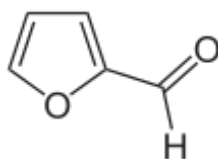


**Groupe d'Experts Toxicologues du Ministère en  
charge de l'environnement**

**Seuils de Toxicité aiguë  
Furfural**

**N° CAS 98-01-1**



## **Seuils de Toxicité aiguë**

**Furfural** (N° CAS : 98-01-1)

## PREAMBULE

Le présent rapport a été établi à partir du rapport INERIS référencé *DRC-19-173968-00496A* « Seuils de Toxicité aiguë pour le furfural (N° CAS : 98-01-1) » et amendé suite à son examen par le groupe d'experts toxicologues du Ministère en charge de l'environnement.

Le tableau suivant présente les différentes étapes de validation de ce rapport au sein du groupe d'experts toxicologues :

Date de la revue bibliographique	Septembre 2019
Soumission de la version projet aux experts par voie électronique	Décembre 2019
Examen(s) par les experts	Juin 2020, Septembre 2020
Soumission de la version finale aux experts par voie électronique (si pertinent)	Septembre 2020
Rapport amendé et finalisé	Novembre 2020

# TABLE DES MATIÈRES

<b>1. RESUME.....</b>	<b>6</b>
<b>2. INTRODUCTION.....</b>	<b>10</b>
<b>3. VALEURS OFFICIELLES EXISTANTES .....</b>	<b>13</b>
<b>4. DONNEES DE TOXICITE CHEZ L'HOMME .....</b>	<b>15</b>
4.1 Données épidémiocliniques.....	15
4.3 Données expérimentales chez les Volontaires Sains .....	16
<b>5. DONNEES DE TOXICITE CHEZ L'ANIMAL .....</b>	<b>17</b>
5.1 Etude des effets létaux.....	17
5.1.1 Chez les Rongeurs : Rat, Souris et Cobayes.....	17
5.1.2 Chez le Lapin.....	19
5.1.3 Chez le chien/chat .....	19
5.1.4 Chez les primates non humains.....	19
5.2 Etude des effets non létaux .....	20
5.2.1 Chez les Rongeurs : Rat, Souris et Cobayes.....	20
5.2.2 Chez le Lapin.....	20
5.2.3 Chez le Chien .....	20
5.2.4 Chez les Primates non humains .....	20
<b>6. ANALYSE DES DONNEES DE TOXICITE.....</b>	<b>21</b>
6.1 Analyse des données de mortalité .....	21
6.1.1 Etudes qualitatives.....	21
6.1.2 Analyse quantitative.....	21
6.2 Analyse des effets non létaux.....	23
6.2.1 Synthèse des effets non létaux chez l'homme .....	23
6.2.2 Synthèse des effets non létaux chez l'animal .....	23
<b>7. REVUE DES RESULTATS.....</b>	<b>24</b>
7.1 Extrapolation des données expérimentales de l'animal à l'homme .....	24
7.2 Seuils d'effets létaux chez l'homme.....	24
7.3 Seuils des effets irréversibles.....	25
7.4 Seuils des effets réversibles.....	26
7.5 Seuil de perception.....	27
<b>8. CONCLUSION .....</b>	<b>28</b>

<b>9. REFERENCES .....</b>	<b>30</b>
<b>10. LISTE DES ANNEXES .....</b>	<b>31</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 de décembre 2007.

Dans ce contexte, le ministère en charge de L'Environnement a demandé à l'INERIS de lui proposer 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 le furfural.

L'objet du présent rapport est la présentation de seuils de toxicité aiguë validés par le groupe d'experts toxicologues sur la base d'une proposition de l'INERIS.

### ◆ **Seuils d'effets létaux significatifs**

TEMPS (min)	SELS	
	mg.m <sup>-3</sup>	ppm
1*	2907	740
10	1349	343
20	1072	273
30	935	238
60	743	189
120	371	94
240	186	47
480	93	24

*\* 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 mises 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 une donnée purement mathématique calculée sans réelle signification toxicologique.*

◆ **Seuils des premiers effets létaux**

TEMPS (min)	SPEL	
	mg.m <sup>-3</sup>	ppm
1*	2302	586
10	1069	272
20	848	216
30	741	189
60	588	150
120	293	75
240	147	37
480	73	19

◆ **Seuils d'effets irréversibles**

TEMPS (min)	SEIc	
	mg.m <sup>-3</sup>	ppm
1*	256	65
10	119	30
20	94	24
30	82	21
60	65	17
120	33	8
240	16	4
480	8	2

*\* 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 mises 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 une donnée purement mathématique calculée sans réelle signification toxicologique.*

