



Seuils de Toxicité Aiguë
Acrylonitrile ($\text{CH}_2=\text{CH-CN}$)

Rapport [final](#)

Ministère de l'Écologie et du Développement Durable

Ministère de la Santé, de la Famille et des
Personnes Handicapées

Michèle BISSON - Annick PICHARD

*Unité d'Expertise des Substances Chimiques (ETSC)
Direction des Risques Chroniques*

Novembre 2002

Seuils de Toxicité Aiguë

Acrylonitrile (CH₂=CH-CN)

Rapport **final**

Ministère de l'Ecologie et du Développement Durable

Ministère de la Santé, de la Famille et des Personnes Handicapées

PERSONNES AYANT PARTICIPE A L'ETUDE

Michèle BISSON - Annick PICHARD - Chantal GILLET

Ce document comporte 44 pages (hors couverture).

	Rédaction	Vérification		Approbation
NOM	Michèle BISSON	A. PICHARD	F. BOIS	M. NOMINE
Qualité	Toxicologue	Responsable Unité ETSC	Responsable Unité TOXI	Conseiller scientifique
Visa				

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 des seuils de toxicité aiguë qui seront le plus souvent utilisés associés à des scénarios d'accidents pour des études de dangers ou pour l'élaboration de plans d'urgence.

Les définitions de ces seuils de toxicité ont été actées lors d'une réunion de concertation, le 4 juin 1998, entre les représentants de l'Industrie Chimique, de l'Administration et de l'INERIS.

Dans ce contexte, le ministère de l'Écologie et du Développement Durable (DPPR et le ministère de la Santé, de la Famille et des Personnes Handicapées (DGS) ont demandé à l'INERIS de leur proposer des “**seuils des effets létaux**” (S.E.L.) et des “**seuils des effets irréversibles**” (S.E.I.) pour l'acrylonitrile.

Ceci est l'objet du présent rapport élaboré par l'Ineris et qui reflète les discussions au sein d'un groupe de consensus qui a défini les seuils suivants :

◆ Seuils d'effets létaux

TEMPS (min)	CONCENTRATION	
	mg/m ³	ppm
1	6 662	3 070
10	1 176	542
20	694	320
30	512	236
60	302	139

◆ Seuils d'effets irréversibles

TEMPS (min)	CONCENTRATION	
	mg/m ³	ppm
1	1 055	486
10	184	85
20	108	50
30	80	37
60	48	22

N.B. : Seuil de détection olfactive = à 17 ppm (37 mg/m³)

Graphe récapitulatif des seuils de toxicité en cas d'émission accidentelle d'acrylonitrile

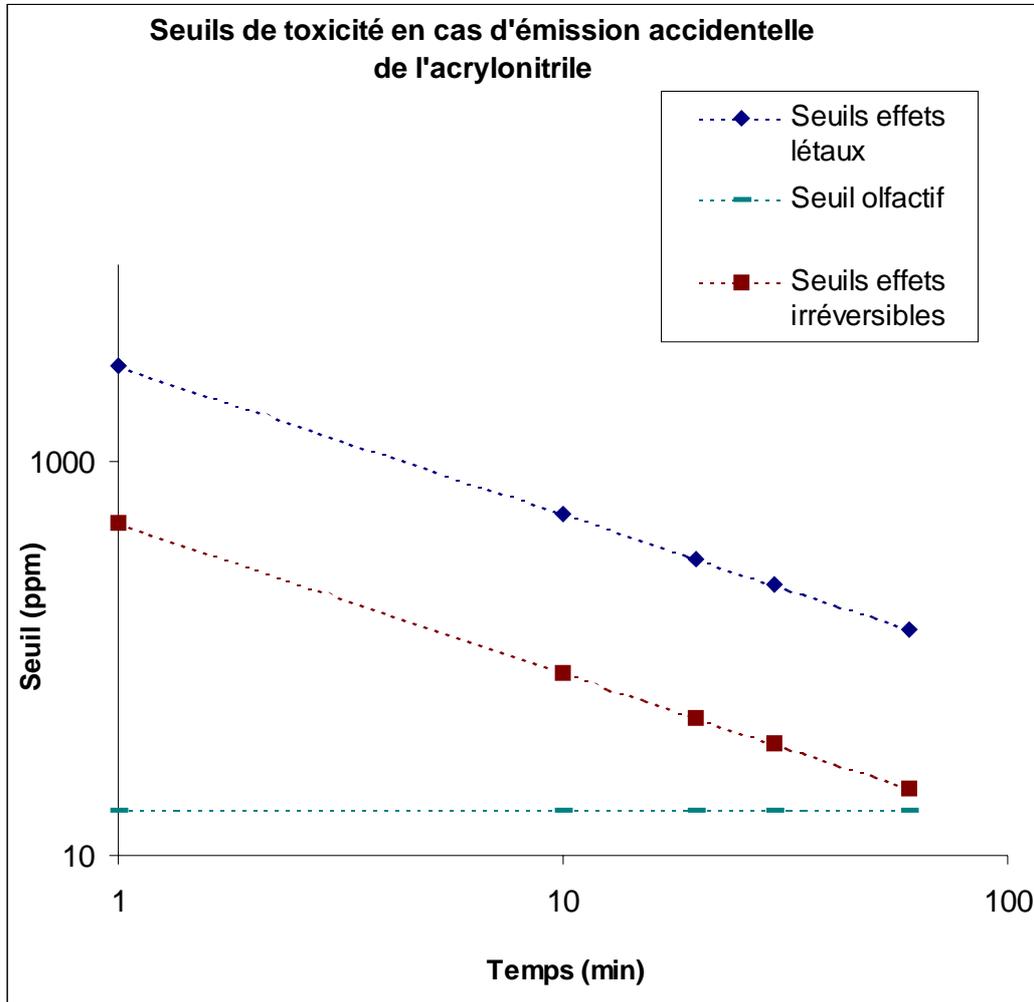


TABLE DES MATIERES

1. INTRODUCTION	5
2. VALEURS OFFICIELLES EXISTANTES	6
3. DONNÉES DE TOXICITÉ CHEZ L'HOMME	8
3.1 Données épidémiocliniques	8
3.1.1 Données de toxicologie générale	8
3.1.2 Données épidémiologiques	8
3.2 Données expérimentales chez des volontaires sains	11
4. DONNÉES DE TOXICITE CHEZ L'ANIMAL	12
4.1 Description des études expérimentales	12
4.1.1 Etude des effets létaux	12
4.1.1.1 Chez les Rongeurs : Rat, Souris et Cobaye	12
4.1.1.2 Chez le Lapin	14
4.1.1.3 Chez le Chat	15
4.1.1.4 Chez le Chien	15
4.1.1.5 Chez les Primates non humains	15
4.1.1.6 Comparaison de la sensibilité des différentes espèces	15
4.1.2 Etude des effets non létaux	17
4.1.2.1 Chez les Rongeurs : Rat et Souris	17
4.1.2.2 Chez le Lapin	18
4.1.2.3 Chez le Chat	18
4.1.2.4 Chez le Chien	19
4.1.2.5 Chez les Primates non humains	19
4.2 Analyse des données de mortalité	20
4.2.1 Etudes qualitatives	20
4.2.2 Analyse quantitative	20
4.3 Analyse des effets non létaux	22
5. ANALYSE DES DONNÉES DE TOXICITÉ	23
5.1 Extrapolation des données expérimentales de l'animal à l'homme	23
5.2 Seuils d'effets létaux chez l'homme	23
5.3 Seuils des effets réversibles / irréversibles	25
5.3.1 Seuils des effets non cancérigènes	25
5.3.2 Seuils des effets cancérigènes	26
5.3.3 Conclusion	28
6. CONCLUSION	29
7. REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES	30
8. ANNEXES	33

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 des seuils de toxicité aiguë qui seront le plus souvent utilisés associés à des scénarios d'accidents pour des études de dangers ou pour l'élaboration de plans d'urgence.

Les définitions des seuils de toxicité ont été actées lors d'une réunion de concertation, le 4 juin 1998, entre les représentants de l'Industrie Chimique, de l'Administration et de l'INERIS.

Les “ *effets létaux* ” correspondent à la survenue de décès chez la plupart des individus.

Les “ *effets irréversibles* ” correspondent à la persistance dans le temps d'une atteinte lésionnelle ou fonctionnelle, directement consécutive à une exposition en situation accidentelle (exposition unique et de courte durée ayant pour conséquence des séquelles invalidantes).

Les “ *effets réversibles* ” correspondent à un retour à l'état de santé antérieur à l'accident.

Le “ **seuil des effets létaux** ” correspond à la concentration maximale de polluant dans l'air pour un temps d'exposition donné en dessous de laquelle chez la plupart des individus¹, on n'observe pas de décès.

Le “ **seuil des effets irréversibles** ” correspond à la concentration maximale de polluant dans l'air pour un temps d'exposition donné en dessous de laquelle chez la plupart des individus on n'observe pas d'effets irréversibles.

Dans ce contexte, le ministère de l'Écologie et du Développement Durable (DPPR et le ministère de la Santé, de la Famille et des Personnes Handicapées (DGS) ont demandé à l'INERIS de leur proposer des “ **seuils des effets létaux** ” (S.E.L.) et des “ **seuils des effets irréversibles** ” (S.E.I.) pour l'acrylonitrile.

Ceci est l'objet du présent rapport élaboré à l'issue de plusieurs réunions d'un groupe de consensus regroupant les personnes suivantes :

Mmes Bisson (INERIS) - Dechariaux (DGS) - Loyon (MATE) - Pichard (INERIS) - Tissot (INERIS), Verrhiest (MATE).

MM. Baert (CAP Rennes) – Breton (Centre d'études du Boucher) - De Rooij (SOLVAY) - Floch (RHODIA) - Lafon (INRS) - Levy (RHODIA) - Lombard (ATOFINA) - Pierrat (UIC) - Gonnet (UFIP).

Selon les sources bibliographiques, les concentrations en acrylonitrile sont exprimées dans ce rapport en ppm ou en mg/m³, et les facteurs de conversion sont les suivants (25°C, 760 mmHg):

- 1 mg/m³ = 0,46 ppm
- 1 ppm = 2,17 mg/m³

¹ Dans le cadre de la toxicité des substances impliquées dans des accidents chimiques, seuls sont pris en considération les effets se produisant chez la plupart des individus. La notion de “ la plupart des individus ” exclut les sujets “ hypersensibles ”, (par exemple : les insuffisants respiratoires etc.).

2. VALEURS OFFICIELLES EXISTANTES

En France, l'émission accidentelle d'acrylonitrile a déjà fait l'objet d'un examen (Document "Fiches techniques/Courbes de toxicité aiguë par inhalation" diffusé par le Ministère de l'Aménagement du Territoire et de l'Environnement en 1998). Des seuils d'effets létaux et irréversibles font actuellement référence. Ils sont répertoriés dans le tableau ci-après :

Temps (min)	10	20	30	60	120
Effets létaux	Courbes SEI tirées de RTECS				
S.E.L. (ppm)	2 766	1 383	922	461	230
Effets irréversibles	Courbes SEI de ERPG ₂ (1990)				
S.E.I. (ppm)	120	60	40	20	10
Odeur	Valeur tirée de la fiche INRS				
	17 ppm				

Par ailleurs, 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 (en anglais) sont les suivantes :

The **E.R.P.G-1** is the maximum airborne concentration below which it is believed nearly all individuals could be exposed for up to 1 hour without experiencing other than mild transient adverse health effects or perceiving a clearly defined objectionable odor.

The **E.R.P.G-2** is the maximum airborne concentration below which it is believed nearly all individuals could be exposed for up to 1 hour without experiencing or developing irreversible or other serious health effects or symptoms that could impair their abilities to take protective actions.

The **E.R.P.G-3** is the maximum airborne concentration below which it is believed nearly all individuals could be exposed for up to 1 hour without experiencing or developing life-threatening health effects.

Pour l'acrylonitrile, les valeurs d'E.R.P.G (1997) sont :

- **E.R.P.G-1** : 10 ppm
- **E.R.P.G-2** : 35 ppm
- **E.R.P.G-3** : 75 ppm

Aux Etats-Unis, il existe également des valeurs guides de seuils d'expositions critiques, mises en place par le National Research Council (1985) : les **EEGL** (Emergency Exposure Guidance Level). Ces valeurs sont les suivantes :

- **EEGL** (10 minutes) : 50 ppm
- **EEGL** (24 heures) : 10 ppm

Il n'existe pas de valeur **AEGLs** pour l'acrylonitrile.

Rappel : Il existe également une valeur seuil IDLH (1975) correspondant à un niveau d'exposition maximale en milieu professionnel pour une durée de 30 minutes n'entravant pas l'évacuation des individus et n'induisant pas d'effets nocifs irréversibles. Pour acrylonitrile, cette valeur est de 500 ppm (valeur révisée en 1997 : 85 ppm).

3. DONNEES DE TOXICITE CHEZ L'HOMME

L'acrylonitrile est un liquide incolore ou légèrement jaunâtre très volatil. Il est utilisé dans l'industrie des textiles, la fabrication de certaines matières plastiques, dans la fabrication du caoutchouc et comme intermédiaire de synthèse organique.

L'acrylonitrile est bien absorbé par inhalation : on estime que 52 % de la dose d'acrylonitrile est absorbée après 4 h.

Il existe deux voies métaboliques majeures pour l'acrylonitrile : la voie oxydative et voie du glutathion.

Par la voie oxydative, l'acrylonitrile est métabolisé par les cytochromes P450 isoenzyme CYP2E1 en époxyde (Kedderis *et al.*, 1993a). Cet époxyde est à l'origine des effets génotoxiques de l'acrylonitrile. Il y a ensuite libération des cyanures avant la transformation par la rhodanèse en thiocyanates puis l'élimination urinaire. Les cyanures sont à l'origine de la majeure partie des effets toxiques de l'acrylonitrile (Thier *et al.*, 2000).

Par la voie du glutathion, il y a formation d'un complexe du glutathion avec l'acrylonitrile puis élimination urinaire avec formation d'acide mercapturique.

