les effets létaux sont disponibles mais une seule concentration a été utilisée. L'étude chez la souris n'a pas été retenue car considérée comme non valide de par les déficiences méthodologiques mis en évidence.

#### 5.1.2 ANALYSE QUANTITATIVE

Cette analyse quantitative a été effectuée à partir de l'étude retenue en § 5.1.1.

Le modèle statistique employé est le modèle « probit standard ». L'analyse probit permet de relier la proportion d'effets (ici mortalité) au niveau d'exposition, caractérisé par une concentration et une durée.

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

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

$p$  est donc la probabilité qu'un individu choisi au hasard et exposé à une concentration  $C$  de substance pendant un temps  $\tau$  présente une réponse (mortalité). L'hypothèse de ce modèle est que la tolérance d'un individu à une substance chimique est distribuée selon une loi Normale au sein de la population générale.

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

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

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

- $B$  : le nombre de lot d'animaux (ou d'individus)
- $C_i$  : la concentration d'exposition des animaux du lot  $i$
- $b_i$  : le nombre d'animaux (ou d'individus) dans le lot  $i$  et exposés à la concentration  $C_i$
- $y_i$  : le nombre d'animaux (ou d'individus) affectés par le traitement parmi les  $n_i$  exposés à la concentration  $C_i$
- $\tau_i$  : le temps d'exposition du lot  $i$ .

Sachant qu'un seul temps d'exposition est disponible, le logiciel probit permet d'obtenir une estimation de la valeur des CL50, CL05 et CL01 pour ce temps d'exposition. Les valeurs sont données en annexe 2.

L'analyse quantitative a été effectuée à l'aide du modèle Probit standard couplée avec la loi de Haber en choisissant «  $n$  » = 1 pour l'extrapolation aux durées d'exposition plus importantes, et «  $n$  » = 3 pour l'extrapolation aux plus courtes durées d'exposition, comme cela est préconisé lorsqu'une seule durée d'exposition est disponible.

Le calcul des CL50, CL05 et CL01 en fonction du temps d'exposition, 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'annexe 2 donne les résultats obtenus par le logiciel standard-probit.

Nous pouvons alors écrire :

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

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

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

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

L'équation probit établie, pour l'étude DuPont (1982) est la suivante :

$$Y = 5,102 \ln(\text{concentration}) - 31,526$$

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

La concentration est exprimée en ppm et la durée d'exposition en minutes.

## **5.2 ANALYSE DES EFFETS NON LETAUX**

### **5.2.1 SYNTHÈSE DES EFFETS NON LETAUX CHEZ L'HOMME**

Peu d'informations fiables sont disponibles chez l'homme.

### **5.2.2 SYNTHÈSE DES EFFETS NON LETAUX CHEZ L'ANIMAL**

Les études mentionnées précédemment (Kim and Carlson, 1986 ; Kakkar et al., 1992) renseignent sur les effets observés durant et après une exposition aiguë par inhalation chez le rat. L'indicateur le plus pertinent de la toxicité de l'aniline chez le rat est l'augmentation de méthémoglobine dans le sang. Aucune mortalité n'est observée, ni aucun effet irréversible à 100 ppm après une exposition de 8h et 12h (Kim and Carlson, 1986) ou à 15302 ppm après 10 minutes d'exposition (Kakkar et al., 1992).

Des opacités cornéennes ont été mises en évidence dans une étude des effets létaux chez le rat (DuPont 1982).

## **6. REVUE DES RESULTATS**

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

Il n'existe pas de données épidémiocliniques et/ou expérimentales disponibles pertinentes chez l'homme. Cependant, des données de mortalité chez le rat sont disponibles. Les effets cliniques observés montrent une méthémoglobinémie chez les animaux exposés.