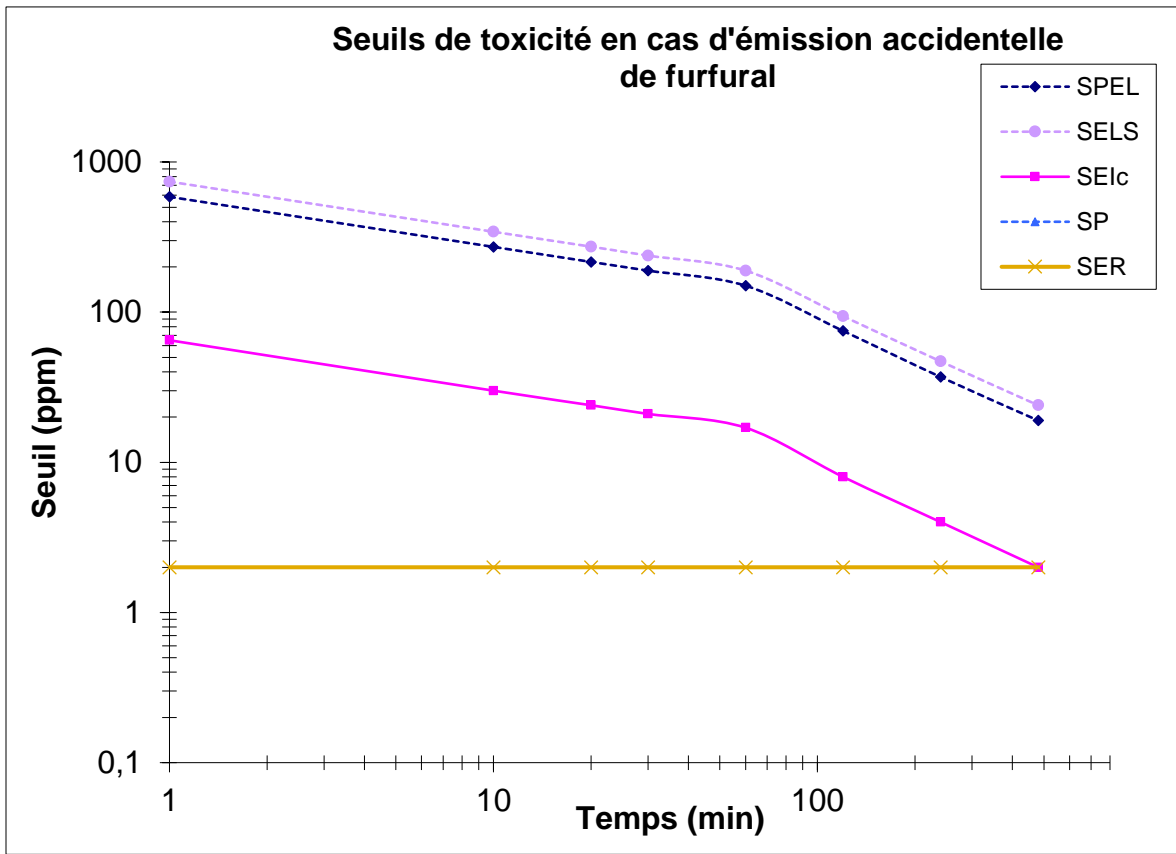
◆ **Seuils d'effets réversibles**

TEMPS (min)	SER	
	mg.m <sup>-3</sup>	ppm
1	8	2
10	8	2
20	8	2
30	8	2
60	8	2
120	8	2
240	8	2
480	8	2

◆ **Seuil de perception**

Seuil olfactif : 0,006 ppm (0,024 mg.m<sup>-3</sup>).





**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 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**" (SELS), les "**seuils des premiers effets létaux**" (SPEL), les "**seuils des effets irréversibles**" (SEI), les "**seuils des effets réversibles**" (SER) et le "**seuil de perception**" (SP).

- ✓ 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).*

Le ministère en charge de l'environnement a demandé à l'INERIS de lui proposer ces seuils de toxicité aiguë pour le furfural.

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, révisé en décembre 2007 et consultable sur le site Internet de l'INERIS ([www.ineris.fr](http://www.ineris.fr)).

Les principales caractéristiques physico-chimiques du furfural sont rassemblées dans le tableau ci-dessous :

Paramètre	Valeur/description	Référence
Nom chimique	Furfural 2-furaldéhyde ; aldéhyde furfurylique	
Numéro CAS	98-01-1	
Numéro EINECS	202-627-7	
Formule chimique	C <sub>5</sub> H <sub>4</sub> O <sub>2</sub>	
Etat physique (température ambiante)	Liquide huileux incolore	
Poids moléculaire	96,08 g.mol <sup>-1</sup>	INRS, 2010
Tension de vapeur	1,33 à 1,73 hPa à 18,5°C 3,33 hPa à 25°C 21 hPa à 60°C 132 hPa à 100°C	Howard, 1993 INRS, 2010
Concentration de vapeur saturante à 25°C	12,9 g.m <sup>-3</sup> 1745 ppm	Voir formule **
Densité vapeur (air=1)	3,3	INRS, 2010
Solubilité (eau)	8,3 g/100 mL (20°C)	AIHA, 1997
Température d'ébullition	161,7°C	INRS, 2010
Température de fusion	-36,5 à -39°C	INRS, 2010
Limite d'explosivité	LIE = 2,1% LES = 19,3%	INRS, 2010
Auto-inflammation	315 – 393 °C (pression non précisée)	INRS, 2010
Conversion à 25°C	1 ppm = 3,93 mg.m <sup>-3</sup> 1 mg.m <sup>-3</sup> = 0,25 ppm	AIHA, 1997

\*\* Calcul de la concentration de vapeur saturante à 25°C :

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

avec P (pression de vapeur) = 3,33 hPa (333 Pa)  
MM (masse molaire) = 96,08 g.mol<sup>-1</sup>  
R (constante des gaz parfaits) = 8,314 J. mol<sup>-1</sup>.K<sup>-1</sup>  
T (température) = 298,15 K

Le furfural est un intermédiaire de synthèse de composés furaniques (furane, tétrahydrofurane, alcool furfurylique, etc...). Il s'agit d'un solvant réactif pour la fabrication de résines (résines phénol-furfural notamment), un solvant sélectif pour le raffinage et la purification d'huiles végétales ou pétrolières, pour la distillation extractive du butadiène et de l'isoprène. Le furfural est aussi un solvant réactif et un agent mouillant pour la fabrication de meules abrasives, garnitures de freins et produits réfractaires.