La voie métabolique prépondérante est la voie oxydative chez l'homme. En revanche chez l'animal (rat et souris), on estime que seulement 25 % de l'acrylonitrile absorbé est biotransformé par la voie oxydative. De plus les cinétiques de détoxification et d'élimination sont variables d'une espèce à l'autre notamment chez le rat et chez l'homme. Ces différences métaboliques limiteraient les effets toxiques induits par les cyanures chez les rongeurs (Kedderis *et al.*, 1993b ; Kedderis et Batra, 1993 ; Woutersen, 1998 ; Thier *et al.*, 2000).

L'acrylonitrile est un cancérogène classé par l'IARC (1999) dans la classe 2B (peut être cancérigène pour l'homme) et par l'US EPA (IRIS) (1991) dans la classe B1 (cancérigène probable chez l'homme), et par l'Union Européenne en catégorie 2 (substances devant être assimilées à des substances cancérogènes pour l'homme).

L'acrylonitrile n'est pas classé comme étant un composé mutagène pour l'Union Européenne.

3.1 DONNEES EPIDEMIOCLINIQUES

3.1.1 Données de toxicologie générale

L'acrylonitrile possède une odeur légèrement irritante (odeur d'ail ou d'oignons) dont le seuil de détection est estimé aux environs de 17 ppm (37 mg/m³).

Chez l'homme, la majeure partie des effets toxiques de l'acrylonitrile sont liés à la libération d'ions cyanures ce qui inhibe de nombreux systèmes enzymatiques notamment les cytochromes oxydases induisant une asphyxie cellulaire (Chen *et al.*, 1999).

3.1.2 Données épidémiologiques

Peu d'études rapportent des cas d'intoxication aiguë à l'acrylonitrile. Il s'agit de quelques cas décrits dans les différentes monographies ou synthèses existantes (OMS IPCS, 1983 ; BUA, 1993 ; IARC, 1979 ; US EPA, 1983 ; Butcher et Peter, 1984 ; Baxter, 1979).

Des atteintes du système nerveux central ont été observées pour des expositions à des concentrations inférieures à 16 ppm pendant 30 minutes. Les vapeurs d'acrylonitrile sont des irritants des muqueuses oculaires (larmoiement, conjonctivite), de la cavité nasale et des voies aériennes supérieures à l'origine de toux, dyspnée, douleurs thoraciques et même d'œdèmes pulmonaires) lors d'expositions massives.

Les symptômes rapportés sont l'asthénie, des céphalées, des sensations de vertiges, des nausées, des vomissements, une somnolence et une irritabilité. Dans les formes sévères, des crises convulsives, un coma ou la mort sont observés.

◆ **Wilson, (1944) ; Wilson, (1948) ; Wilson, (1949)**

Des salariés de l'industrie de synthèse du caoutchouc sont exposés à des concentrations « moyennes » d'acrylonitrile. Les symptômes observés sont des nausées, des vomissements, un état de faiblesse, des irritations nasales, une oppression au niveau de la cage thoracique.

Chez certains individus, des céphalées, une fatigue et des diarrhées sont également rapportées. Un ictère et une légère anémie sont observés plusieurs jours après l'exposition. Chez un des individus, un ictère est observé 4 semaines après l'exposition. Chez cet individu une lassitude et une fatigue persistent un an après l'exposition. Dans la majorité des cas, une anémie légère est rapportée. Après traitement, un retour à la normale est observé sauf dans le cas d'ictère sévère (Wilson, 1944).

Lors de l'opération de nettoyage des cuves de polymérisation des expositions de l'ordre de 16 à 100 ppm (35 à 217 mg/m³) pendant 20 à 45 minutes ont été rapportées. Les symptômes les plus souvent observés sont des céphalées, des encombrements bronchiques, des irritations de toutes les muqueuses (oculaire, nasale et de la gorge), une oppression thoracique et une irritabilité. Certains des salariés présentent des démangeaisons incontrôlables sans dermatite apparente. En cas de contact cutané direct survient une irritation et un érythème associé à la formation de phlyctènes, de desquamation et d'une cicatrisation sont décrits (Wilson *et al.*, 1948).

◆ **Van Luijt (1963)**

A la suite d'une défaillance technique, environ 10 litres d'acrylonitrile ont été envoyés dans la chambre des pompes d'un cargo pétrolier. Le capitaine et trois membres d'équipages qui étaient sur les lieux sortirent rapidement après avoir perçu l'odeur de l'acrylonitrile. Ils ont été exposés uniquement par inhalation, aucun contact cutané n'est survenu. Le temps d'exposition est estimé à quelques minutes (le temps d'évacuer la zone contaminée). Arrivés à l'air libre ils se plaignirent de maux de gorge, de malaise et de nausées mais tous étaient pleinement conscients. Le personnel d'équipage a rapidement été transporté à l'hôpital alors que le capitaine a jugé que son état de santé ne le nécessitait pas.

A leur admission à l'hôpital, une odeur d'amande amère dans l'air exhalé a été observée. Une augmentation légère de la pression artérielle a été constatée. Après plusieurs jours de repos, leur état de santé était jugé satisfaisant.

Quelque temps plus tard, le capitaine retourna à la chambre des pompes cette fois muni d'un masque à filtre. Au bout de 10 minutes environ, il remonta par ses propres moyens. Il dit qu'il avait à nouveau inhalé du gaz. Il ne voulut pas faire appel à un médecin. Rapidement l'état du malade empira : difficultés respiratoires, teint rouge puis cyanotique, perte de connaissance. Malgré une tentative de bouche à bouche, le capitaine décéda rapidement suite à un œdème pulmonaire et des convulsions.

◆ **Sartorelli, (1966)**

Il s'agit d'un cas d'exposition à l'acrylonitrile (la concentration n'est pas précisée) observé chez un chimiste âgé de 22 ans lors de la rupture de l'installation de distillation. L'accident est survenu dans un petit local non ventilé. Les symptômes décrits sont des céphalées, des vertiges, des vomissements, une incoordination et des convulsions sans perte de conscience. Les vomissements et les nausées persistent 24 heures après l'exposition. Après 24 heures une légère hépatomégalie, une congestion du pharynx sont rapportées. Aucune atteinte du système nerveux central n'est observée. L'examen clinique pratiqué 4 jours après l'exposition ne révèle aucune atteinte hépatique, rénale, cardiaque ou respiratoire.

◆ **Zeller et al., (1969)**

16 cas d'exposition aiguë à des vapeurs d'acrylonitrile sont rapportés chez des salariés (les concentrations ne sont pas précisées). Les symptômes observés sont les mêmes que ceux décrits précédemment, des nausées, des vomissements, des céphalées et des vertiges dans les 5 à 15 minutes suivant l'exposition. L'état de santé de ces individus n'a pas nécessité d'hospitalisation. Les salariés ont pu reprendre leur activité très rapidement.

Dans un autre groupe des salariés ont été exposés à des concentrations comprises entre 35 et 220 mg/m³ (16 et 100 ppm) pendant 20 à 45 minutes au cours d'opérations de nettoyage dans des cuves de polymérisation. De nombreuses plaintes ont été enregistrées chez les salariés ; elles concernent la survenue de céphalées de faible intensité, d'une hypersécrétion des voies respiratoires, d'une irritation nasale, des yeux, de la gorge, d'une angoisse ainsi qu'une irritabilité. Certains de ces travailleurs présentent des démangeaisons cutanées jugées intolérables mais non accompagnées de dermatites.

◆ **Orusev et al., (1972)**

Un salarié de 35 ans a été exposé pendant 10 à 15 minutes à l'acrylonitrile avant de ressentir un engourdissement de la langue et des difficultés d'élocution. Puis sont décrits : « des éblouissements, des vertiges, des maux de tête, des nausées, une faiblesse des extrémités, une démarche mal assurée, des « fourmillements » sur tout le corps ». Les symptômes ont contraint la victime à arrêter de travailler. Les symptômes persistant, il a été envoyé le lendemain à l'hôpital. Le bilan réalisé lors de l'admission à l'hôpital mentionne que la peau du visage et de la partie supérieure du thorax présente un dessin capillaire prononcé, une injection conjonctivale, une laryngite chronique, un ralentissement général de la motricité, un tonus musculaire diminué et des tremblements intentionnels. Les symptômes ont disparu au bout d'une dizaine de jours.

◆ **Chen et al., (1999)**

Suite à la survenue de nombreux cas d'intoxications aiguës à l'acrylonitrile une étude clinique a été réalisée à Shanghai entre janvier 1977 et septembre 1994. 144 cas d'intoxication ont été analysés (135 hommes et 9 femmes âgés de 18 à 53 ans). 60 des cas examinés correspondent à des accidents mineurs lors d'expositions ponctuelles liées aux différentes étapes de l'industrie de l'acrylonitrile. Les niveaux d'exposition sont estimés de l'ordre de 40 à 560 mg/m³ (18 à 258 ppm).

Les 84 autres cas ont été observés suite à un accident plus important de cette même industrie ; des concentrations de 79 à 105 mg/m³ (36 à 48 ppm) ont été mesurés 5 heures après

l'intoxication massive à l'acrylonitrile. Dans ce cas, les niveaux rencontrés au moment de l'exposition sont estimés supérieurs à 1 000 mg/m³ (460 ppm).

Les effets observés correspondent à une atteinte du système nerveux central pour les expositions aiguës aux concentrations les plus élevées. Pour des concentrations intermédiaires mais pour une durée d'exposition plus longue (3 à 6 heures à des concentrations comprises entre 40 et 79 mg/m³ (18 et 36 ppm)), cette même atteinte centrale est observée chez tous les sujets exposés. Une atteinte hépatique est également observée dans 7 cas. Chez les sujets atteints le plus sévèrement une altération du muscle cardiaque est rapportée ainsi qu'une diminution des niveaux de glutathion sanguins. Cette différence s'explique par une plus grande sensibilité du système nerveux central à l'hypoxie, à l'atteinte des neurotransmetteurs et à l'action de l'acrylonitrile directement sur le système nerveux central. Les atteintes du myocarde et du foie ne sont rapportées que lors d'exposition à des concentrations élevées ou pour des durées d'exposition plus longues.

Dans 132 des 144 cas étudiés lorsque les niveaux d'exposition sont élevés les symptômes surviennent entre 15 minutes et deux heures après l'exposition. Dans les cas d'exposition moins sévères les symptômes apparaissent plus tardivement environ 6 heures après l'exposition.

3.2 DONNEES EXPERIMENTALES CHEZ DES VOLONTAIRES SAINS

◆ Jakubowski *et al.*, (1987)

Une étude a été réalisée chez le volontaire sain. 11 expériences ont été menées chez 6 hommes sains exposés pendant 8 heures à des concentrations de 5 ou 10 mg/m³ (2 ou 5 ppm) d'acrylonitrile. Les symptômes sont des céphalées, des nausées, une faiblesse générale. Cette observation confirme les données obtenues chez les salariés exposés à des niveaux similaires.

4. DONNEES DE TOXICITE CHEZ L'ANIMAL

De nombreux effets toxiques sont rapportés chez l'animal ; il s'agit d'effets non spécifiques respiratoires et sur le système nerveux central.

4.1 DESCRIPTION DES ETUDES EXPERIMENTALES

4.1.1 Etude des effets létaux

Le détail des conditions expérimentales est donné en Annexe (cf. §8., Tableau 1).

4.1.1.1 Chez les Rongeurs : Rat, Souris et Cobaye

La plupart des études de détermination de la toxicité aiguë (CL₅₀) par inhalation ont été effectuées chez les rongeurs. Les espèces utilisées pour l'analyse des effets de l'acrylonitrile sont le rat, le cobaye et la souris. **Knobloch et al.**, (1971) ont déterminé les CL₈₀ pour 4 heures d'exposition de 138 ppm (300 mg/m³) chez la souris mâle, de 218 ppm (473 mg/m³) chez le rat mâle et de 548 ppm (1 189 mg/m³) chez le cobaye.

Les principaux résultats recueillis sont reportés ci-après :

◆ Dudley et Neal (1942a)

Cet article relate deux approches de l'analyse des effets toxiques aigus par inhalation de l'acrylonitrile. La première a été basée sur la détermination d'une relation concentration - temps - mortalité chez le rat et la seconde sur la détermination de la CL₅₀ chez le rat et le cobaye et également chez d'autres espèces.

La première partie de cette étude a consisté en l'exposition unique de 16 rats (rats albinos Osborne-Mendel) à différentes concentrations d'acrylonitrile (comprises entre 90 et 2 445 ppm (195 et 5 306 mg/m³)) pour des durées d'exposition de 30, 60, 120, 240 et 480 minutes. De manière générale, l'exposition aux concentrations de 320, 635 et 1 260 ppm (694, 1 378 et 2 734 mg/m³) est létale pour des expositions respectivement d'une durée de 480, 240 et 120 minutes. Plus précisément, une exposition de 6 heures à 320 ppm (694 mg/m³) induit 94 % de mortalité, à 270 ppm (586 mg/m³) induit 44 % de mortalité, à 210 ppm (456 mg/m³) induit 6 % de mortalité, les concentrations inférieures ne sont pas létales. Une exposition de 4 heures à 635 ppm (1 378 mg/m³) induit 100 % de mortalité, à 315 ppm (683,5 mg/m³) induit 30 % de mortalité, les concentrations inférieures ne sont pas létales. Une exposition de 1 heure à 2 445 ppm (5 306 mg/m³) induit 80 % de mortalité, à 1 490 ppm (3 233 mg/m³) induit 25 % de mortalité, les concentrations inférieures ne sont pas létales.

La deuxième partie de cette étude a permis d'identifier la concentration nécessaire pour induire 100 % de létalité pour une exposition unique de 4 heures chez le rat et le cobaye.

Chaque lot est constitué de 16 rats albinos, d'un poids moyen de 295 g, exposés aux concentrations de 100, 130, 315 et 635 ppm (217, 282, 684 et 1 378 mg/m³). La CL₁₀₀ (concentration induisant 100 % de mortalité) est de 635 ppm (1 378 mg/m³) chez le rat pour une exposition de 4 heures. Une exposition à 315 ppm (684 mg/m³) induit la mort de 31,25 % des animaux.

Les lots de cobayes ont été constitués de 8 animaux pour les concentrations les plus élevées et de 16 animaux pour la concentration de 100 ppm (217 mg/m³). 4 concentrations ont été testées 100, 265, 575 et 1 160 ppm (217, 575, 1248 et 2517 mg/m³). La CL₁₀₀ est de 1 160 ppm (2 517 mg/m³) chez le cobaye pour 4 heures d'exposition. Une exposition de 4 heures à 575 ppm (1 248 mg/m³) induit 62 % de mortalité, les concentrations inférieures ne sont pas létales.