Sur le plan clinique, il existe une méthémoglobinémie lorsque le taux de méthémoglobine dans le sang est supérieur à 1 %. Les symptômes sont proportionnels au taux de méthémoglobine dans le sang. Entre 1% et 15%, la méthémoglobinémie est généralement asymptomatique chez l'homme. A partir de 15%, l'hypoxie peut conduire à des effets neurologiques et cardiaques. Au-delà de 70%, la méthémoglobinémie est fatale (Ludlow 2020).

Le même type d'effet (méthémoglobinémie) étant attendu chez l'homme, un facteur de sécurité inter-espèce de 3 a été retenu pour tenir compte de cette toxicité systémique.

En revanche, les opacités cornéennes sont considérées comme des effets locaux et aucun facteur de sécurité inter-espèce n'est appliqué.

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

Comme expliqué précédemment, l'étude retenue pour dériver les seuils létaux est celle de DuPont (1982) réalisée chez le rat.

D'après la conclusion établie en § 6.1, il est nécessaire d'utiliser un facteur de sécurité inter-espèce de 3 lors de l'extrapolation des données du rat à l'homme puisque la toxicité est principalement systémique.

Un facteur intra-espèce de 3 a été retenu, comme indiqué dans la méthodologie ACUTEX (2006), pour prendre en compte la sensibilité des enfants jusqu'à 4 mois lorsqu'une substance induit une méthémoglobinémie.

Au total, un facteur de sécurité de 9 est appliqué.

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

TEMPS (min)	SELS	
	ppm	mg/m <sup>3</sup>
1	241	916
10	112	425
20	89	337
30	78	295
60	62	234
120	49	186
240	39	147
480	19	74

TEMPS (min)	SPEL	
	ppm	mg/m <sup>3</sup>
1	211	800
10	98	372
20	78	295
30	68	258
60	54	204
120	43	162
240	34	129
480	17	65

### 6.3 SEUILS DES EFFETS IRREVERSIBLES

Des effets irréversibles ont été mis en évidence dans l'étude des effets létaux de DuPont (1982). La dose non-létale de 681 ppm provoque des opacités cornéennes chez les rats exposés pendant 4 heures.

D'après la conclusion établie en § 6.1, il n'est pas nécessaire d'utiliser un facteur de sécurité inter-espèce lors de l'extrapolation des données du rat à l'homme puisque la toxicité est locale. Cependant, un facteur intra-espèce de 3 a été retenu pour prendre en compte la sensibilité de tous les individus dans la population. Au total, un facteur de sécurité global de 3 est appliqué pour dériver les SEI.

Le couple 681 ppm / 240 minutes a été utilisé pour calculer les seuils d'effets irréversibles de l'aniline. Mais les valeurs seuils obtenues étaient supérieures aux valeurs seuils d'effets létaux.

En l'absence de données pertinentes sur les effets irréversibles, il est proposé d'appliquer une méthode calculatoire pour la détermination des seuils d'effets irréversibles. La méthodologie française (INERIS 2007) a été utilisée à savoir l'utilisation de la CL01 comme point de départ, puis l'utilisation d'un facteur 3 par défaut.

En § 6.2, un facteur global de sécurité de 9 est appliqué pour les seuils d'effets létaux. Ce même facteur est utilisé pour les seuils d'effets irréversibles de l'aniline car ces seuils sont calculés à partir des concentrations létales.

La formule suivante a donc été appliquée :  $SEI_c^6 \text{ (aniline)} = CL_{01} / (3 \times 9) = CL_{01} / 27$ .

Les seuils des effets irréversibles de l'aniline sont donc les suivants :

TEMPS (min)	SEI <sub>c</sub>	
	ppm	mg/m <sup>3</sup>
1	70	267
10	33	124
20	26	98
30	23	86
60	18	68
120	14	54
240	11	43
480	6	22

---

<sup>6</sup> SEI<sub>c</sub> : valeur seuil déterminée à partir d'une méthode calculatoire



#### **6.4 SEUILS DES EFFETS REVERSIBLES**

L'augmentation de méthémoglobine dans le sang suite à une exposition à l'aniline est considérée comme un effet physiologique systémique. L'étude de Kim and Carlson (1986) met en évidence une augmentation de méthémoglobine dans le sang chez le rat après une exposition aiguë par inhalation n'induisant pas de mortalité, ni aucun effet irréversible à 100 ppm après une exposition de 8h et 12h.