Enfin il est utilisé en chimie industrielle, comme accélérateur de vulcanisation, fragrance pour savons, détergents et produits cosmétiques. Il entre dans la fabrication de produits phytopharmaceutiques (herbicides, fongicides). Il peut enfin être utilisé comme arôme alimentaire.

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

En **France**, l'émission accidentelle de furfural n'a pas encore fait l'objet d'un examen.

Aux **Etats-Unis**, l'**A.I.H.A.** (American Industrial Hygienist Association) publie des valeurs **ERPG** (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 : ERPG-1, ERPG-2, ERPG-3. Les définitions sont les suivantes :

- ✓ **ERPG-1** : concentration atmosphérique maximale en-dessous de laquelle il est probable que presque tous les individus pourraient être exposés pendant plus d'une heure sans ressentir davantage que des légers effets transitoires ou détecter une odeur.
- ✓ **ERPG-2** : concentration atmosphérique maximale en-dessous de laquelle il est probable que presque tous les individus pourraient être exposés pendant plus d'une heure sans ressentir ou développer d'effets irréversibles ou incapacitants.
- ✓ **ERPG-3** : concentration atmosphérique maximale en-dessous de laquelle il est probable que presque tous les individus pourraient être exposés pendant plus d'une heure sans ressentir ou développer d'effet menaçant sa vie.

Pour le furfural, les valeurs des ERPG (2019) sont :

- ✓ **ERPG-1** : 2 ppm
- ✓ **ERPG-2** : 10 ppm
- ✓ **ERPG-3** : 50 ppm

Il existe également une valeur seuil IDLH correspondant à un niveau d'exposition maximale en milieu professionnel pour une durée de 30 minutes n'entravant pas l'évacuation des individus, ni n'induisant d'effets nocifs irréversibles. Pour le furfural, cette valeur est de 100 ppm (1994).

Enfin des valeurs PAC (Protective Action Criteria) fournies par le ministère de l'énergie américain sont disponibles (durée d'exposition non précisée) :

- ✓ **PAC-1** : 2 ppm
- ✓ **PAC-2** : 10 ppm
- ✓ **PAC-3** : 100 ppm

En raison de l'absence de transparence sur la méthodologie de détermination de ces valeurs, elles sont à considérer avec précaution et sont uniquement rapportées ici à titre indicatif.

**Classification harmonisée du furfural (tableau 3.1 de l'annexe II du règlement (UE) n°944/2013 modifiant aux fins de son adaptation au progrès technique et scientifique, le règlement (CE) n°1272/2008)**

<b>Classe et catégorie de danger</b>	<b>Mention de danger</b>
Acute Tox 3 *	H301 : Toxique en cas d'ingestion
Acute Tox 4 *	H312 : Nocif par contact cutané
Skin irrit. 2	H315 : Provoque une irritation cutanée
Eye irrit. 2	H319 : Provoque une sévère irritation des yeux
Acute Tox 3 *	H331 : Toxique par inhalation
STOT SE 3	H335 : Peut irriter les voies respiratoires
Carc 2	H351 : Susceptible de provoquer le cancer

\* classification minimale

**Classification notifiée par les déclarants du furfural du dossier d'enregistrement REACH\* (consulté en juin 2020)**

<b>Classe et catégorie de danger</b>	<b>Mention de danger</b>
Acute Tox. 3	H301 : Toxique en cas d'ingestion
Acute Tox. 2	H330 : Mortel par inhalation
Skin irrit. 2	H315 : Provoque une irritation cutanée
Eye irrit. 2	H319 : Provoque une sévère irritation des yeux
STOT SE 3	H335 : Peut irriter les voies respiratoires
Carc 2	H351 : Susceptible de provoquer le cancer
Aquatic chronic 3	H412 : Nocif pour les organismes aquatiques, entraîne des effets à long terme
Flam. Liquid 3	H226 : Liquide et vapeurs inflammables

\* Inventaire de classification de l'Agence Européenne des produits chimiques (juin 2020), <https://echa.europa.eu/fr/registration-dossier/-/registered-dossier/14883/2/1/?documentUUID=affed771-90ee-4f26-95cc-3fed6d441a2c>

## 4. DONNEES DE TOXICITE CHEZ L'HOMME

### 4.1 DONNEES EPIDEMIOCLINIQUES

✓ **Rapport d'étude 1982 (données issues du dossier d'enregistrement REACH)**

Ces données correspondent à celles qui ont permis à l'ACGIH<sup>†</sup> de déterminer une valeur limite d'exposition professionnelle (Threshold Limit Value, TLV) de 2 ppm pour le furfural. Il est à noter que la France a également déterminé une valeur limite d'exposition « admise » à court terme de 2 ppm (INRS ED 984). Un tableau fournit des informations quant aux réponses sensorielles suite à des expositions à du furfural. Les données sont issues de données mesurées au poste de travail dans différentes industries.