◆ **Smyth et Carpenter (1948)**

Une étude de toxicité aiguë et sub-aiguë a été pratiquée chez le rat par différentes voies d'administration et sur un grand nombre de composés chimiques. Au cours de cette étude les rats Wistar ont été exposés à l'acrylonitrile pendant 4 heures aux concentrations de 500 et 1 000 ppm (1 085 et 2 170 mg/m³). Chaque lot était constitué de 6 animaux. La concentration de 500 ppm n'induit pas la mort des animaux alors que la concentration de 1 000 ppm (2 170 mg/m³) induit la mort de 100 % des animaux.

◆ **McOmie (1949)**

Il s'agit d'une étude de toxicité comparée du méthacrylate et de l'acrylonitrile réalisée chez la souris et le lapin par différentes voies d'administration.

Des lots de 6 souris ont été exposés par inhalation à des concentrations d'acrylonitrile comprises entre 415 et 2 670 ppm (900 et 5 794 mg/m³) pendant 30, 60 ou 120 minutes. Les animaux ont été maintenus en observation durant 10 jours après l'exposition. Une exposition de 30 minutes à 2 670 ppm (5 794 mg/m³) induit 83 % de mortalité, à 690 ppm (1 497 mg/m³) induit également 83 % de mortalité, à la concentration inférieure aucune souris ne meurt. Une exposition de 60 minutes à 783 ppm (1 700 mg/m³) induit 100 % de mortalité, à 415 ppm (900 mg/m³) induit 17 % de mortalité. Enfin, une exposition de 120 minutes à 415 ppm (900 mg/m³) induit 50 % de mortalité.

Les premiers signes d'intoxication à l'acrylonitrile correspondent à une hyperpnée puis une respiration superficielle et une tachypnée suivis par une agonie respiratoire, une apnée puis la mort. Des convulsions et un état de prostration des animaux complètent ce tableau clinique typique d'asphyxie.

◆ **Carpenter *et al.*, (1949)**

Cette étude, pratiquée chez les rats mâles et femelles albinos Sherman, a permis d'analyser les effets de nombreux composés chimiques pour 16 concentrations différentes.

Les animaux ont été exposés 4 heures à l'acrylonitrile à la concentration unique de 500 ppm (1 085 mg/m³). Les résultats en terme de létalité étaient 2/6, 3/6 ou 4/6. Compte tenu de l'imprécision des résultats ceux-ci ne sont pas retenus dans le tableau Annexe (cf. §8., Tableau 1).

◆ **Brieger et al., (1952)**

Les auteurs de cette étude ancienne ont cherché à mieux identifier les mécanismes toxiques de l'acrylonitrile. Pour ce faire une étude de létalité a été pratiquée notamment chez le rat Wistar. Des lots de 20 animaux ont été exposés une fois à chacune des concentrations étudiées (25, 50, 75, 100 ppm) (54, 108,5, 163, 217 mg/m³) pendant de 7 heures.

Une exposition à 100 ppm (217 mg/m³) induit 20 % de mortalité, les autres concentrations n'induisant pas la mort des animaux.

◆ **Zeller et al., (1969)**

Les rats Sprague-Dawley ont été exposés à l'acrylonitrile pour déterminer le temps léthal après une période d'observation de 7 jours. La durée d'exposition la plus courte induisant la mort est de 3 minutes.

◆ **Jaeger et al., (1982)**

Les rats mâles ont été exposés à l'acrylonitrile pendant 60 minutes soit après avoir jeûné toute une nuit soit après avoir reçu de la nourriture. La concentration de 275 ppm (597 mg/m³) induit la létalité chez 100 % des animaux à jeun alors qu'aucun effet n'est rapporté chez les animaux ayant reçu de la nourriture. La DL₅₀ est de 150 ppm (325,5 mg/m³) chez les animaux à jeun et de 425 ppm (922 mg/m³) chez les animaux ayant reçu de la nourriture.

◆ **Appel et al., (1981)**

Les auteurs de cet article ont cherché à identifier les mécanismes d'action de différents antidotes de l'acrylonitrile. Dans ce cadre, les animaux ont été exposés à des concentrations élevées d'acrylonitrile afin de déterminer la dose létale pour différentes durées d'exposition chez le rat Wistar. Pour chacun des lots étudiés le nombre d'animaux était de 3 sauf pour la concentration la plus élevée pour laquelle 6 animaux ont été utilisés. Les concentrations étudiées étaient comprises entre 650 et 3 000 ppm (1 410 et 6 510 mg/m³). Une exposition de 30 minutes à 3000 ppm induit une létalité de 100 % des animaux alors qu'à 2 600 ppm (5 642 mg/m³) elle est de 33,33 % et de 0 % pour 1 600 ppm (3472 mg/m³). Une exposition de 120 minutes à 110 ppm (239 mg/m³) induit 100 % de létalité et 33,33 % de létalité à 950 ppm (2 061,5 mg/m³). Enfin une exposition de 10 minutes n'induit pas de létalité.

4.1.1.2 Chez le Lapin

◆ **Dudley et Neal (1942a)**

Ces auteurs ont identifié la concentration nécessaire pour induire 100 % de létalité pour une exposition unique de 4 heures chez le rat et le cobaye comme décrit précédemment mais également chez le lapin. Chaque lot de lapins albinos a été constitué de 2 animaux pour les concentrations de 135, 260 et 580 et de 3 animaux pour la concentration de 100 ppm (217 mg/m³). La CL₁₀₀ (concentration induisant 100 % de mortalité) est de 260 ppm (564 mg/m³) chez le lapin pour une exposition de 4 heures. Les concentrations inférieures ne sont pas létales.

4.1.1.3 Chez le Chat

◆ Dudley et Neal (1942a)

Ils ont également identifié la concentration nécessaire pour induire 100 % de létalité pour une exposition unique de 4 heures chez le chat. Chaque lot de chats a été constitué de 2 animaux pour les concentrations de 275 et 600 ppm (597 et 1 302 mg/m³) et de 4 animaux pour la concentration de 100 ppm (217 mg/m³). La CL₁₀₀ (concentration induisant 100 % de mortalité) est de 600 ppm (1 302 mg/m³) chez le chat pour une exposition de 4 heures. Les concentrations inférieures ne sont pas létales.

4.1.1.4 Chez le Chien

◆ Brieger et al., (1952)

Cette équipe a également pratiqué une étude de létalité à l'acrylonitrile chez le chien. Des lots de 4 ou 6 animaux ont été constitués pour chacune des concentrations étudiées (50, 75 ou 100 ppm soit 108,5, 163 ou 217 mg/m³). Une exposition unique de 7 heures a été pratiquée. Une exposition à 100 ppm (217 mg/m³) induit 100 % de létalité, à 75 ppm (163 mg/m³) induit 75 % de létalité et à 50 ppm (108,5 mg/m³) n'induit pas de létalité.

◆ Dudley et Neal (1942b)

Ces auteurs ont exposé des chiens à différentes concentrations (30 à 165 ppm soit de 65 à 358 mg/m³) d'acrylonitrile pendant 4 heures. Les lots sont constitués de 2 ou 3 individus des deux sexes. Dès la concentration de 65 ppm (141 mg/m³) une mortalité est observée chez 50 % des animaux. A 100 ppm (217 mg/m³) la mortalité est de 0 % cependant des convulsions et un coma sont rapportés, les animaux retrouvant leurs facultés en 24 et 72 heures après l'exposition. A 110 ppm (239 mg/m³) la mortalité est de 66 % et à 165 ppm (358 mg/m³) elle est de 100 %.

4.1.1.5 Chez les Primates non humains

◆ Brieger et al., (1952)

Ils ont pratiqué une étude de létalité chez le singe rhésus. Un lot de 3 animaux a été constitué pour l'unique concentration étudiée de 75 ppm (163 mg/m³). Une exposition unique de 7 heures a été pratiquée, elle induit 33,33 % de létalité.

Les observations pratiquées chez le singe sont similaires à celles réalisées chez le rat.

4.1.1.6 Comparaison de la sensibilité des différentes espèces

Compte tenu des différences de métabolisme entre les espèces, les données relatives aux différences de sensibilité des espèces (rats, cobaye, lapins, chats, chiens et singes) ayant fait l'objet de l'étude de **Dudley et Neal (1942a)** sont présentées.

Espèces	Nombre d'animaux exposés	Concentration (ppm)	Morts pendant le test (%)	Nombre total de morts (%)	Sévérité des effets
Rats (poids moyen : 295 g)	16	635	50	100	Fatal en 2 à 6 h Effets marqués. Absence de séquelles chez les survivants. Effets transitoires faibles. Effets transitoires faibles.
	16	315	25	31	
	16	130	0	0	
	16	100	0	0	
Cobayes (poids moyen : 695 g)	8	1 160	13	100	5 morts en ½ h. 2 morts en 18 h. Irritation des yeux et du nez durant le test. Mort retardée apparemment due à un œdème pulmonaire (3-6 jours). Effets transitoires faibles. Consommation de nourriture diminuée pendant 4 jours. Effets faibles ou inexistants.
	8	575	25	63	
	8	265	0	0	
	16	100	0	0	
Lapins (poids moyen : 4530 g)	2	580	50	100	Fatal en 3 à 4 h. Fatal en 4 à 5 h. Effets marqués, transitoires. Effets transitoires faibles.
	2	260	50	100	
	2	135	0	0	
	3	100	0	0	
Chats (poids moyens : 3620 g)	2	600	0	100	Mort par convulsions, dans la ½ h suivant le test. Salivation marquée. Effets marqués. Pas d'effets en 24 h. Salivation. Effets transitoires faibles.
	2	275	0	0	
	4	100	0	0	
Chiens (poids moyens : 8,5 kg (Extrême : 12-5))	2	165	50	100	Convulsions après 2 h d'exposition. Coma à la fin de l'exposition. Convulsion après 2 h 30 d'exposition, coma à la fin de l'exposition. Coma ou très faible à la fin de l'exposition. Hyper salivation à la fin de l'exposition
	3	110	0	66	
	3	100	0	0	
	2	65	0	50	
	3	30	0	0	
Singes rhésus (poids moyen : 4,36 kg)	2	90	0	0	Légère irritation, faiblesse à la fin du test. Retour à la normale à 12 h. Hyperactivité respiratoire modérée.
	4	65	0	0	

D'après ces données les lapins et les chiens apparaissent beaucoup plus sensibles que les autres espèces. En effet, la CL₁₀₀ est de 260 et 165 ppm pour les lapins et les chiens alors qu'elle est de 635, 1 160 et 600 respectivement pour les rats, les cobayes et les chats. Les rats présentent une sensibilité intermédiaire proche de celle des chats.

4.1.2 Etude des effets non létaux

4.1.2.1 Chez les Rongeurs : Rat et Souris

◆ Dudley et Neal (1942a)

Cette étude déjà décrite au paragraphe 4.1.1.1. a consisté en l'exposition unique de 16 rats (rats albinos Osborne-Mendel) à différentes concentrations d'acrylonitrile (comprises entre 90 et 2 445 ppm (195 et 5 306 mg/m³)) pour des durées d'exposition de 30, 60, 120, 240 et 480 minutes.

Les rats exposés à des concentrations supérieures à 315 ppm (684 mg/m³) présentent une légère irritation des muqueuses nasales et oculaires. Pour les expositions aux concentrations les plus élevées, un écoulement nasal et des larmoiements sont observés. De plus, des irritations modérées cutanée, nasale, des oreilles et des pieds sont rapportées. Une dilatation des capillaires et un changement du cycle respiratoire sont observés ce qui induit une meilleure oxygénation sanguine. L'acrylonitrile induit une stimulation de la respiration suivie par une respiration superficielle et une tachypnée. La mort est précédée par un ralentissement de la respiration puis par une agonie respiratoire. Ces effets sont accompagnés par une symptomatologie abdominale correspondant à une série de mouvements convulsifs de la paroi abdominale. Dans tous les cas, une période de coma précède la mort. Peu de temps après la mort la peau devient sombre et grisâtre.

Cette même étude a également consisté en l'exposition de cobayes aux concentrations de 100, 265, 575 et 1 160 ppm (217, 575, 1 248 et 2 517 mg/m³).

Contrairement aux autres espèces animales les effets décrits correspondant à un effet de HCN ne sont pas retrouvés chez le cobaye. Une irritation nasale et des yeux pour les concentrations les plus élevées sont observés. Des larmoiements, une exsudation nasale et une toux grasse dans les cas les plus sévères sont rapportés. Dans la plupart des cas, la mort survient dans les 3 à 6 jours suivant l'exposition à la suite d'un œdème pulmonaire.

◆ Brieger *et al.*, (1952)

Au cours de cette étude qui a déjà été décrite au paragraphe 4.1.1.1. les rats Wistar ont été exposés une fois à chacune des concentrations d'acrylonitrile étudiées (25, 50, 75, 100 ppm) (54, 108,5, 163, 217 mg/m³) pendant 7 heures.

Des analyses complémentaires ont permis de mieux caractériser les effets induits par l'exposition aiguë à l'acrylonitrile. Les effets toxiques sont accompagnés par une augmentation des niveaux de cyanures sanguins dans la fraction cellulaire et en cyanméthémoglobine chez le rat pour des expositions aux concentrations de 100 ppm (217 mg/m³) pendant 7 heures. Ces effets ne sont pas retrouvés pour une exposition à 75 ppm (163 mg/m³). La concentration relative en cyanméthémoglobine est augmentée à 100 ppm (217 mg/m³). L'augmentation des thiocyanates plasmatiques est inversement proportionnelle à celle des cyanures.

Une analyse histologique du cerveau confirme la mort des animaux par anoxie. Le cortex est atteint et présente une alternance de cellules nerveuses préservées et de cellules dégénérées et des neurones entiers déformés et hyperchromatiques. Les corps de Nissl sont inégalement vacuolés et présentent une chromatolyse et une cytolysse partielle. Il est intéressant de noter que les rats exposés à 75 ppm (163 mg/m³) ne présentant pas de signes cliniques visibles ont des altérations histologiques du cerveau sporadiques ou d'une intensité moindre.