D'après la conclusion établie en § 6.1, il est nécessaire d'utiliser un facteur de sécurité inter-espèce de 3 lors de l'extrapolation des données du rat à l'homme puisque la toxicité est systémique.

Un facteur intra-espèce de 3 a été retenu pour prendre en compte tous les individus dans la population. Un facteur intra-espèce supplémentaire de 3 a été retenu, comme indiqué dans la méthodologie ACUTEX (2006), pour prendre en compte la sensibilité des enfants jusqu'à 4 mois lorsqu'une substance induit une méthémoglobinémie.

Au total, un facteur de sécurité de 27 est appliqué pour dériver les SER.

Le couple « 100 ppm/ 8h » a été utilisé pour déterminer les seuils d'effets réversibles de l'aniline, mais les valeurs seuils obtenues étaient supérieures aux valeurs seuils d'effets irréversibles.

Au final, les seuils d'effets réversibles n'ont pas pu être calculés sur la base des données disponibles.

#### **6.5 SEUIL DE PERCEPTION**

L'aniline est un liquide incolore. Elle possède une odeur âcre caractéristique d'amine, détectable à de très faibles concentrations, de l'ordre de 0,5 ppm (INRS 2010).

## 7. CONCLUSION

- Seuils d'effets létaux

TEMPS (min)	SELS	
	ppm	mg/m <sup>3</sup>
1*	241	916
10	112	425
20	89	337
30	78	295
60	62	234
120	49	186
240	39	147
480	19	74

TEMPS (min)	SPEL	
	ppm	mg/m <sup>3</sup>
1*	211	800
10	98	372
20	78	295
30	68	258
60	54	204
120	43	162
240	34	129
480	17	65

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

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

- **Seuils d'effets irréversibles**

TEMPS (min)	SEI <sub>c</sub>	
	ppm	mg/m <sup>3</sup>
1*	70	267
10	33	124
20	26	98
30	23	86
60	18	68
120	14	54
240	11	43
480	6	22

SEI<sub>c</sub> : valeur seuil déterminée à partir d'une méthode calculatoire

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

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

- **Seuils d'effets réversibles**

Les seuils d'effet réversibles n'ont pas pu être calculés.

- **Seuil de perception**

L'aniline possède une odeur âcre caractéristique d'amine, détectable à de très faibles concentrations, de l'ordre de 0,5 ppm (INRS 2010).