Le tableau suivant rapporte les données de réponse sensorielle :

Concentrations d'exposition (ppm)	Temps d'exposition (min)	Nombre d'observations	Réponse
0,1 – 0,5	210 - 454	6	Absence voire faible odeur, pas d'irritation
0,6 – 1,1	120 – 240	3	Odeur faible à moyenne, pas d'irritation
1,2	30	1	Forte odeur, pas d'irritation
1,2 – 5,8	180 – 468	13	Odeur moyenne à forte, pas d'irritation
6 – 6,5	10 – 480	8	Forte odeur ; pour un sujet, irritation nez et œil (56 min)
7 – 10,3	10 – 480	7	Odeur moyenne à forte, pas d'irritation
13,9	78	1	Odeur ; irritation nasale et oculaire (56 min)
38-70	12	3	Forte odeur, forte irritation nasale et oculaire
50-60	54	1	Irritation oculaire
54-61	12-480	3	Yeux très irrités, larmoyant. Odeur intense, toux, goût en bouche
66-71	12	2	Yeux très irrités, larmoyant. Odeur intense, toux, goût en bouche

<sup>†</sup> American Conference of Governmental Industrial Hygienists

### 4.3 DONNEES EXPERIMENTALES CHEZ LES VOLONTAIRES SAINS

- **Flek, J. and Sedivec V. (1978)**

- ✓ **Nombre de volontaires** : 6 hommes âgés de 30 à 55 ans
- ✓ **Conditions expérimentales** : les volontaires sont exposés dans une pièce de 5,4 x 3,4 x 3,5 m. Le furfural est évaporé sur des plaques chaudes et dispersé par des ventilateurs. La concentration est mesurée automatiquement toutes les 5 min. L'analyse est effectuée par chromatographie.

L'exposition dure 8 heures, avec des interruptions de 5 minutes après la seconde et la sixième heure. Une interruption de 20 minutes est réalisée après la 3<sup>ème</sup> heure d'exposition. L'exposition totale est donc de 7,5h.

Les sujets sont habillés (tee-shirt en coton, pantalon), en position assise.

Une analyse de l'air expiré est réalisée. Les concentrations en acide furoïque total et libre, en furoylglycine et en acide 2-furanacrylique, sont mesurées dans les urines collectées 8h post-exposition.

- ✓ **Concentrations d'exposition** : de 7 mg.m<sup>-3</sup> à 30 mg.m<sup>-3</sup> (1,75 ppm à 7,5 ppm)
- ✓ **Temps d'exposition** : au total 7,5 h
- ✓ **Temps d'observation** : une vingtaine d'heure post-exposition
- ✓ **Groupe témoin** : non
- ✓ **Résultats** : La rétention pulmonaire est indépendante de la concentration inhalée, la valeur moyenne est de 77,9%. Après la fin de l'exposition, moins d'1 % du furfural retenu est expiré dans l'air. Le furfural à l'état initial est absent des urines. Le métabolite urinaire principal est la furoylglycine. L'acide 2-furanacrylique est un métabolite mineur. L'exposition en corps entier a pu mettre en évidence une forte et significative absorption cutanée.



## 5. DONNEES DE TOXICITE CHEZ L'ANIMAL

### 5.1 ETUDE DES EFFETS LETAUX

La cotation des études selon les critères de classification de Klimisch est reportée pour chaque étude (cotation "x") associée à une brève justification de la valeur de l'indice retenue.

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

- **Rapport d'étude, dossier d'enregistrement REACH (2003) - Cotation Klimisch 4** (Seul le résumé est disponible dans le dossier d'enregistrement, cotation 1 dans ce dossier (BPL, respecte des lignes directrices (OCDE 403 et EPA OOPTS 870.1300))
- ✓ **Espèce étudiée** : rat Sprague-Dawley (9-11 semaines)
- ✓ **Conditions expérimentales** : le furfural est pur à 99,8% minimum. Les rats sont exposés en « nose-only » (chambre de 6,7 l) à un aérosol. Les concentrations sont mesurées par chromatographie en phase gazeuse (CPG).
- ✓ **Concentrations d'exposition** : 540 et 1630 mg.m<sup>-3</sup> (analytiques). Le diamètre aérodynamique moyen des particules est de 2,3 µm.
- ✓ **Temps d'exposition** : 4 heures
- ✓ **Temps d'observation** : 14 jours
- ✓ **Sexe et nombre d'animaux par lot** : 5 mâles et 5 femelles par dose
- ✓ **Lot témoin** : non
- ✓ **Résultats** : Aucune mortalité n'est observée à 540 mg.m<sup>-3</sup>. Deux mâles et toutes les femelles (5) sont morts à la concentration de 1630 mg.m<sup>-3</sup> (2 mâles et 2 femelles sont morts au cours de l'exposition et les 3 autres femelles sont mortes le premier jour après l'exposition). Les signes cliniques observés au cours de l'exposition à la dose forte sont une respiration irrégulière, une dyspnée, une hypoactivité et des postures anormales. Les 3 mâles survivants présentent des signes cliniques identiques, mais apparaissent en bonne santé dès le troisième jour qui suit l'exposition.