◆ **Jaeger et Cote (1982)**

Ils ont étudié les effets de l'hypoxie lors d'une exposition aiguë à l'acrylonitrile. L'analyse des résultats obtenus sur les lots témoins non exposés à l'acrylonitrile ou les lots exposés à l'acrylonitrile pour des concentrations normales en oxygène nous permet de disposer d'informations complémentaires relatives aux effets toxiques de l'acrylonitrile. Les rats sont exposés pendant 4 heures aux concentrations de 300 ppm (651 mg/m³). Les concentrations en composés thiols non protéiques hépatiques, pulmonaires sont augmentées respectivement de 52 et 30 % et sont diminuées de 7 % dans le sang et les reins.

◆ **Rouisse et al., (1986)**

Ils ont étudié les effets de l'acrylonitrile sur la fonction rénale. Lors d'une exposition aiguë par inhalation aux concentrations de 100 ou 200 ppm (217 ou 434 mg/m³) pratiquée pendant 4 heures chez le rat male Fischer 344 les urines sont collectées pendant les périodes de 0 à 24 h et de 24 à 48 h. Différents dosages biochimiques sont effectués. Les résultats montrent que seule une exposition à 200 ppm (434 mg/m³) induit des effets statistiquement significatifs. Il s'agit d'une augmentation des volumes urinaires pendant la période de 24 à 48 h, une augmentation des niveaux de glucose et de gamma GT urinaires excrétés pendant la période de 0 à 24 h, une augmentation des niveaux de protéines et des N-acétyl-bêta-D-glucosaminidases urinaires pendant les périodes de 0 à 24 h et de 24 à 48 h. Ces effets ne sont pas associés avec une augmentation de la créatinine urinaire ni une augmentation des concentrations sanguines en urée.

4.1.2.2 Chez le Lapin

Au cours de cette étude qui a déjà été décrite au paragraphe 4.1.1.2. **Dudley et Neal (1942b)** les lapins ont été exposés une seule fois à l'acrylonitrile pendant 4 heures aux concentration de 100, 135, 260 ou 580 ppm (217, x, 564 ou x mg/m³).

Chez le lapin, les effets d'irritation cutanée ne sont pas aussi marqués que chez le rat. En revanche, l'ensemble des symptômes décrits correspondant à l'action des ions CN⁻ sont retrouvés.

4.1.2.3 Chez le Chat

Au cours de cette étude qui a déjà été décrite au paragraphe 4.1.1.3. **Dudley et Neal (1942a)** les chats ont été exposés une seule fois à l'acrylonitrile pendant 4 heures aux concentrations de 100, 275 ou 600 ppm (217, 597 ou 1 302 mg/m³).

Les symptômes décrits chez le rat sont retrouvés. Les chats présentent des rougeurs de la peau notamment au niveau des muqueuses, des vomissements et une salivation marqués. De plus, une souffrance est visible chez ces animaux. Les chats survivant à l'exposition ne présentent pas de symptômes spécifiques 24 heures après la fin de l'exposition.

4.1.2.4 Chez le Chien

◆ Dudley et Neal (1942b)

Ils ont réalisé des expériences chez le singe et le chien pour mieux comprendre les mécanismes d'intoxication impliqués lors d'une exposition aiguë par inhalation à l'acrylonitrile. Un état comateux, des convulsions et des paralysies flasques de l'arrière train sont observés chez le chien. Ces effets sont transitoires chez les animaux exposés à l'acrylonitrile à des concentrations comprises entre 30 et 165 ppm (65 et 358 mg/m³) pendant 4 heures.

◆ Brieger *et al.*, (1952)

Au cours de cette étude qui a déjà été décrite au paragraphe 4.1.1.4. les chiens ont été exposés à l'acrylonitrile aux concentrations de 50, 75 ou 100 ppm (108,5, 163 ou 217 mg/m³). Une exposition unique de 7 heures a été pratiquée.

Les observations effectuées chez le chien sont similaires à celles réalisées chez le rat.

Des analyses complémentaires ont permis de mieux caractériser les effets induits par l'exposition aiguë à l'acrylonitrile. Les effets toxiques sont accompagnés par une augmentation des niveaux de cyanures sanguins dans la fraction cellulaire pour les expositions à 50, 75 et 100 ppm (108,5, 163 ou 217 mg/m³) et en cyanméthémoglobine pour des expositions aux concentrations de 75 ppm (163 mg/m³) pendant 7 heures. La concentration relative en cyanméthémoglobine est augmentée proportionnellement à la durée de l'exposition à l'acrylonitrile. De plus, la plus grande partie de la méthémoglobine présente naturellement est transformée en cyanméthémoglobine après une exposition à 75 ou 100 ppm (163 ou 217 mg/m³). L'augmentation des thiocyanates plasmatiques est inversement proportionnelle à celle des cyanures.

Une analyse histologique du cerveau confirme la mort des animaux par anoxie. Le cortex est atteint et présente une alternance de cellules nerveuses préservées et de cellules dégénérées et des neurones entiers déformés et hyperchromatiques. Les corps de Nissl sont inégalement vacuolés et présentent une chromatolyse et une cytolysse partielle. Il est intéressant de noter que chez certains chiens ne présentant pas de signes cliniques, des altérations histologiques du cerveau sporadiques ou d'une intensité moindre ont été observées.

4.1.2.5 Chez les Primates non humains

◆ Dudley et Neal (1942b)

Ces auteurs ont réalisé des expériences chez le singe et le chien pour mieux comprendre les mécanismes d'intoxication impliqués lors d'une exposition aiguë par inhalation à l'acrylonitrile. Les singes Rhésus ont été exposés pendant 4 heures à des concentrations de 90 ou 65 ppm (195 ou 141 mg/m³). Lors de l'exposition à 65 ppm (141 mg/m³) aucun effet n'est rapporté. Des expositions à la concentration de 90 ppm (195 mg/m³) induisent des irritations de la face, des organes génitaux, de la muqueuse orale. Des faiblesses et des somnolences sont également observées. Ces effets sont transitoires et les animaux présentent un examen normal 12 heures après l'exposition.

◆ **Brieger et al. (1952)**

Au cours de cette étude qui a déjà été décrite au paragraphe 4.1.1.5. **Brieger et al., (1952)** le singe rhésus a été exposé à l'unique concentration étudiée de 75 ppm (163 mg/m³). Une exposition unique de 7 heures a été pratiquée.

Des analyses complémentaires ont permis de mieux caractériser les effets induits par l'exposition aiguë à l'acrylonitrile. Les effets toxiques sont accompagnés par une augmentation des niveaux de cyanures sanguins dans la fraction cellulaire et en cyanméthémoglobine chez le singe pour des expositions aux concentrations de 75 ppm (163 mg/m³) pendant 7 heures. La concentration relative en cyanméthémoglobine est augmentée pour la seule concentration en acrylonitrile étudiée (75 ppm ou 163 mg/m³).

Une analyse histologique du cerveau confirme la mort des animaux par anoxie. Le cortex est atteint et présente une alternance de cellules nerveuses préservées, de cellules dégénérées et des neurones entiers déformés et hyperchromatiques. Les corps de Nissl sont inégalement vacuolés et présentent une chromatolyse et une cytolysse partielle. Il est intéressant de noter que chez certains singes ne présentant pas de signes cliniques, des altérations histologiques du cerveau, sporadiques ou d'une intensité moindre, ont été observées.

4.2 ANALYSE DES DONNEES DE MORTALITE

4.2.1 Etudes qualitatives

Plusieurs études répondant à des critères de qualité de données (espèces, conditions expérimentales) et de résultats ont été retenues. Ces études sont celles de :

- ◆ **Dudley et Neal (1942a)**
- ◆ **Appel et al., (1981)**
- ◆ **Brieger et al., (1952)**
- ◆ **Smyth et Carpenter (1948)**
- ◆ **McOmie (1949)**

Les résultats de ces études sont présentés dans les tableaux en annexe (§8. Tableau 1).

4.2.2 Analyse quantitative

Cette analyse quantitative a été effectuée à partir des études retenues en § 4.1.1.

Le faible nombre de résultats pour les études pratiquées chez le cobaye, le lapin, le chien, le chat et le singe ne permet pas de réaliser une analyse probit. Seules les espèces rat et souris seront analysées.

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

L'utilisation du logiciel de statistiques (MCSim[®]) a permis d'obtenir les paramètres des équations probit. Le calcul des CL₅₀ et CL₀₁ en fonction du temps d'exposition, s'est basé sur l'estimation des paramètres de régression ainsi obtenus. Les intervalles de confiance sont

déterminés sous l'hypothèse d'une fonction de vraisemblance binomiale [FINNEY (1971)] et les tableaux 2 et 3 en annexe (§ 8.) donnent les valeurs obtenues.

La valeur n de la relation de Haber ($C^n \cdot t = k$) a également été calculée à partir des données analysées et retenues. Pour chaque espèce animale, l'équation probit établie et cette valeur n sont les suivantes :

- **Rat** $Y = 2,52 \ln(\text{concentration}) + 2,5 \ln(\text{temps}) - 29,2$ $n = 2,52/2,5 = 1$
- **Souris** $Y = 1,44 \ln(\text{concentration}) + 0,527 \ln(\text{temps}) - 11,2$ $n = 1,44/0,527 = 2,73$

Compte tenu des différences de métabolisme entre espèces et probablement entre souches nous avons également pratiqué ce type d'analyse sur l'ensemble des données provenant des rats Wistar et sur l'ensemble des données provenant des rats Osborne-Mendel.

- Rat (Osborne-Mendel)

$$Y = 4,03 \ln(\text{concentration}) + 3,89 \ln(\text{temps}) - 46,1$$

$$n = 4,03/3,89 = 1,035$$
- Rat (Wistar)

$$Y = 1,39 \ln(\text{concentration}) + 1,13 \ln(\text{temps}) - 14,7$$

$$n = 1,39/1,13 = 1,23$$

Nous avons également traité séparément les données des différentes études expérimentales réalisées sur le rat Wistar.

- Rat (Wistar) (Appel *et al.*, 1981 et Brieger *et al.*, 1952)

$$Y = 1,73 \ln(\text{concentration}) + 1,62 \ln(\text{temps}) - 19,1$$

$$n = 1,73/1,62 = 1,07$$
- Rat (Wistar) (Brieger *et al.*, 1952)

$$Y = 17,8 \ln(\text{concentration}) + 2,47 \ln(\text{temps}) - 98$$

$$n = 17,8/2,47 = 7,2$$
- Rat (Wistar) (Appel *et al.*, 1981)

$$Y = 15,1 \ln(\text{concentration}) + 11,4 \ln(\text{temps}) - 158$$

$$n = 15,1/11,4 = 1,32$$

Les valeurs publiées dans le Green Book TNO (1992) et par Ten Berge *et al.*, (1986) pour les paramètres de régression et la constante n de Haber sont différentes des valeurs déterminées dans cette présente synthèse. Les résultats que l'on peut obtenir sont donc fortement liés aux études retenues et à leurs données expérimentales. Pour l'acrylonitrile, les données expérimentales sont issues des travaux de Dudley et Neal (1942a) et de Appel *et al.*, (1981). L'équation probit obtenue chez le rat dans deux études différentes est la suivante :

- **Rat** $Y = 15,2 \ln C + 11,4 \ln T - 165$ $n = 15,2/11,4 = 1,33$
- **Rat** $Y = 3,83 \ln C + 3,74 \ln T - 42,1$ $n = 3,83/3,74 = 1,02$

Les équations proposées dans le Green Book (1992) chez le rat sont identiques puisque basées sur les mêmes études :

- **Rat** $Y = 15,16 \ln C + 11,4 \ln T - 165$ $n = 15,16/11,4 = 1,33$
- **Rat** $Y = 3,81 \ln C + 3,74 \ln T - 42,1$ $n = 3,81/3,74 = 1,02$

De plus, le Green Book TNO (1992) propose une équation pour l'homme :

- **Homme** $Y = 4,3 \ln C + 3,01 \ln T + 32,8$ $n = 4,3/3,01 = 1,43$

Les valeurs publiées dans le Green Book (1992) et par Ten Berge *et al.*, (1986) présentent des valeurs différentes pour les paramètres de régression. En revanche la constante *n* de Haber est peu différente des valeurs déterminées dans cette présente synthèse.

Pour conclure, nous retiendront la valeur de « n » calculée dans notre modèle à partir de l'étude d'Appel *et al.*, (1981) sur les rats Wistar.

4.3 ANALYSE DES EFFETS NON LÉTAUX

Très peu d'études décrivent les effets non létaux d'une exposition aiguë à l'acrylonitrile que ce soit chez l'homme ou chez l'animal.

D'après les différentes études analysées, le groupe d'experts a donc retenu les effets critiques suivants pour la détermination du seuil d'effets non létaux :

Espèce	Concentration (ppm)	Temps (min)	Effets	Référence
Homme	16-100	20-45	Irritation des muqueuses oculaires et respiratoires	Wilson <i>et al.</i> , (1948)
Homme	18-36	180-360	Troubles du SNC	Chen <i>et al.</i> , (1999)
Homme	2-5	480	Céphalées, nausées, faiblesse générale	Jakubowski <i>et al.</i> , (1987)
Rat	300	240	Modification des concentration en composés SH hépatiques et pulmonaires	Jaeger <i>et Cote</i> (1982)
Chien	30	240	Effets neurologiques	Dudley <i>et Neal</i> (1942b)
Singe	90	240	Somnolence, irritations	Dudley <i>et Neal</i> (1942b)
Singe	65	240	Pas d'effet	Dudley <i>et Neal</i> (1942b)

Rappelons également le caractère cancérigène de l'acrylonitrile en exposition chronique chez l'homme. En effet, cette substance a été classée cancérigène chez l'homme par l'Union Européenne, l'IARC et l'US-EPA sur la base de l'apparition de cancers pulmonaires.

Les enfants constituent une population sensible car la densité de l'acrylonitrile est élevée, ils reçoivent donc une concentration plus grande compte tenu de leur taille.

Le détail des conditions expérimentales est donné en Annexe (cf. §8., Tableau 1).