## 8. RÉFÉRENCES

- ACUTEX (2006) Technical guidance document for deriving Acute Exposure Thresholds Levels (AETLs).
- Carpenter, C.P., H.F. Smith, Jr., and U.C. Pozzani. 1949. The assay of acute vapor toxicity, and the grading and interpretation of results on 96 chemical compounds. *J. Ind. Hyg. Toxicol.* 31:343-346.
- DuPont 1982. Inhalation Median Lethal Concentration (LC50). OTS 84003A, Docket 878220239. E.I. du Pont de Nemours and Co., Inc., Wilmington, DE.
- ECHA. REACH registration dossier n° 01-2119451454-41-0000 (consulté le 07/02/2020) [<https://echa.europa.eu/fr/registration-dossier/-/registered-dossier/15333/1>].
- Henderson, Y., and H.W. Haggard. 1943. *Noxious Gases*, 2nd Ed. New York: Reinhold. p. 228.
- INERIS (2007) Méthodologie de détermination des valeurs seuils de toxicité aiguë françaises en cas d'émission accidentelle de substances chimiques dans l'atmosphère. Rapport d'étude 19/12/2007 N°DRC-07-82347-07520A.
- INRS (2010) Fiche toxicologique de l'Aniline. FT19.
- Kakkar, P., S. Awasthi, and P.N. Viswanathan. 1992. Oxidative changes in brain of aniline-exposed rats. *Arch. Environ. Contam. Toxicol.* 23:307-309.
- Kim, Y.C., and G.P. Carlson. 1986. The effect of an unusual workshift on chemical toxicity. II. Studies on the exposure of rats to aniline. *Fundam. Appl. Toxicol.* 7:144-152.
- Klimisch HJ, Andreae M, Tillmann U. 1997. A systematic approach for evaluating the quality of experimental toxicological and ecotoxicological data. *Regulat Toxicol Pharmacol* 25:1-5.
- Ludlow JT, Wilkerson RG, Nappe TM. 2020. Methemoglobinemia. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK537317/?report=printable>
- NRC (2000) National Research Council. *Acute Exposure Guideline Levels for Selected Airborne Chemicals: Volume 1*. Washington, DC: The National Academies Press. <https://doi.org/10.17226/10043>.
- NRC (2008) National Research Council. *Acute Exposure Guideline Levels for Selected Airborne Chemicals: Volume 6*. Washington, DC: The National Academies Press. <https://doi.org/10.17226/12018>.
- Oberst, F.W., E.B. Hackley, and C.C. Comstock. 1956. Chronic toxicity of aniline vapor (5 ppm) by inhalation. *AMA Arch. Ind. Health* 13:379-384.

- Smyth HF (1931). The toxicity of certain benzene derivatives and related compounds. *J. Ind. Hyg.* 13:87-96.
- von Oettingen, W.F., P.A. Neal, R.F. Sievers, J.L. Svirbely, A.R. Monaco, B.L. Horecker, H. Yagoda, T.R. Sweeney, D.C. Peterson, W.C. Alford, V.B. Hauff, and H. Gay. 1947. Xylidine (C,C-dimethylaniline): Its toxicity and potential dangers as compared with those of aniline and an appraisal of the potential hazards from its use in blending gasoline. National Institutes of Health Bulletin No. 188. National Institutes of Health, Bethesda, MD.

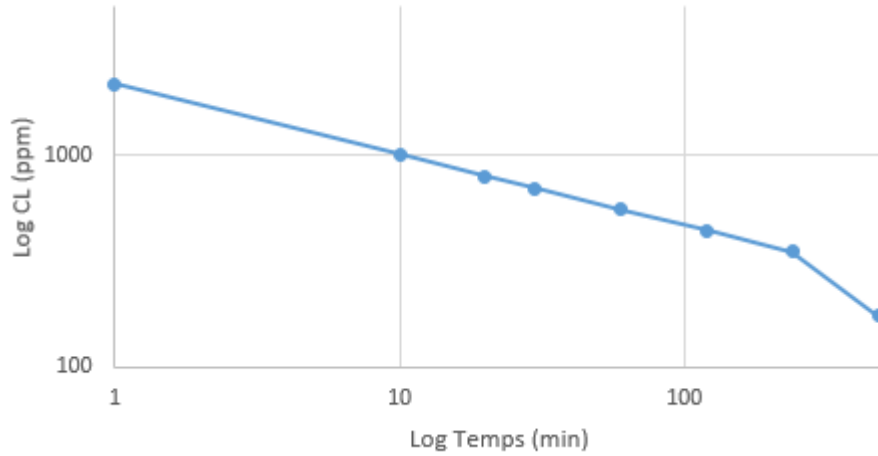
## 9. ANNEXES

<b>Repère</b>	<b>Désignation</b>	<b>Nombre de pages</b>
Annexe 1	Seuils des effets létaux chez le rat déterminés par le modèle Probit standard pour l'aniline (étude de DuPont 1982)	1
Annexe 2	Résultats obtenus en sortie du logiciel Probit standard (étude de DuPont 1982)	2
Annexe 3	Critères pour la cotation de Klimisch (1997)	1