Pour la dose faible, les signes cliniques ont été observés jusqu'à une heure après l'exposition chez 3 rats et il s'agit principalement d'une réduction de l'activité. L'anatomopathologie des rats a révélé une décoloration des poumons et des intestins, ainsi qu'un œdème pulmonaire.

Les auteurs précisent que la CL<sub>50%</sub> se situe entre 540 et 1630 mg.m<sup>-3</sup>.

- **Terrill J.B et al (1989) - Cotation 2** (Le protocole est comparable à une ligne directrice (OCDE 403), il est acceptable pour l'évaluation de l'étude, les données sont suffisamment précises)
- ✓ **Espèce étudiée** : rat Sprague-Dawley
- ✓ **Conditions expérimentales** : Les animaux sont exposés en corps entier dans des chambres en plexiglas de 100 L. Les vapeurs de furfural sont générées par bullage puis introduit dans la chambre d'exposition. Les concentrations d'exposition sont analysées par spectrométrie infra-rouge (15 min après le début puis toutes les 5-15 minutes). Une fois durant l'exposition, une mesure a été réalisée afin d'identifier la potentielle présence d'aérosols (spectromètre de mesure du diamètre aérodynamique des particules). Les concentrations nominales sont évaluées par estimation du matériel consommé au cours de l'exposition.
- ✓ **Concentrations d'exposition** : 498, 995, 1198, et 1838 ppm
- ✓ **Temps d'exposition** : 1 heure
- ✓ **Temps d'observation** : 14 jours
- ✓ **Sexe et nombre d'animaux par lot** : 5 mâles et 5 femelles (un seul animal par cage)
- ✓ **Lot témoin** : non
- ✓ **Résultats** : Les résultats d'analyse montre une absence d'aérosols quelle que soit la concentration. Il existe une forte perte de substance pour la plus forte concentration (inexpliquée par les auteurs), probablement dû à la condensation. En effet, la concentration nominale de 4075 ppm n'a pas pu être atteinte. Une concentration analytique de 1838 ppm a été rapportée par les auteurs.

Les signes cliniques observés pendant l'exposition sont principalement une détresse respiratoire, une augmentation de la réponse sécrétoire, et à la plus forte concentration, de la mortalité est observée. Dans la plupart des cas (sans détail), la mortalité survient en fin de première semaine et en début de deuxième semaine post-exposition.

Le tableau suivant rapporte la mortalité observée :

Concentration analytique (ppm)	Mortalité (mâles)	Mortalité (femelles)	Total
498	0/5	0/5	0/10
995	4/5	2/5	6/10
1198	2/5	4/5	6/10
1838	5/5	5/5	10/10

Les poids corporels ne sont pas modifiés par l'exposition au furfural. L'examen macroscopique au terme des 14 jours post-exposition chez les survivants n'a pas révélé de lésions attribuables à l'exposition au furfural.

*Le dossier d'enregistrement REACh fournit quelques détails supplémentaires : la mortalité pour la plus forte dose est totale au terme de 30 minutes après le début de l'exposition. L'examen macroscopique a révélé une rate pâle, et des modifications au sein du tractus respiratoire.*

- **Woods A. and SeEVERS MH. (1955) - Cotation 4** (citation de l'étude dans le dossier d'enregistrement REACh, elle-même issue d'une citation dans un RAR (Risk Assessment Report) de 2008)

Les auteurs rapportent une CL<sub>50%</sub> de 490 mg.m<sup>-3</sup> après une exposition de 6 heures chez la souris mâle.

- **Terril J.B. et al (1989)** cite d'autres publications :
  - *QO Chemicals, Inc (1959)*, unpublished data : **CL<sub>50%</sub> 4h = 235 ppm** (espèce non précisée)
  - *Department of pharmacology, university of Michigan (1955)* : **CL<sub>50%</sub> 6 h = 175 ppm** (rat)
- **Kruysse, A. (1972) – Cotation 4** (données insuffisantes pour l'évaluation)  
L'auteur rapporte une CL<sub>50%</sub> 4 h chez le hamster de 12 500 mg.m<sup>-3</sup> (3 125 ppm).

### 5.1.2 CHEZ LE LAPIN

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

### 5.1.3 CHEZ LE CHIEN/CHAT

- **Opdyke D.L. J. (1978)**

L'auteur rapporte deux résultats expérimentaux chez le chat :

- Fasset, 1963 : chez le chat, une exposition de 30 minutes à 2800 ppm de furfural induit la mort par œdème pulmonaire
  - Browing, 1965 : Une exposition de 3000 ppm pendant 1 h cause la mort de chats trois jours après exposition.
- **Deichmann, WB (1969)**, cité dans RTECS
    - **CL<sub>50%</sub> 6h chez le chien = 370 ppm**

### 5.1.4 CHEZ LES PRIMATES NON HUMAINS

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

## 5.2 ETUDE DES EFFETS NON LETAUX

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

- **Steinhagen WH and CS Barrow (1984) - Cotation 3** (L'étude ne présente pas certaines données, notamment les concentrations d'exposition en furfural)

Les auteurs ont exposé des souris à diverses substances organiques séparément, notamment du 2-furfuraldéhyde, afin d'en évaluer leur potentiel d'irritation sensorielle. La génération d'atmosphère a été réalisée par vaporisation à l'aide d'azote. Une température est maintenue constante et caractérisée pour favoriser la vaporisation de l'aldéhyde. Les concentrations sont continuellement mesurées par analyse infra-rouge.