5. ANALYSE DES DONNEES DE TOXICITE

5.1 EXTRAPOLATION DES DONNEES EXPERIMENTALES DE L'ANIMAL A L'HOMME

Les données disponibles chez l'homme permettent de constater que les effets pulmonaires induits par l'acrylonitrile sont de même type chez l'homme et l'animal. Les mécanismes d'action toxique de cette substance sont proches mais le métabolisme présentant des variantes l'extrapolation des données animales à l'homme doit tenir compte de ces différences.

De plus, il est intéressant de souligner que l'acrylonitrile est une substance ayant un double impact physiopathogénique. En effet, il se caractérise par des effets sur le système nerveux central ainsi que par des effets cancérogènes correspondant principalement à des cancers pulmonaires chez l'homme et à des tumeurs des cellules gliales du système nerveux central chez l'animal.

5.2 SEUILS D'EFFETS LETAUX CHEZ L'HOMME

Les tableaux N°2 et 3 de l'annexe (§8) donnent pour chaque espèce (rat, souris) la CL₅₀ et la CL₀₁ pour des durées d'exposition pour 1, 10, 20, 30 et 60 minutes. Compte tenu des différences de métabolisme entre les espèces et très probablement entre les souches les résultats chez le rat ont été analysés en prenant en compte l'ensemble des études avec les différentes souches et chaque étude séparément avec un souche spécifique (tableaux N°4, 5, 6, 7 et 8 de l'annexe (§8)). L'analyse des résultats synthétisés dans le tableau ci dessous montre que la souris est l'espèce animale la plus sensible. Les données obtenues sur les rats Osborne Mendel (Dudley et Neal, 1942a) sont plus élevées que chez les rats Wistar utilisés dans les autres études. Compte tenu de l'ancienneté de l'étude de Dudley et Neal (1942a) le groupe de consensus n'a pas jugé opportun de la retenir.

Une analyse plus fine des différentes études expérimentales réalisées chez les rats Wistar montre que les résultats de l'étude Brieger *et al.*, (1952) sont mal adaptés à une extrapolation aux courtes durées d'exposition de l'étude car les durées d'exposition retenues sont longues (420 minutes). Les résultats de l'étude de Appel *et al.*, (1981) sont mieux adaptés à ce type d'extrapolation même si dans ce cas les animaux apparaissent moins sensibles. Dans ces conditions le choix de l'espèce se fait entre les rats Wistar de l'étude de Appel *et al.*, (1981) et les souris de l'étude de Mc Omie (1949). Les valeurs de CL₀₁ obtenues en fonction du temps pour ces deux espèces animales sont les suivantes :

CL₀₁ (ppm)				
Temps (minutes)	Rats (Osborne Mendel) (Dudley et Neal, 1942a)	Rats (Wistar) (Brieger <i>et al.</i>, 1952)	Rats (Wistar) (Appel <i>et al.</i>, 1981)	Souris (Mc Omie, 1949)
1	53 000	1 160	30 700	647
10	5 740	427	5 420	241
20	2 930	317	3 200	179
30	1 980	266	2 360	148
60	1 010	197	1 390	109

Ainsi, l'examen de ces résultats pour les espèces rats et souris disponibles dans la littérature ne nous permet pas de privilégier une espèce par rapport à l'autre. Cependant, la qualité des données relatives à la détermination des seuils d'effets létaux chez le rat Wistar (étude de Appel *et al.*, 1981) étant nettement supérieure à celle des données chez la souris (Mc Omie, 1949), il est apparu raisonnable de retenir celles chez le rat. Ces seuils reposent sur les valeurs de CL₀₁ pour des temps d'exposition de 1, 10, 20, 30 et 60 minutes.

Les valeurs retenues sont reportées dans le tableau ci-après :

CL₀₁		
Temps (minutes)	mg/m³	ppm
1	66 619	30 700
10	11 761	5 420
20	6 944	3 200
30	5 121	2 360
60	3 016	1 390

D'après l'équation Probit $Y = 15,1 \ln(\text{concentration}) + 11,4 \ln(\text{temps}) - 158$

Cependant, compte tenu des différences de métabolisme entre les espèces et les souches et du manque de donnée disponible pour pouvoir conclure il convient de pondérer ces résultats d'un facteur d'incertitude par défaut de 10 prenant en compte les variations intra-espèces et inter-espèces.

En effet, comme nous l'avons précédemment montré, très peu de données permettent de comparer la sensibilité entre les espèces (Dudley et Neal, 1942a) (§4.1.1.6.) alors que des différences de métabolisme sont clairement décrites. Les valeurs finalement retenues sont reportées dans le tableau ci-après :

CL₀₁		
Temps (minutes)	mg/m³	ppm
1	6 662	3 070
10	1 176	542
20	694	320
30	512	236
60	302	139

5.3 SEUILS DES EFFETS REVERSIBLES / IRREVERSIBLES

5.3.1 Seuils des effets non cancérogènes

Au regard de la littérature disponible, il est possible de retenir, comme effet critique irréversible, l'impact sur les épithéliums respiratoires. Pour les experts toxicologues du groupe de consensus, l'irritation respiratoire a pour conséquence une incapacitation qui n'est pas retenue comme effet critique dans le cadre de la maîtrise de l'urbanisation.

D'autres données expérimentales permettent de retenir également l'impact sur le système nerveux central comme effet critique pour la détermination des effets irréversibles. L'étude de Brieger *et al.* (1952) chez le chien met en évidence la survenue d'effets neurologiques pour une exposition de 420 minutes à une concentration de 50 ppm.

Ainsi, en appliquant la loi de Haber à partir des résultats de cette étude en retenant comme valeur de "n" déterminée par l'analyse probit dans ce rapport sur les rats Wistar de l'étude de Appel *et al.*, (1981) ("n" = 1,32), il est possible de retenir les seuils suivants pour l'apparition des effets irréversibles :

TEMPS (min)	CONCENTRATION (ppm)
1	4 856
10	848
20	502
30	369
60	218

Cependant l'étude de Brieger *et al.*, (1952) chez le chien correspond à une des seules données présente dans la littérature, le faible nombre d'animaux inclus dans cette étude et les résultats obtenus nous obligent à proposer l'utilisation de facteurs d'incertitude. Un facteur d'incertitude de 10 est retenu pour prendre en compte la fiabilité de l'étude et l'extrapolation inter-espèce. Les valeurs sont alors bien corrélées avec les données de la littérature rapportées lors d'exposition accidentelles à l'acrylonitrile chez l'homme (Wilson, 1944, 1948, 1949 ; Zeller *et al.*, 1969 ; Chen *et al.*, 1999).

TEMPS (min)	CONCENTRATION (ppm)
1	486
10	85
20	50
30	37
60	22

5.3.2 Seuils des effets cancérogènes

L'acrylonitrile est un cancérogène classé dans la classe 2B (peut être cancérogène pour l'homme) du IARC (IARC, 1999) et B1 (cancérogène probable chez l'homme) pour l'US EPA (US EPA (IRIS), 1991), catégorie 2 (substances devant être assimilées à des substances cancérogènes pour l'homme) pour l'Union Européenne. L'acrylonitrile n'est pas classé mutagène par l'Union Européenne même si l'IARC rapporte la présence d'effets mutagènes observés dans différentes études.

Les données expérimentales concernant la mise en évidence d'un effet cancérogène correspondent à des expositions chroniques à de faibles concentrations d'acrylonitrile. Après inhalation, des néoplasmes du système nerveux central, des glandes mammaires, des glandes de Zymbales et du pré-estomac sont observées (Maltoni *et al.*, 1977, 1988).

Le groupe s'est interrogé sur la pertinence d'une extrapolation des valeurs toxicologiques de référence (VTR) établies pour des expositions vie entière à des expositions courtes.

Dans le cadre de l'évaluation des risques sanitaires pour une exposition répétée sur une longue durée à une substance cancérogène, la notion d'excès de risque unitaire est retenue (ERU). L'ERU est la probabilité supplémentaire, par rapport à un sujet non exposé, qu'un individu a de développer l'effet s'il est exposé à une unité de dose ou de concentration du toxique pendant une vie entière. L'ERU est la pente de la droite qui associe la probabilité d'effets à la dose toxique pour des valeurs faibles de la dose. Il s'agit d'une hypothèse permettant de calculer la probabilité au-delà du domaine des doses réellement expérimentées. Les ERU sont estimées à partir d'études épidémiologiques ou expérimentales chez l'animal.

Pour l'acrylonitrile, l'OMS (2000) propose un ERU de $2 \cdot 10^{-5} (\mu\text{g}/\text{m}^3)^{-1}$.

La concentration d'exposition vie entière correspondant à un excès de risque individuel ERI de 10^{-5} , communément considéré comme limite de risque acceptable est de $0,5 \mu\text{g}/\text{m}^3$ (ERI = ERUx(concentration)).

Si l'on fait l'hypothèse que le produit de la concentration d'exposition par la durée d'exposition est une constante, on peut extrapoler à partir de la concentration ($0,5 \mu\text{g}/\text{m}^3$) pour une exposition vie entière (613 200 heures), pour un même niveau de risque acceptable de 10^{-5} , une concentration correspondant à une exposition d'une ou huit heures.

Les concentrations ainsi obtenues sont répertoriées dans le tableau suivant :

	Durée d'exposition 1 heure		Durée d'exposition 8 heures	
	mg/m ³	ppm	mg/m ³	ppm
0,5 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ ERI de 10^{-5}	306	140	38	17,5

Pour l'acrylonitrile, l'US EPA (IRIS) (1991) propose un ERU de $6,8 \cdot 10^{-5} (\mu\text{g}/\text{m}^3)^{-1}$.

La concentration d'exposition vie entière correspondant à un excès de risque individuel ERI de 10^{-5} , communément considéré comme limite de risque acceptable est de $0,15 \mu\text{g}/\text{m}^3$ (ERI = ERUx(concentration)).

Si l'on fait l'hypothèse que le produit de la concentration d'exposition par la durée d'exposition est une constante, on peut extrapoler, pour un même niveau de risque acceptable de 10^{-5} , une concentration correspondant à une exposition d'une ou huit heures à partir de la concentration ($0,15 \mu\text{g}/\text{m}^3$) pour une exposition vie entière (613 200 heures).

Les concentrations ainsi obtenues sont répertoriées dans le tableau suivant :

	Durée d'exposition 1 heure		Durée d'exposition 8 heures	
	mg/m ³	ppm	mg/m ³	ppm
0,15 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ ERI de 10^{-5}	92	42	11,5	5,3

Les valeurs ne sont données qu'à titre indicatif car les connaissances sur les mécanismes de déclenchement du cancer sont insuffisantes pour valider cette extrapolation sur plusieurs ordres de grandeur de concentration d'exposition. Les données existantes conduisent plutôt à rejeter cette approche.

En effet, les propriétés génotoxiques de l'acrylonitrile sont liées à l'un de ses métabolites (oxyde de 2-cyanoéthylène) et non à l'acrylonitrile lui-même. L'action génotoxique de ce métabolite se traduit par la formation d'adduits d'ADN. Ce type de lésions géniques est caractérisé par une probabilité faible de développement de tumeurs.

5.3.3 Conclusion

Compte tenu des données présentées dans les deux paragraphes ci dessus (5.3.1 et 5.3.2.), il apparaît que le seuil proposé pour 1 heure d'exposition pour les effets cancérigènes est plus élevé que ceux proposés pour les effets non cancérigènes (140 ou 42 ppm versus 22 ppm). Les valeurs des seuils pour les effets non cancérigènes seront donc celles retenues car elles prennent en compte à la fois les effets non cancérigènes et les effets cancérigènes.

6. CONCLUSION

Les seuils de toxicité aiguë en cas d'émission accidentelle de l'acrylonitrile ont été déterminés par le groupe de consensus.

Les valeurs obtenues pour des durées d'exposition de 1, 10, 20, 30 et 60 minutes sont répertoriées dans les tableaux ci-après.

◆ Seuils d'effets létaux

TEMPS (min)	CL _{1%} (ppm)
1	3 070
10	542
20	320
30	236
60	139

◆ Seuils d'effets irréversibles

TEMPS (min)	CONCENTRATION (ppm)
1	486
10	85
20	50
30	37
60	22

7. REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

Appel K.E., Peter H. and Bolt H.M. (1981) - Effects of potential antidotes on the acute toxicity of acrylonitrile. *Int Arch Occup Environ Health*, **49**, 157-163.

Baxter R.A. (1979) - Evaluation and control of industrial exposure to acrylonitrile. *Ann Occup Hyg*, **22**, 4, 429-435.

Brieger H., Rieders F. and Hodes W.A. (1952) - Acrylonitrile: spectrophotometric determination, acute toxicity, and mechanism of action. *Arch Ind Hyg Occup Med*, **6**, 128-140.

BUA (1993) - Acrylonitrile. GDCh-Advisory Committee on existing Chemicals of environmental Relevance (BUA). August 1993. BUA Report 142.

Buchter A. and Peter H. (1984) - Clinical toxicology of acrylonitrile. *G Ital Med Lav*, **6**, 3-4, 83-86.

Carpenter C.P., Smyth H.F. and Pozzani U.C. (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.

Carpenter C.P., Sweeney T.R. and Miller J.W. (1949) - Toxicology of acrylonitrile (vinyl cyanide). II Study of effects of daily inhalation. *J Ind Hyg Toxicol*, **31**, 255-258.

Chen Y., Chen C., Jin S. and Zhou L. (1999) - The diagnosis and treatment of acute acrylonitrile poisoning: a clinical study of 144 cases. *J Occup Health*, **41**, 172-176.

Dudley H.C., Sweeney T.R. and Miller J.W. (1942a) - Toxicology of acrylonitrile (vinyl cyanide). I. A Study of the acute toxicity. *J Ind Hyg Toxicol*, **24**, 27-36.

Dudley H.C., Sweeney T.R. and Miller J.W. (1942b) - Toxicology of acrylonitrile (vinyl cyanide). II Study of effects of daily inhalation. *J Ind Hyg Toxicol*, **24**, 255-258.

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

IARC (1979) - Acrylonitrile, acrylic and modacrylic fibres, and acrylonitrile-butadiene-styrene and styrene-acrylonitrile copolymers. IARC Monographs on the evaluation of the carcinogenic risk of chemicals to humans - Some monomers, plastics and synthetic elastomers, and acrolein. Lyon, vol 19, pp. 73-86

IARC (1987) - Acrylonitrile (group 2A). IARC Monographs on the evaluation of the carcinogenic risk of chemicals to humans. Summary & Evaluation. Lyon, International Agency for Research on Cancer, vol supplement 7, p 3.