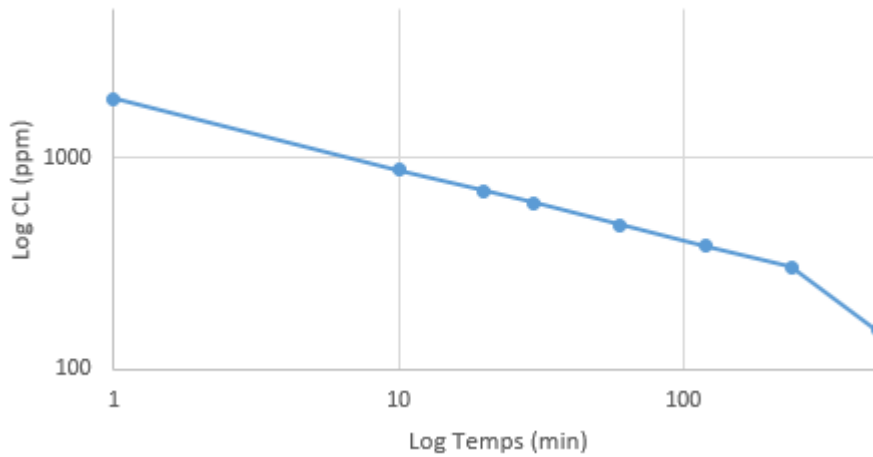
## Annexe 1

### Seuils des effets létaux chez le rat déterminés par le modèle Probit standard pour l'aniline (étude de DuPont 1982)

Effets létaux 5% de l'aniline chez le rat



Effets létaux 1% de l'aniline chez le rat



## Annexe 2

### Résultats obtenus en sortie du logiciel Probit standard (DuPont 1982)

## Simulations output

Binary regression with the single tau standard probit model

### 1/ The data

Substance : substance 6

Species : 1

Study reference : 1

Number of groups : 5

Concentration	Time	N_obs	N_incid
359	240	10	0
400	240	10	2
453	240	10	4
530	240	10	7
786	240	10	10

### 2/ Model parameter estimates and their confidence intervals

#### Model parameter estimates

	Estimate*	95% Confidence Interval
mu	6.179	[6.08,6.35]
sigma	0.196	[0.146,0.635]

\* The estimate is obtained from maximum posterior vector.

Effective toxic dose is approximately :