Les souris sont exposées en système « head-only » (3/4 souris par lot) pendant 10 minutes. La RD<sub>50%</sub> (concentration qui entraîne une diminution de 50 % du débit respiratoire) est évaluée par pléthysmographie (évaluation de la dépression respiratoire). Cinq concentrations d'aldéhyde sont utilisées pour construire la courbe dose réponse. Une période d'acclimatation au pléthysmographe d'environ 10 minutes est respectée avant exposition. Les paramètres respiratoires sont enregistrés 5 min avant exposition, pendant les 10 minutes d'exposition et 5 minutes post-exposition.

Les auteurs donnent deux valeurs de RD<sub>50%</sub> et leur intervalle de confiance 95% en fonction de la souche de souris :

- 234 ppm (174-327) pour la souris B6C3F1
- 287 ppm (216-402) pour la souris Swiss-Webster

### 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 (OMS, IARC, US EPA, etc.).

### 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 (OMS, IARC, US EPA, etc.).

### 5.2.4 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.).

## 6. ANALYSE DES DONNEES DE TOXICITE

### 6.1 ANALYSE DES DONNEES DE MORTALITE

#### 6.1.1 ETUDES QUALITATIVES

Une étude répondant à des critères de qualité et de pertinence pour des conditions d'exposition accidentelle (espèces, conditions expérimentales) et de résultats a été retenue. Cette étude est celle de :

- ✓ **Terill J.B et al (1989) - Cotation 2** (Le protocole est comparable à une ligne directrice, il est acceptable pour l'évaluation de l'étude)

Bien que la qualité de l'étude de 2003 décrite dans le dossier d'enregistrement semble de qualité satisfaisante, cette étude n'aurait pas permis la réalisation d'une analyse quantitative (analyse probit) dans la mesure où la mortalité n'a été observée que pour la plus forte concentration de 1630 mg.m<sup>-3</sup>.

#### 6.1.2 ANALYSE QUANTITATIVE

Cette analyse quantitative a été effectuée à partir de l'étude retenue 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). 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 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  $C_i$
- $\tau_i$  : le temps d'exposition du groupe  $i$ .

Sachant qu'un seul temps d'exposition est disponible, le logiciel probit permet d'obtenir une estimation de la valeur des  $CL_{50}$ ,  $CL_{05}$  et  $CL_{01}$  pour ce temps d'exposition. Les valeurs sont données en annexe.

L'analyse 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  $CL_{50}$ ,  $CL_{05}$  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'annexe 4 donne les résultats obtenus par le logiciel standard-probit.

Nous pouvons alors écrire :

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

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

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

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 ( $C^n \cdot t = k$ ) a également été calculée à partir des données analysées et retenues.

L'équation probit établie et la valeur  $n$  correspondante, pour l'étude Terrill et al (1989), sont les suivantes :

$$Y = 2,933 \ln(\text{concentration}) - 20,235$$

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

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

## 6.2 ANALYSE DES EFFETS NON LETAUX

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

Concentration (ppm)	Temps (min)	Effets	Références
6 – 6,5	10 – 480	Forte odeur ; pour un sujet, irritation nez et œil (56 min)	Rapport étude, 1982 (dossier d'enregistrement REACH)
7 – 10,3	10 – 480	Odeur moyenne à forte, pas d'irritation	
13,9	78	Odeur ; irritation nasale et oculaire (56 min)	
38-70	12	Forte odeur, forte irritation nasale et oculaire	
50-60	54	Irritation oculaire	
54-61	12 - 480	Yeux très irrités, larmoyant. Odeur intense, toux, goût en bouche	
66-71	12	Yeux très irrités, larmoyant. Odeur intense, toux, goût en bouche	

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

Concentration	Temps	Effets	Références
540 mg.m <sup>-3</sup>	4 heures	Réduction de l'activité	Rapport d'étude, 2003 (dossier d'enregistrement REACH)
498 ppm	1 heure	Détresse respiratoire, augmentation de la réponse sécrétoire	Terril et al, 1989
234 ppm	10 min	RD <sub>50</sub>	Steinhagen and Barrow, 1984
287 ppm	10 min	RD <sub>50</sub>	

## 7. REVUE DES RESULTATS

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

Le métabolisme du furfural semble relativement identique chez l'animal et chez l'homme. Chez ce dernier, il est assez rapide (2 à 2,5 heures). Le métabolite principal, urinaire, est la furoylglycine ; toutefois, le furfural à l'état initial est retrouvé chez les animaux exposés et non chez l'homme (Flek and Sevidec, 1978).