INRS (1999) - Fiche toxicologique n°105 - Acrylonitrile. Institut National de Recherche et de Sécurité. http://www.inrs.fr/index_fla.html.

Jaeger R.J. and Cote I.L. (1982) - Effect of hypoxia on the acute toxicity of acrylonitrile. *Res Commun Chem Pathol Pharmacol*, **36**, 2, 345-348.

Jakubowski M., Linhart I., Pielas G. and Kopecky J. (1987) - 2-Cyanoethylmercapturic acid (CEMA) in the urine as a possible indicator of exposure to acrylonitrile. *Br J Ind Med*, **44**, 12, 834-840.

Kedderis G.L. and Batra R. (1993) - Species differences in the hydrolysis of 2-cyanoethylene oxide, the episode metabolite of acrylonitrile. *Carcinogenesis*, **14**, 4, 685-689.

Kedderis G.L., Batra R. and Koop D.R. (1993a) - Epoxidation of acrylonitrile by rat and human cytochromes P450. *Chem Res Toxicol*, **6**, 6, 866-871.

Kedderis G.L., Sumner S.C., Held S.D., Batra R., Turner M.J., Roberts A.E. and Fennell T.R. (1993b) - Dose-dependent urinary excretion of acrylonitrile metabolites by rats and mice. *Toxicol Appl Pharmacol*, **120**, 2, 288-297.

Knobloch K., Szendzikowski S., Czajkowska T. and Krysiak B. (1971) - Badania doświadczalne nad ostrym i podostrym działaniem toksycznym akrylonitrylu. *Medycyna pracy*, **XXII**, 3, 257-269.

Lauwerys R.R. (1999) - Acrylonitrile. Toxicologie industrielle et intoxications professionnelles. Paris, Masson, pp. 595-603.

Maltoni C., Ciliberti A., Cotti G. and Perino G. (1988) - Long-term carcinogenicity bioassays on acrylonitrile administered by inhalation and by ingestion to Sprague-Dawley rats. *Ann NY Acad Sci*, **534**, 179-202.

Maltoni C., Ciliberti A. and Di Maio V. (1977) - Carcinogenicity bioassays on rats of acrylonitrile administered by inhalation and by ingestion. *Med Lav*, **68**, 6, 401-411.

McOmie W.A. (1949) - Comparative toxicity of methacrylonitrile and acrylonitrile. *J Ind Hyg Toxicol*, **31**, 113-116.

OMS (2000) - Air Quality Guidelines for Europe. World Health Organization. Copenhagen. 2nd Ed.

OMS IPCS (1983) - Environmental Health Criteria 28: Acrylonitrile. World Health Organisation, International Programme on Chemical Safety (IPCS). Geneva. <http://www.inchem.org/fullist.htm>.

Orusev T., Jovanović S. and Bauer S. (1972) - [Case report of acute occupational poisoning by acrylonitrile]. *Arhiv Za Higijenu Rada I Toksikologiju*, **23**, 2, 139-141.

Rouisse L., Chakrabarti S. and Tuchweber B. (1986) - Acute nephrotoxic potential of acrylonitrile in Fischer-344 rats. *Res Commun Chem Pathol Pharmacol*, **53**, 3, 347-360.

Sartorelli E. (1966) - Acute acrylonitrile intoxication. *Med Lav*, **57**, 3, 184-187.

Smyth H.F. and Carpenter C.P. (1948) - Further experience with the range finding test in the industrial toxicology laboratory. *J Ind Hyg Toxicol*, **30**, 63-68.

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

Thier R., Lewalter J. and Bolt H.M. (2000) - Species differences in acrylonitrile metabolism and toxicity between experimental animals and humans based on observations in human accidental poisonings. *Arch Toxicol*, **74**, 4-5, 184-189.

US EPA (1983) - Health Assessment document for acrylonitrile. U. S. Environmental Protection Agency. October 1983. Final report - EPA-600/8-82-007F. <http://www.epa.gov/epahome/search.html>.

US EPA (IRIS) (1991) - Acrylonitrile - Quantitative Estimate of Carcinogenic Risk from Inhalation Exposure. U.S. Environmental Protection Agency - Integrated Risk Information System - Carcinogenicity Assessment for lifetime exposure. <http://www.epa.gov/ngispgm3/iris/subst/>.

Van Luij E. (1963) - Intoxication mortelle par l'acrylonitrile. INRS. n°5548.

Wilson R.H. (1944) - Health hazards encountered in the manufacture of synthetic rubber. *JAMA*, **124**, 701-703.

Wilson R.H., Hough G.V. and McCormick W.E. (1948) - Medical problems encountered in the manufacture of American-made rubber. *Ind Med*, **17**, 199-207.

Wilson R.H. and McCormick W.E. (1949) - Acrylonitrile-Lts physiology and toxicology. *Ind Med*, 243-245.

Woutersen R.A. (1998) - Toxicologic profile of acrylonitrile. *Scand J Work Environ Health*, **24 Suppl 2**, 5-9.

Zeller H., Hofmann H.T., Thiess A.M. and Hey W. (1969) - [Toxicity of nitriles (results of animal experiments and 15 years of experience in industrial medicine)]. *Zentralbl Arbeitsmed*, **19**, 8, 225-238.

8. ANNEXES

Tableau 1 : principales données expérimentales sur la mortalité induite par l'acrylonitrile.

Etudes	Espèces	Durée d'exposition (min)	Concentration (ppm)	Nombre de décès	Nombre d'animaux par lot	Validité
SMYTH et CARPENER (1948)	Rat (Wistar)	240	500	0	6	2
			1 000	6	6	
BRIEGER <i>et al.</i> , (1952)	Rat (Wistar)	420	100	4	20	1
			75	0	20	
			50	0	20	
			25	0	20	
APPEL <i>et al.</i> , (1981)	Rat (Wistar)	180	650	1	3	1
		120	950	1	3	
			1 100	3	3	
		30	1 600	0	3	
		10	2 400	0	3	
		30	3 000	6	6	
DUDLEY et NEAL (1942a)	Rat (Osborne-Mendel)	240	635	16	16	1
			315	5	16	
			130	0	16	
			100	0	16	
DUDLEY et NEAL (1942a)	Rat (Osborne-Mendel)	30	2 445	0	16	1
			1 490	0	16	
			1 270	0	16	
			665	0	16	
		60	2 445	13	16	
			1 490	4	16	
			1270	0	16	
			665	0	16	
		120	1 260	16	16	
			595	1	16	
			305	0	16	
		480	320	15	16	
			270	7	16	
			210	1	16	
135	0		16			
90	0		16			

Tableau 1 (suite) : principales données expérimentales sur la mortalité induite par l'acrylonitrile

Études	Espèces	Durée d'exposition (min)	Concentration (ppm)	Nombre de décès	Nombre d'animaux par lot	Validité
Mc OMIE (1949)	Souris	30	2 670	5	6	2
			690	5	6	
			276	0	6	
		60	783	6	6	
			415	1	6	
		120	415	3	6	
DUDLEY et NEAL (1942b)	Cobaye	240	1 160	8	8	1
			575	5	8	
			265	0	8	
			100	0	16	
DUDLEY et NEAL (1942b)	Lapin	240	580	2	2	1
			260	2	2	
			135	0	2	
			100	0	3	
BRIEGER <i>et al.</i> (1952)	Chien	420	100	6	6	1
			75	3	4	
			50	0	4	
DUDLEY et NEAL (1942b)	Chien	240	165	3	3	1
			110	2	3	
			100	0	3	
			65	1	2	
			30	0	3	
DUDLEY et NEAL (1942a)	Chat	240	600	2	2	1
			275	0	2	
			100	0	4	
BRIEGER <i>et al.</i> , (1952)	Singe rhésus	420	75	1	3	1

Tableaux 2 et 3 : Seuils des effets létaux déterminés pour l'acrylonitrile.

Tableau 2 : Résultats chez les **Rats** (Dudley et Neal, 1942a, Smyth et Carpenter, 1948, Brieger *et al.*, 1952, Appel *et al.*, 1981)

Temps	CL1% [IC95]	CL50% [IC95]
1	44110 [27600 – 61100]	100000 [69600 – 153000]
10	4260 [32750 – 5430]	10500 [8450 – 13300]
20	2150 [1700 – 2640]	5340 [4490 – 6420]
30	1440 [1160 – 1730]	3580 [3080 – 4200]
60	731 [606 – 849]	1800 [1620 – 2040]

Unités: temps en minutes, CL en ppm

Equation probit : $P = \Phi (2,52 \times \ln(\text{concentration}) + 2,5 \times \ln(\text{temps}) - 29,2)$

Tableau 3 : Résultats chez les **Souris** (Mc Omie, 1949)

Temps	CL1% [IC95]	CL50% [IC95]
1	647 [63,4 – 5950]	3190 [602 – 4460]
10	241 [33,6 – 696]	1130 [516 – 3390]
20	179 [25,6 – 396]	835 [466 – 1650]
30	148 [20,8 – 307]	695 [437 – 1110]
60	109 [13,4 – 213]	506 [330 – 713]

Unités: temps en minutes, CL en ppm

Equation probit : $P = \Phi (1,44 \times \ln(\text{concentration}) + 0,527 \times \ln(\text{temps}) - 11,2)$

Tableau 4 : Résultats chez les **Rats (Osborne-Mendel)** (Dudley et Neal, 1942a)

Temps	CL1% [IC95]	CL50% [IC95]
1	53 000 [37 900 – 74 800]	94 000 [6 920 – 135 000]
10	5 740 [4 640 – 7 010]	10 100 [8 530 – 12 500]
20	2 930 [2 450 – 3 450]	5 220 [4 540 – 6 160]
30	1 980 [1 670 – 2 290]	3 520 [3 130 – 4 060]
60	1 010 [873 – 1 140]	1 800 [1 660 – 1 990]

Unités: temps en minutes, CL en ppm

Equation probit : $P = \Phi (4,03 \times \ln(\text{concentration}) + 3,89 \times \ln(\text{temps}) - 46,1)$

Tableau 5 : Résultats chez les **Rats (Wistar)** (Smyth et Carpenter, 1948, Brieger *et al.*, 1952, Appel *et al.*, 1981)

Temps	CL1% [IC95]	CL50% [IC95]
1	9 460 [1 230 – 39 200]	48 100 [11 100 – 184 000]
10	1 310 [343 – 3 290]	6 790 [3 100 – 15 100]
20	732 [229 – 1 570]	3 760 [2 100 – 7 130]
30	519 [180 – 1 040]	2 650 [1 640 – 4 690]
60	287 [115 – 506]	1 460 [1 050 – 2 390]

Unités: temps en minutes, CL en ppm

Equation probit : $P = \Phi (1,39 \times \ln(\text{concentration}) + 1,13 \times \ln(\text{temps}) - 14,7)$

Tableau 6 : Résultats chez les **Rats (Wistar)** (Brieger *et al.*, 1952, Appel *et al.*, 1981)

Temps	CL1% [IC95]	CL50% [IC95]
1	17 800 [2 310 – 5 6000]	62 600 [16 200 – 154 000]
10	2 010 [489 – 4 240]	7 030 [3 530 – 11 900]
20	1 040 [305 – 1 970]	3 640 [2 180 – 5 540]
30	709 [239 – 1 260]	2 470 [1 630 – 3 590]
60	363 [146 – 588]	1 280 [965 – 1 800]

Unités: temps en minutes, CL en ppm

Equation probit : $P = \Phi (1,73 \times \ln(\text{concentration}) + 1,62 \times \ln(\text{temps}) - 19,1)$

Tableau 7 : Résultats chez les **Rats (Wistar)** (Brieger *et al.*, 1952)

Temps	CL1% [IC95]	CL50% [IC95]
1	1 160 [98,4 – 1,20 10 ⁺¹¹]	1 580 [118 – 2,84 10 ⁺¹¹]
10	427 [94 – 3,55 10 ⁺⁷]	575 [113 – 7,73 10 ⁺⁷]
20	317 [92,8 – 3,03 10 ⁺⁶]	425 [112 – 6,80 10 ⁺⁶]
30	266 [92,2 – 7,37 10 ⁺⁵]	355 [111 – 1,56 10 ⁺⁶]
60	197 [89,9 – 6,30 10 ⁺⁴]	263 [109 – 1,38 10 ⁺⁵]

Unités: temps en minutes, CL en ppm

Equation probit : $P = \Phi (17,8 \times \ln(\text{concentration}) + 2,47 \times \ln(\text{temps}) - 98)$

Tableau 8 : Résultats chez les Rats (Wistar) (Appel *et al.*, 1981)