$$5.102 \ln( C ) - 31.526$$



### 3/ Reference concentrations and their 95% confidence intervals

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

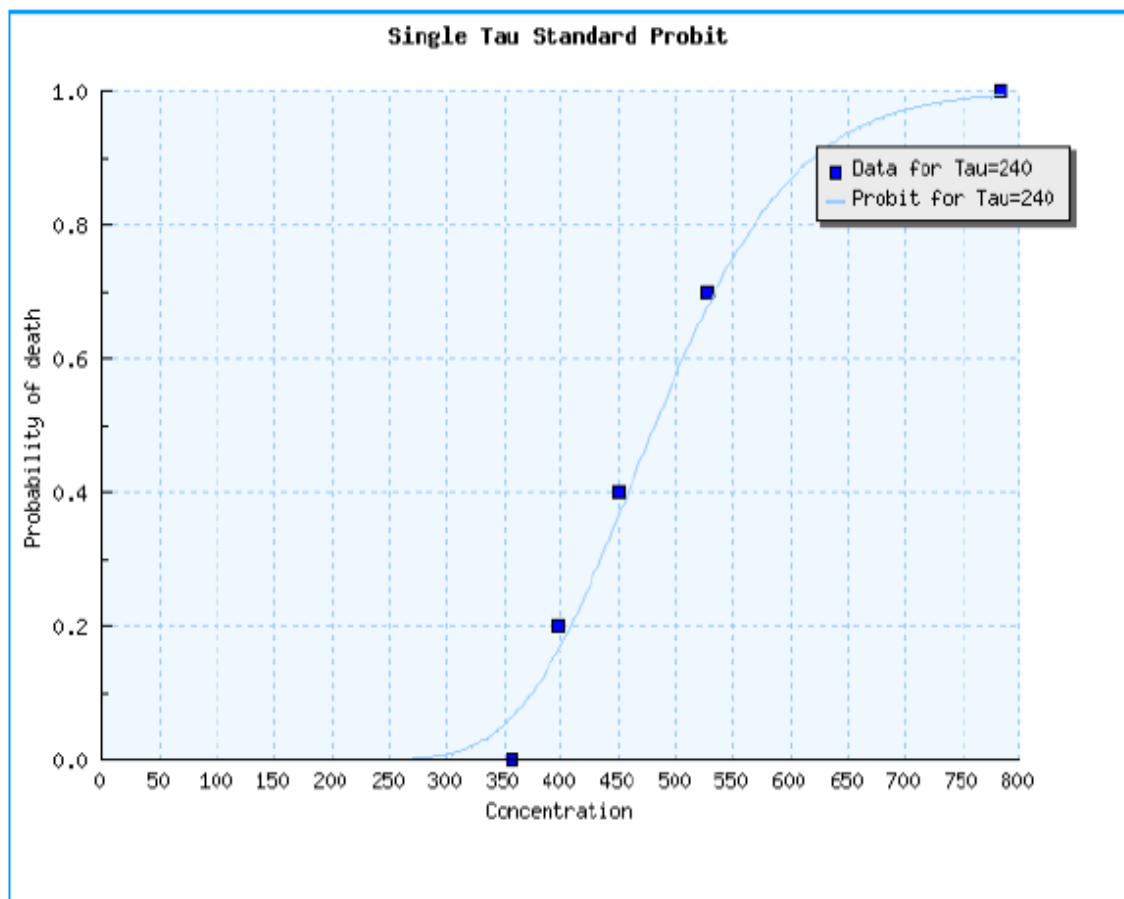
Time	estimate	95% Confidence Interval
240	305.434	[118,342]

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

Time	estimate	95% Confidence Interval
240	349.335	[179,382]

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

Time	estimate	95% Confidence Interval
240	482.287	[437,574]



### Annexe 3

#### Critères pour la cotation de Klimisch (1997)

Cotation	Catégorie de validité
<b>1</b>	<b>Valide sans restriction</b>
- 1a	- Étude BPL respectant les tests standardisés (OCDE, EC, EPA, FDA, etc.)
- 1b	- Comparable à des tests standardisés ("guidelines")
- 1c	- Protocole en accord avec méthode standardisée nationale (AFNOR, DIN, etc.)
- 1d	- Protocole en accord avec d'autres méthodes standardisées scientifiquement acceptées, et suffisamment détaillé.
<b>2</b>	<b>Valide avec restriction</b>
- 2a	- Étude standardisée sans documentation détaillée
- 2b	- Étude standardisée avec restrictions acceptables
- 2c	- Comparable à une étude standardisée avec restrictions acceptables
- 2d	- Protocole en accord avec les méthodes standardisées nationales, avec restrictions acceptables
- 2e	- Étude bien documentée et en accord avec les principes scientifiques, acceptable pour l'évaluation
- 2f	- Méthode de calcul acceptée
- 2g	- Données provenant d'ouvrages de références et de collecte de données
<b>3</b>	<b>Non valide</b>
- 3a	- Document insuffisant pour l'évaluation
- 3b	- Déficiences méthodologiques significatives
- 3c	- Protocole inconcevable
<b>4</b>	<b>Non évaluable</b>
- 4a	- Résumé
- 4b	- Littérature secondaire
- 4c	- Référence originale non disponible
- 4d	- Référence originale dans un autre langage que le langage international
- 4e	- Documentation insuffisante pour l'évaluation