Lors des essais de toxicité aiguë par inhalation seuls des effets au niveau des voies respiratoires ont été observés. Il semblerait donc que le furfural induise des effets locaux au niveau des voies respiratoires. Toutefois, les effets locaux ne sont pas nécessairement à l'origine de la mortalité observée. En effet, des effets sur les voies respiratoires (congestion/hémorragie, œdème, consolidation, emphysème) ont également été observés dans les essais de toxicité aiguë par voie orale, ce qui suggère l'existence d'effets systémiques.

Par conséquent, le furfural induisant potentiellement des effets systémiques, un facteur d'incertitude de 3 est utilisé pour extrapoler les données expérimentales de l'animal à l'homme.

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

Le tableau suivant donne les CL<sub>01</sub>, CL<sub>05</sub> et CL<sub>50</sub> pour le furfural 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> sont les suivantes :

CL <sub>01</sub> (ppm)		CL <sub>05</sub> (ppm)	
Temps (min)		Temps (min)	
1	1 757	1	2 219
10	816	10	1 030
20	647	20	818
30	566	30	714
60	<b>449</b>	60	<b>567</b>
120	224	120	283
240	112	240	142
480	56	480	71



Compte tenu des connaissances, un facteur d'incertitude inter-espèce de 3 est retenu pour l'extrapolation des données expérimentales de l'animal à l'homme. Ces valeurs sont proposées pour la fixation des seuils des effets létaux en cas d'émission accidentelle du furfural :

TEMPS (min)	SELS	
	mg.m <sup>-3</sup>	ppm
1*	2907	740
10	1349	343
20	1072	273
30	935	238
60	743	189
120	371	94
240	186	47
480	93	24

TEMPS (min)	SPEL	
	mg.m <sup>-3</sup>	ppm
1*	2302	586
10	1069	272
20	848	216
30	741	189
60	588	150
120	293	75
240	147	37
480	73	19

$$Y = 2,933 \ln(\text{concentration}) - 20,235$$

*\* 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 mises 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 une donnée purement mathématique calculée sans réelle signification toxicologique.*

### 7.3 SEUILS DES EFFETS IRREVERSIBLES

Il n'a pas été possible d'identifier un point de départ (POD) pour calculer le seuil des effets irréversibles suite à une exposition au furfural dans les études disponibles. Des seuils d'effets irréversibles ont été dérivés avec la méthode calculatoire de la

méthodologie française. Cette méthode consiste à calculer des SEIc (seuil des effets irréversibles calculatoire) en appliquant un facteur de 3 (effets locaux) ou 9 (effets systémiques) au tiers de la CL<sub>1%</sub>. Le furfural induisant potentiellement une toxicité systémique, le seuil des effets irréversibles est déterminé à partir de la formule suivante :  $SEI = 1/3 CL_{01} \times 1/9$ .

Les SEI ainsi calculés sont présentés dans le tableau ci-dessous :

TEMPS (min)	SEIc	
	mg.m <sup>-3</sup>	ppm
1*	256	65
10	119	30
20	94	24
30	82	21
60	65	17
120	33	8
240	16	4
480	8	2

*\* 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 mises 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 une donnée purement mathématique calculée sans réelle signification toxicologique.*

#### 7.4 SEUILS DES EFFETS REVERSIBLES

Les données issues du rapport d'étude 1982 (données issues du dossier d'enregistrement REACH) chez l'homme permettent de déterminer un seuil des effets réversibles pour le furfural. D'après cette étude, les premiers signes d'irritation surviennent à partir de 6 ppm et ce, quel que soit le temps d'exposition. L'étude source n'est pas disponible mais a été retenue dans le cadre d'une expertise de l'ACGIH pour l'établissement de TLV. Par ailleurs, ces données sont cohérentes avec la valeur limite d'exposition court terme de 2 ppm déterminée par l'INRS.

Un facteur de sécurité de 3 est appliqué sur la concentration retenue pour prendre en compte la variabilité intra-espèce.

Les SER ainsi déterminés sont présentés dans le tableau ci-dessous :

TEMPS (min)	SER	
	mg.m <sup>-3</sup>	ppm
1	8	2
10	8	2
20	8	2
30	8	2
60	8	2
120	8	2
240	8	2
480	8	2

Le chevauchement observé entre les SER et le SEI à 480 minutes peut s'expliquer par le fait que les SEI sont des valeurs calculatoires déterminées à partir de la CL<sub>01</sub>.

## 7.5 SEUIL DE PERCEPTION

Le seuil olfactif proposé se base sur l'étude Ruth, et *al* (1986) et est de 0,006 ppm (0,024 mg.m<sup>-3</sup>). Les auteurs précisent que le furfural présente une odeur d'amande.