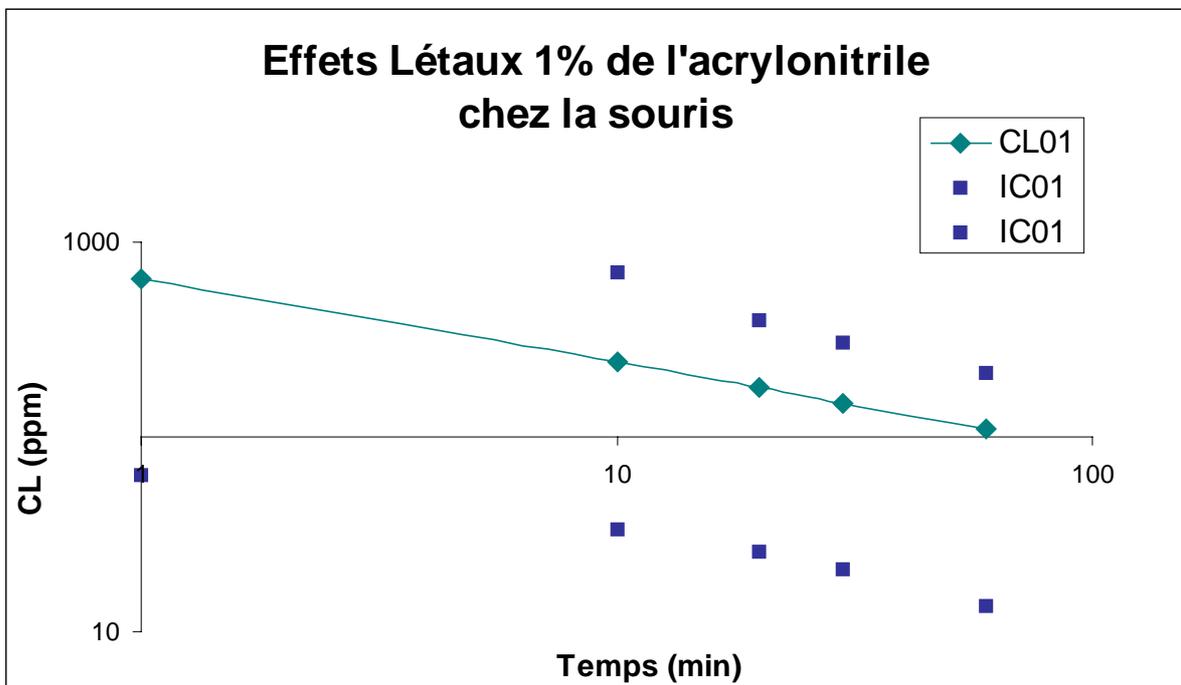
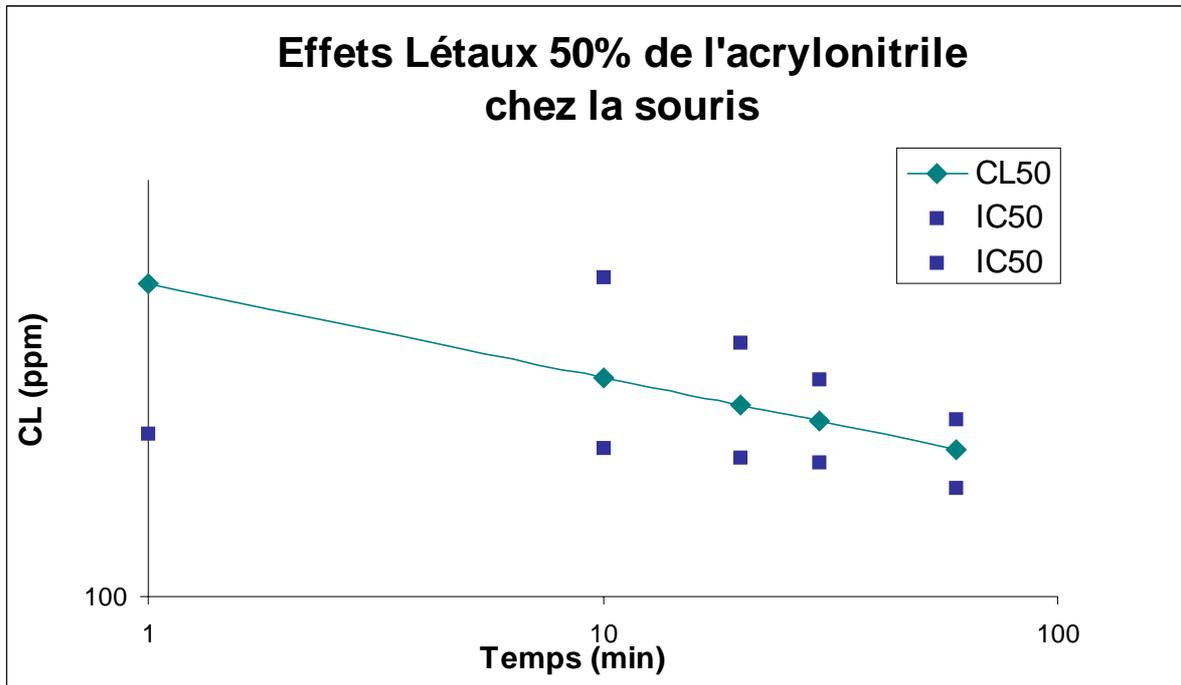
Temps	CL1% [IC95]	CL50% [IC95]
1	30 700 [16 000 – 38 700]	34 600 [21 900 – 44 100]
10	5 420 [3 490 – 6 100]	6 080 [4 840 – 6 850]
20	3 200 [2 220 – 3 510]	3 600 [3 070 – 3 920]
30	2 360 [1 680 – 2 550]	2 650 [2 350 – 2 830]
60	1 390 [1 040 – 1 490]	1 570 [1 460 – 1 650]

Unités : temps en minutes, CL en ppm

Equation probit : $P = \Phi (15,1 \times \ln(\text{concentration}) + 11,4 \times \ln(\text{temps}) - 158)$

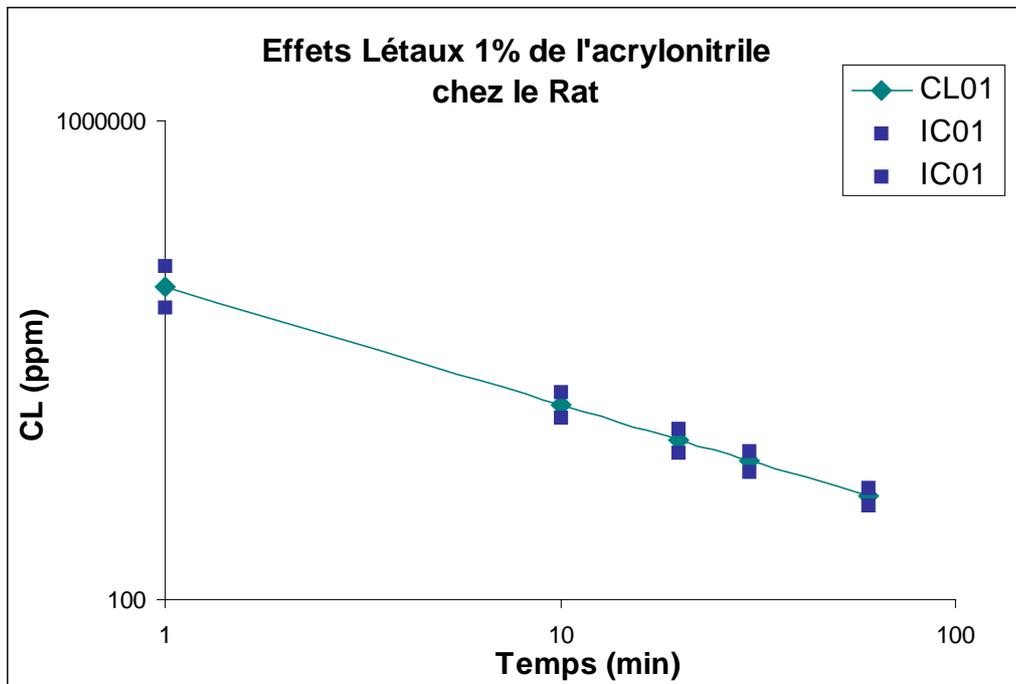
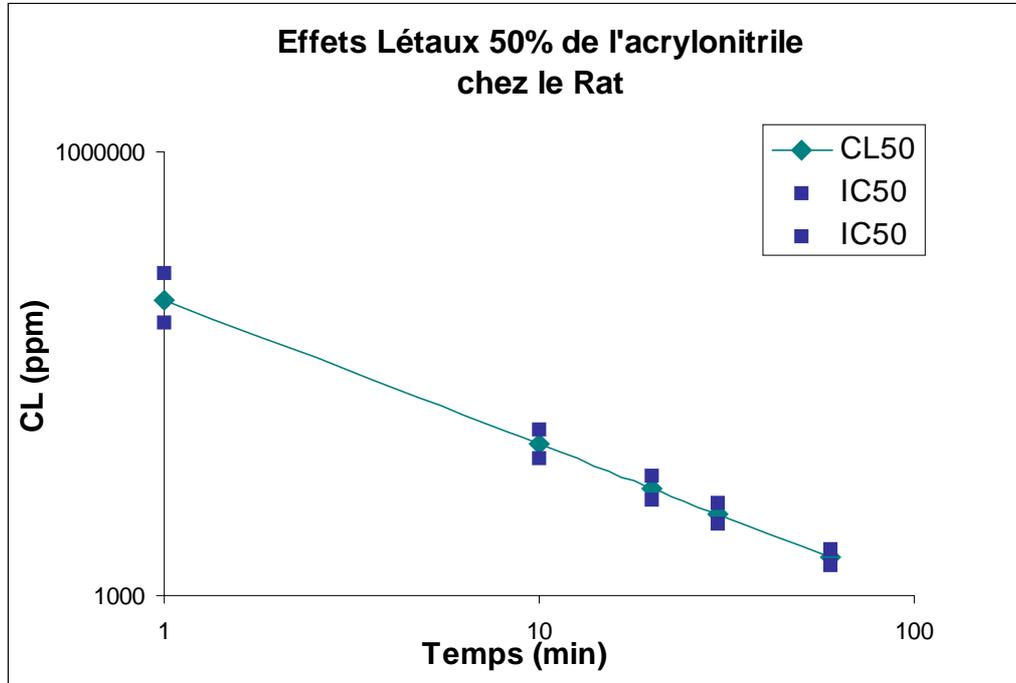
Graphes : Seuils des effets létaux déterminés pour l'acrylonitrile

- Effets Létaux chez la SOURIS



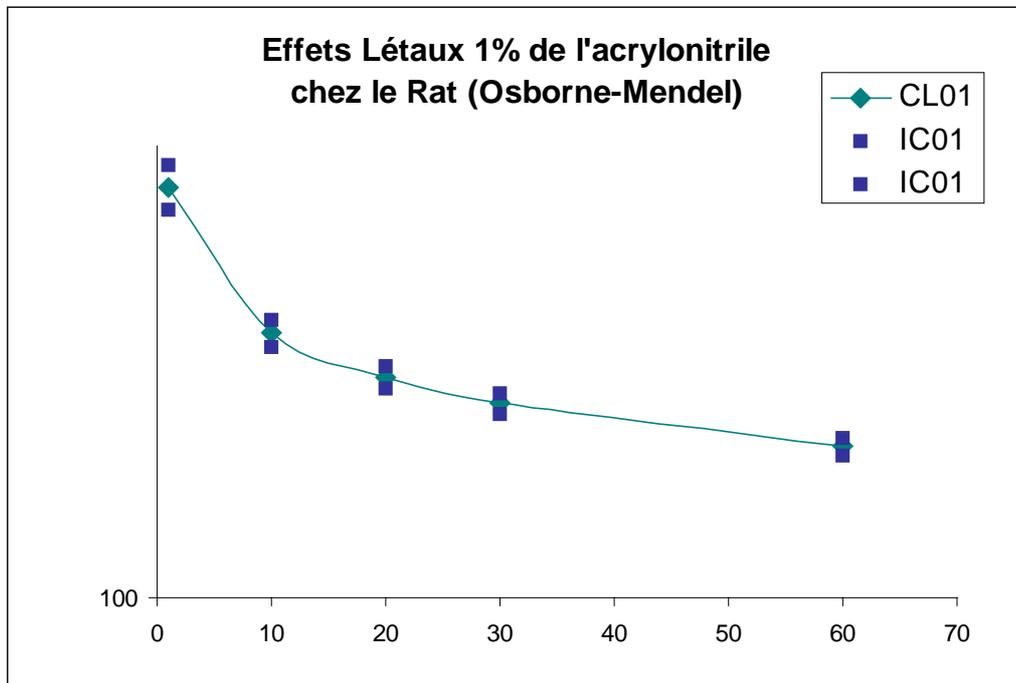
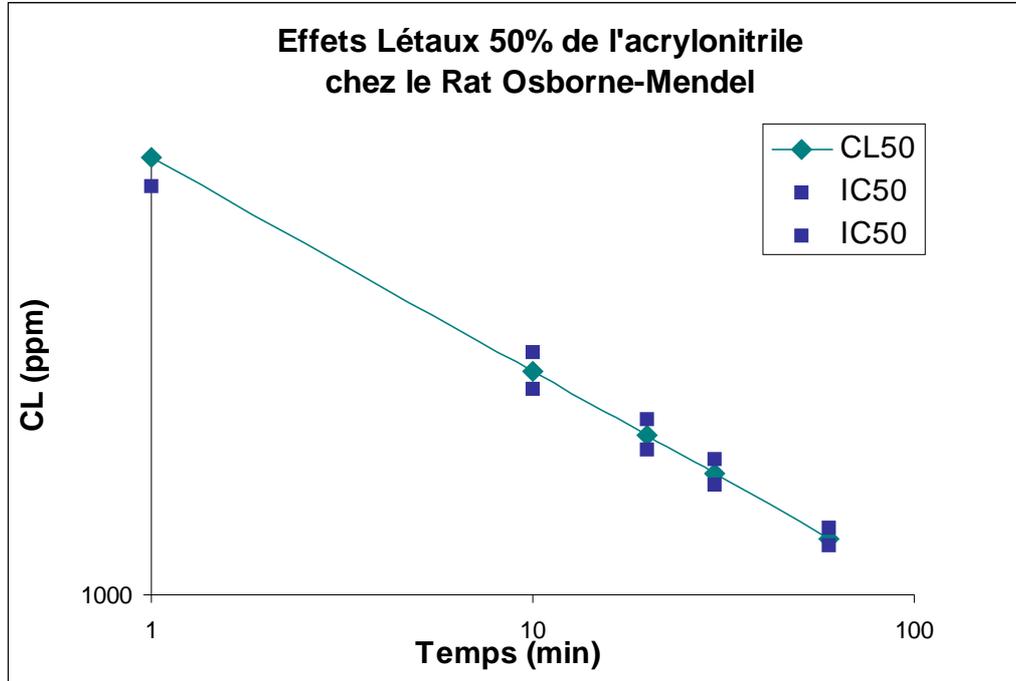
Graphes : Seuils des effets létaux déterminés pour l'acrylonitrile

- Effets Létaux chez le RAT (Dudley et Neal, 1942a, Smyth et Carpenter, 1948, Brieger *et al.*, 1952, Appel *et al.*, 1981)