## 8. CONCLUSION

### ◆ Seuils d'effets létaux

TEMPS (min)	SELS	
	mg.m <sup>-3</sup>	ppm
1*	2907	740
10	1349	343
20	1072	273
30	935	238
60	743	189
120	371	94
240	186	47
480	93	24

TEMPS (min)	SPEL	
	mg.m <sup>-3</sup>	ppm
1*	2302	586
10	1069	272
20	848	216
30	741	189
60	588	150
120	293	75
240	147	37
480	73	19

*\* 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 mises 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 une donnée purement mathématique calculée sans réelle signification toxicologique.*

$$Y = 2,933 \ln(\text{concentration}) - 20,235$$

#### ◆ Seuils d'effets irréversibles

TEMPS (min)	SEIc	
	mg.m <sup>-3</sup>	ppm
1*	256	65
10	119	30
20	94	24
30	82	21
60	65	17
120	33	8
240	16	4
480	8	2

*\* 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 mises 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 une donnée purement mathématique calculée sans réelle signification toxicologique.*

#### ◆ Seuils d'effets réversibles

TEMPS (min)	SER	
	mg.m <sup>-3</sup>	ppm
1	8	2
10	8	2
20	8	2
30	8	2
60	8	2
120	8	2
240	8	2
480	8	2

#### ◆ Seuil de perception

Le seuil olfactif proposé est de 0,006 ppm (0,024 mg.m<sup>-3</sup>).

## 9. REFERENCES

**AIHA**, Department of Energy, Emergency Response Planning Guidelines, AIHA Press (1997)

**Deichmann, WB.** Toxicology of drugs and chemicals. New York : academic press. p279. (1969)

**Department of pharmacology, university of Michigan.** Toxicity of furfural, furfural alcohol and polymers by L.C Hendershot, M.A. Woods; and M.H. Seevers. *Ann Arbor, Mich.* : The University of Michigan (1954)

**ERPG**, Emergency Response Planning Guidelines and Workplace Environmental Exposure Levels Handbook. AIHA Guideline Foundation (2019).

**Finney, D. J.** (1971). "Probit analysis." Cambridge, University Press London. 3rd.

**Flek, J. and Sedivec V.** The absorption, metabolism and excretion of furfural in man. *Int. Arch. Occup. Environ. Hlth.* 41,159-168 (1978)

**Howard, P.H.** Handbook of environmental fate and exposure data on organic chemicals. Volume IV, Solvents 2. Lewis Publishers (1993).

**INRS**, Fiche toxicologique du furfural (FT n°40), 2010.

**Kruyssen, A.** Acute inhalation toxicity of furfural in hamster (report n° 3853). Zeist, the Netherlands: TNO-nutrition, Utrechtseweg 48, Zeist, 1972 [8 pages].

**Opdyke D.L. J.** Fragrance Raw Materials Monographs (furfural). *Fd Cosmet. Toxicol.* 16:759-764 (1978)

**QO Chemicals, Inc** : studies conducted at industrial biotest corporation, northbrook, Illinois. QO Chemicals, Inc., 3324 Chelsea Ave., Memphis, TN 38108. 1959 (unpublished Data).

**Rapport d'étude**, données issues dossier d'enregistrement REACH (1982), <https://echa.europa.eu/fr/registration-dossier/-/registered-dossier/14883/7/11/2/?documentUUID=0373d993-a6e3-47e7-a1f8-7f554c3ffae9>

**Rapport d'étude**, données issues dossier d'enregistrement REACH (2003), <https://echa.europa.eu/fr/registration-dossier/-/registered-dossier/14883/7/3/3>

**Ruth, J. H.** "Odor thresholds and irritation levels of several chemical substances: a review." *Am Ind Hyg Assoc J* 47(3): A142-151 (1986).

**Steinhagen WH and Barrow CS.** Sensory Irritation Structure-Activity study of inhaled aldehydes in B6C3F1 and Swiss-Webster Mice. *Toxicology and applied pharmacology*, 72, 495-503 (1984)

**Terill J.B, Van Horn W.E., Robinson D. and Thomas D.L.** Acute inhalation toxicity of furan, 2-methyl furan, furfuryl alcohol, and furfural in the rat. *Am. Ind. Hyg. Assoc. J.* (50) A-359-A-361 (1989)

**Woods A. and Seevers MH.** (1955)

## 10. LISTE DES ANNEXES

Repère	Désignation	Nombre de pages
Annexe 1	Critères pour la cotation de Klimisch (1997)	1
Annexe 2	Sortie du logiciel	3

## Annexe 1

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

Cotation	Catégorie de validité
<b>1</b>	<b>Valide sans restriction</b>
- 1a	- Etude 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	- Etude standardisée sans documentation détaillée
- 2b	- Etude 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	- Etude 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 la langue internationale
- 4e	- Documentation insuffisante pour l'évaluation



## Annexe 2

### Sortie du logiciel

## Simulations output

Binary regression with the single tau standard probit model

### 1/ The data

Substance : Furfural

Species : Rats

Study reference : Terrill

Number of groups : 4

Concentration	Time	N_obs	N_incid
498	60	10	0
995	60	10	6
1198	60	10	6
1838	60	10	10

## 2/ Model parameter estimates and their confidence intervals

**Model parameter estimates**

	Estimate*	95% Confidence Interval
mu	6.9	[6.47,7.12]
sigma	0.341	[0.224,1.83]

\* The estimate is obtained from maximum posterior vector.

Effective toxic dose is approximately :

$$2.933 \ln(C) - 20.235$$

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

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

Time	estimate	95% Confidence Interval
60	448.89	[9.67,623]

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

Time	estimate	95% Confidence Interval
60	566.852	[34,733]

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

Time	estimate	95% Confidence Interval
60	992.682	[647,1240]

#### 4. Probability of an adverse response of all the simulation