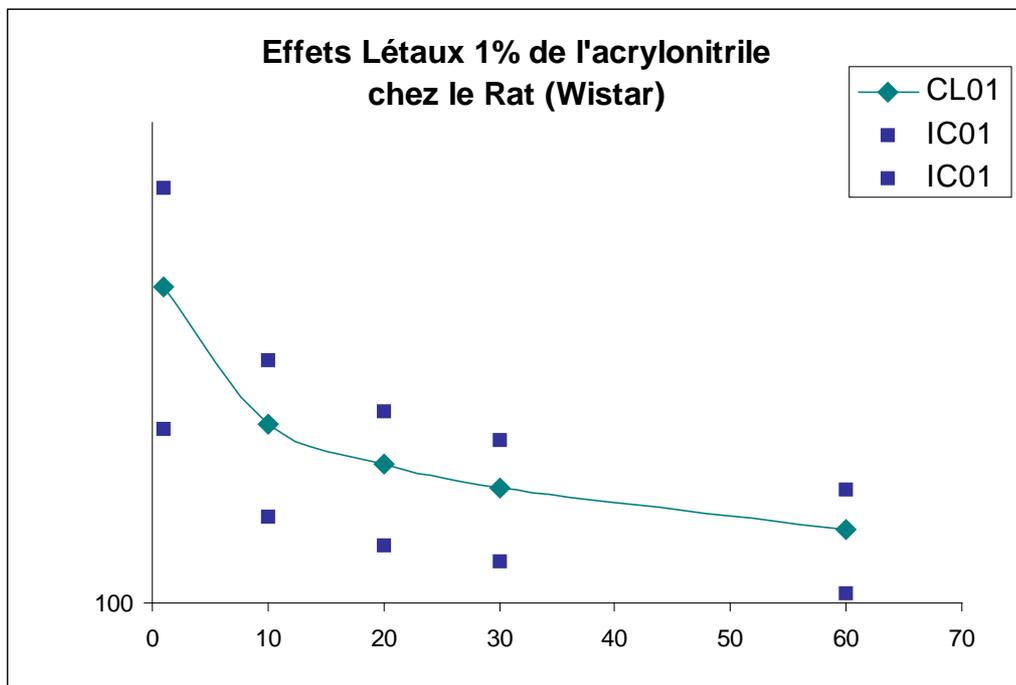
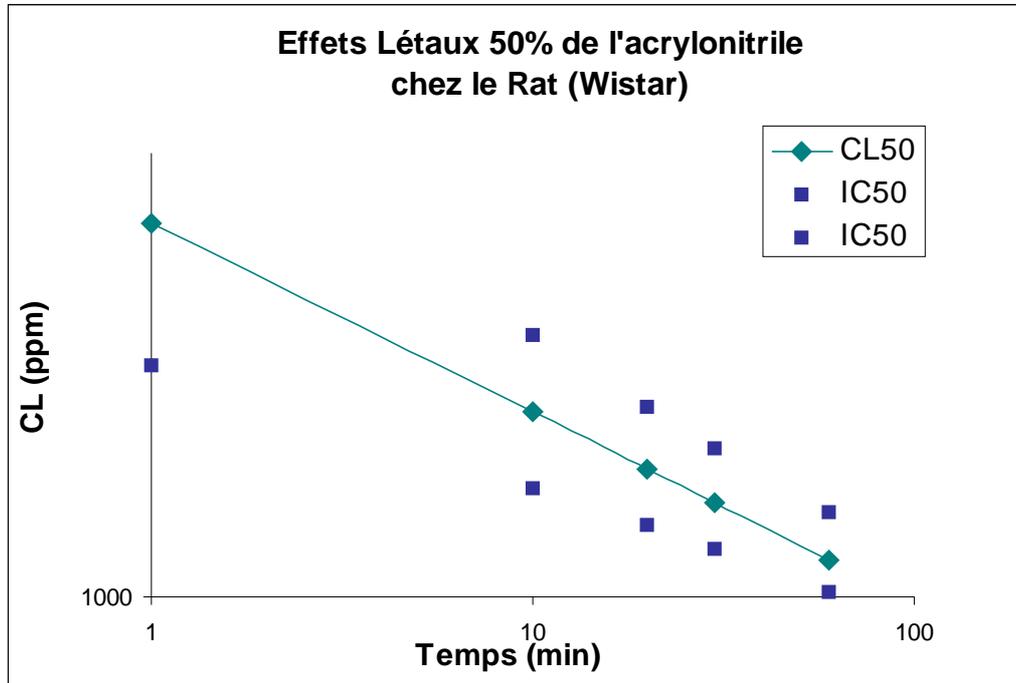
Graphes : Seuils des effets létaux déterminés pour l'acrylonitrile

- Effets Létaux chez le RAT(Osborne-Mendel) (Dudley et Neal, 1942a)



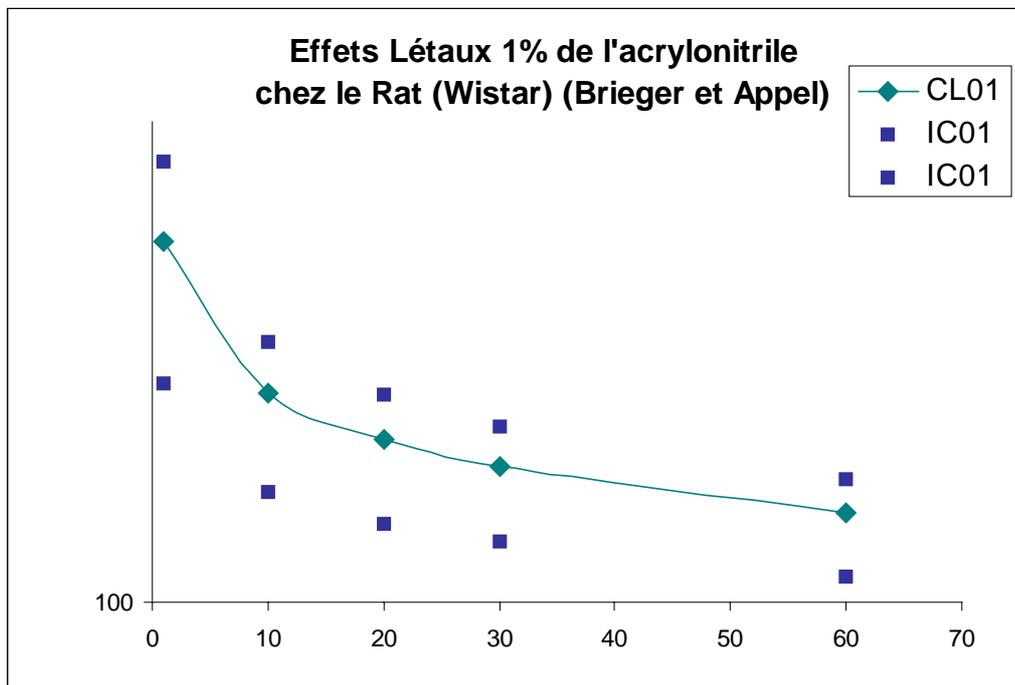
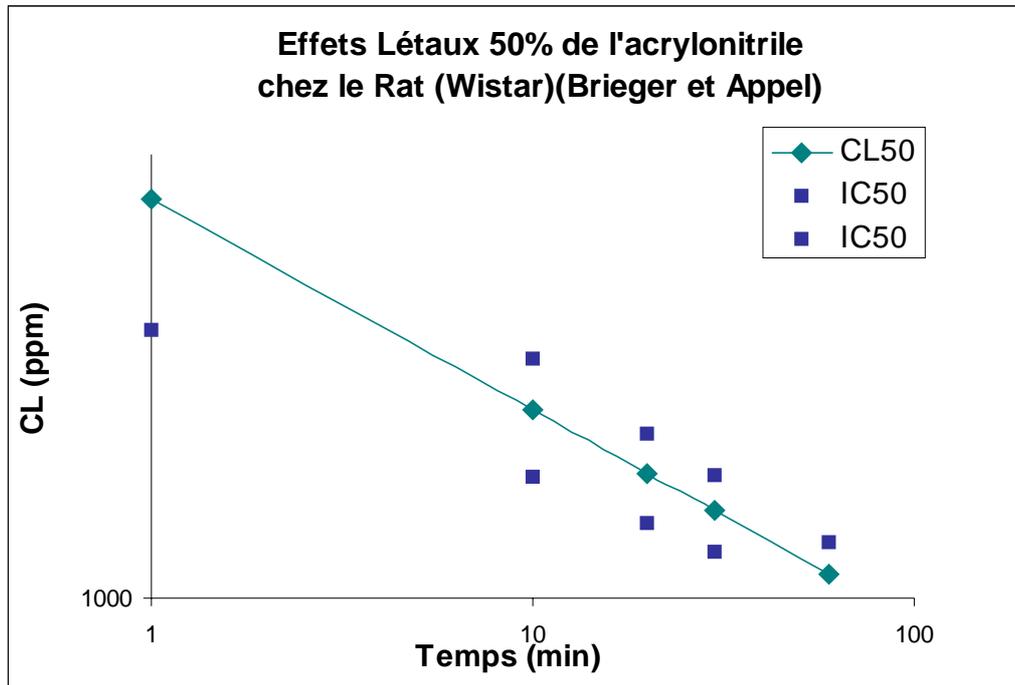
Graphes : Seuils des effets létaux déterminés pour l'acrylonitrile

- Effets Létaux chez le RAT(Wistar) (Smyth et Carpenter, 1948, Brieger *et al.*, 1952, Appel *et al.*, 1981)



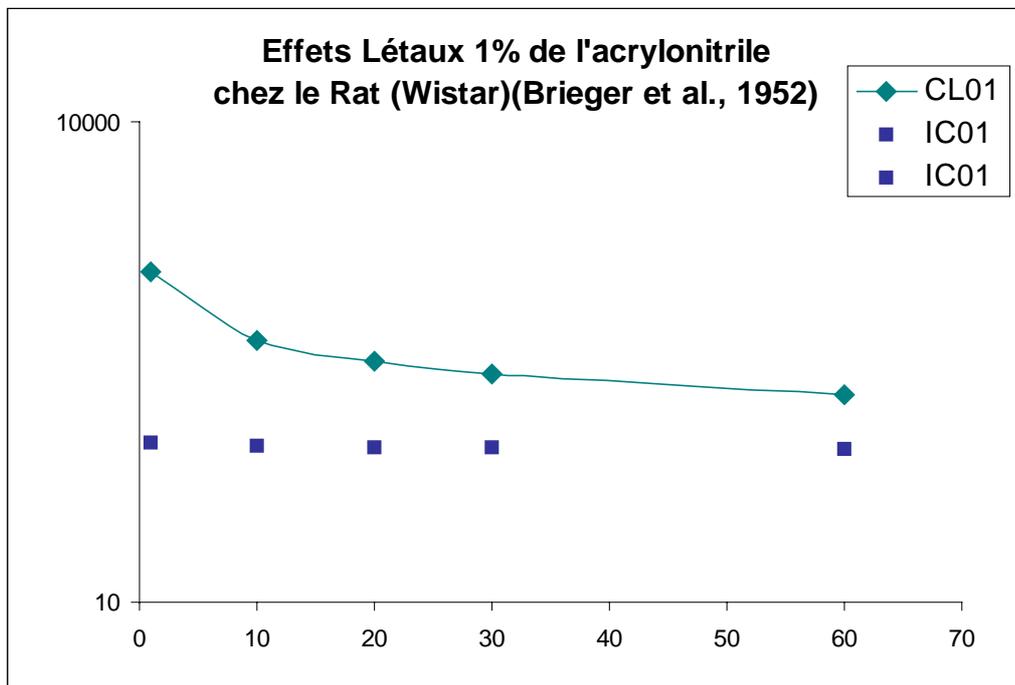
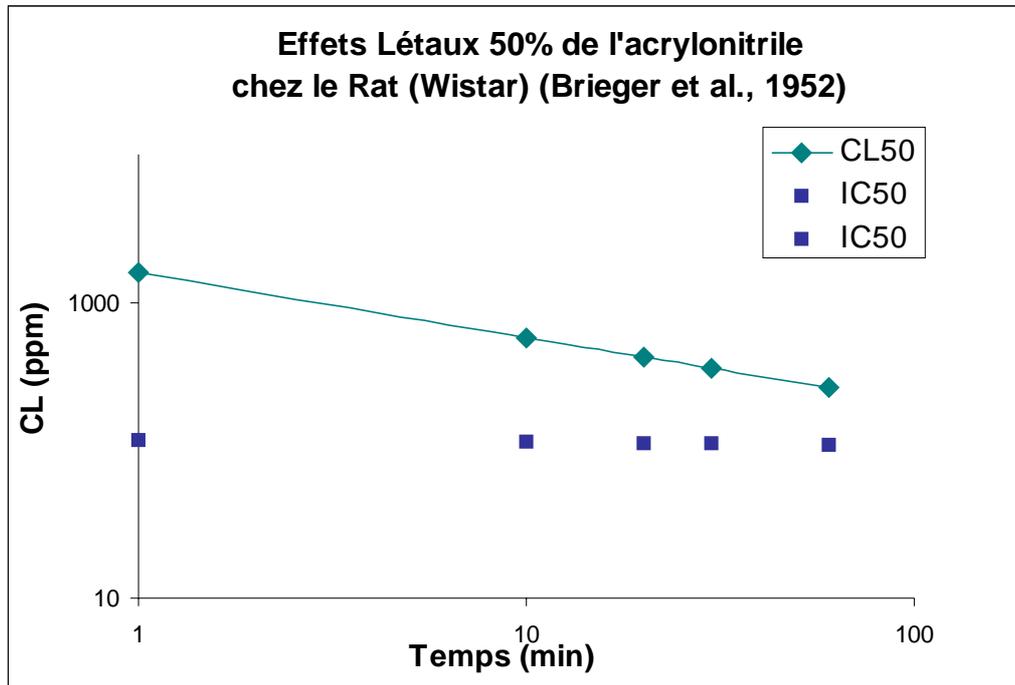
Graphes : Seuils des effets létaux déterminés pour l'acrylonitrile

- Effets Létaux chez le RAT(Wistar) (Brieger *et al.*, 1952, Appel *et al.*, 1981)



Graphes : Seuils des effets létaux déterminés pour l'acrylonitrile

- Effets Létaux chez le RAT(Wistar) (Brieger *et al.*, 1952)



Graphes : Seuils des effets létaux déterminés pour l'acrylonitrile

- Effets Létaux chez le RAT(Wistar) (Appel *et al.*, 1981)

