

RAPPORT D'ÉTUDE  
DRC-15-148872-06075A

22/06/2015

**Seuil de toxicité aiguë**  
**Acétonitrile**



# **Seuil de toxicité aiguë**

## **Acétonitrile**

Direction des Risques Chroniques (DRC)  
Pôle Dangers et Impact sur le Vivant (VIVA)  
Unité « Expertise en Toxicologie/Écotoxicologie  
des Substances Chimiques (ETES)

Client : MEDDE

Liste des personnes ayant participé à l'étude :

Jean-Martin VINCENT, Sandrine ANDRES

## PRÉAMBULE

Le présent rapport a été établi sur la base des informations fournies à l'INERIS, des données (scientifiques ou techniques) disponibles et objectives et de la réglementation en vigueur.

La responsabilité de l'INERIS ne pourra être engagée si les informations qui lui ont été communiquées sont incomplètes ou erronées.

Les avis, recommandations, préconisations ou équivalents qui seraient portés par l'INERIS dans le cadre des prestations qui lui sont confiées, peuvent aider à la prise de décision. Etant donné la mission qui incombe à l'INERIS de par son décret de création, l'INERIS n'intervient pas dans la prise de décision proprement dite. La responsabilité de l'INERIS ne peut donc se substituer à celle du décideur.

Le destinataire utilisera les résultats inclus dans le présent rapport intégralement ou sinon de manière objective. Son utilisation sous forme d'extraits ou de notes de synthèse sera faite sous la seule et entière responsabilité du destinataire. Il en est de même pour toute modification qui y serait apportée.

L'INERIS dégage toute responsabilité pour chaque utilisation du rapport en dehors de la destination de la prestation.

	Rédaction	Vérification	Approbation
NOM	VINCENT Jean-Martin	ANDRES Sandrine	THYBAUD Eric
Qualité	Ingénieur de l'unité Expertise en Toxicologie/Ecotoxicologie des substances chimiques	Responsable de l'unité Expertise en Toxicologie/Ecotoxicologie des substances chimiques	Responsable du pôle Dangers et impact sur le vivant
Visa			

## TABLE DES MATIÈRES

<b>1. RESUME.....</b>	<b>5</b>
<b>2. INTRODUCTION .....</b>	<b>8</b>
<b>3. VALEURS OFFICIELLES EXISTANTES .....</b>	<b>10</b>
<b>4. DONNEES DE TOXICITE CHEZ L'HOMME .....</b>	<b>11</b>
4.1 Données épidémiocliniques .....	11
4.2 Données expérimentales chez les Volontaires Sains.....	12
<b>5. DONNEES DE TOXICITE CHEZ L'ANIMAL .....</b>	<b>14</b>
5.1 Etude des effets létaux.....	14
5.1.1 Chez les Rongeurs : Rat, Souris et Cobayes .....	14
5.1.2 Chez le Lapin.....	17
5.1.3 Chez le Chien .....	18
5.1.4 Chez les Primates non humains .....	18
5.2 Etude des effets non létaux.....	18
5.2.1 Chez les Rongeurs : Rat, Souris et Cobayes .....	18
5.2.2 Chez le Lapin.....	19
5.2.3 Chez le Chien .....	19
5.2.4 Chez les Primates non humains .....	19
<b>6. ANALYSE DES DONNEES DE TOXICITE .....</b>	<b>20</b>
6.1 Analyse des données de mortalité .....	20
6.1.1 Etudes qualitatives.....	20
6.1.2 Analyse quantitative.....	20
6.1.2.1 Monsanto (1986) .....	21
6.1.2.2 Pozzani <i>et al.</i> (1959) .....	21
6.2 Analyse des effets non létaux .....	22
6.2.1 Synthèse des effets non létaux chez l'homme.....	22
6.2.2 Synthèse des effets non létaux chez l'animal .....	22
<b>7. REVUE DES RESULTATS.....</b>	<b>23</b>
7.1 Extrapolation des données expérimentales de l'animal à l'homme .....	23
7.2 Seuils d'effets létaux chez l'homme.....	23
7.3 Seuils des effets irréversibles.....	25

7.4	Seuils des effets réversibles.....	25
7.5	Seuil de perception.....	26
<b>8.</b>	<b>CONCLUSION.....</b>	<b>27</b>
<b>9.</b>	<b>REFERENCES.....</b>	<b>29</b>
<b>10.</b>	<b>LISTE DES ANNEXES .....</b>	<b>30</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 des seuils de toxicité ont été actées le 20 août 2003, au sein du groupe d'experts toxicologues composé de représentants et d'experts toxicologues du Ministère de l'Ecologie, du Développement et de l'Aménagement Durables et du Ministère de la Santé, de la Famille et des Personnes Handicapées, de l'INERIS, de l'INRS, de l'IRSN, de Centres Hospitalo-Universitaires et de l'Industrie et sont reprises dans la méthodologie révisée de décembre 2007. Dans ce contexte, le ministère en charge de l'Environnement (MEDDE) 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 l'acétonitrile.

Ceci est l'objet du présent rapport élaboré par l'INERIS qui, compte tenu des connaissances, propose les seuils suivants :

### ◆ Seuils d'effets létaux significatifs

TEMPS (min)	SELS	
	mg.m <sup>-3</sup>	ppm
1	100817	60 010
10	14930	8 887
20	8402	5 001
30	6003	3 573
60	3377	2 010
120	1900	1 131
240	1070	637
480	601	358

◆ **Seuils des premiers effets létaux**

TEMPS (min)	SPEL	
	mg.m <sup>-3</sup>	ppm
1	68873	40 996
10	10199	6 071
20	5739	3 416
30	4101	2 441
60	2307	1 373
120	1299	773
240	731	435
480	412	245

◆ **Seuils d'effets irréversibles**

TEMPS (min)	SEI	
	mg.m <sup>-3</sup>	ppm
1	25508	15 184
10	3777	2 248
20	2126	1 265
30	1519	904
60	855	509
120	481	286
240	271	161
480	152	91

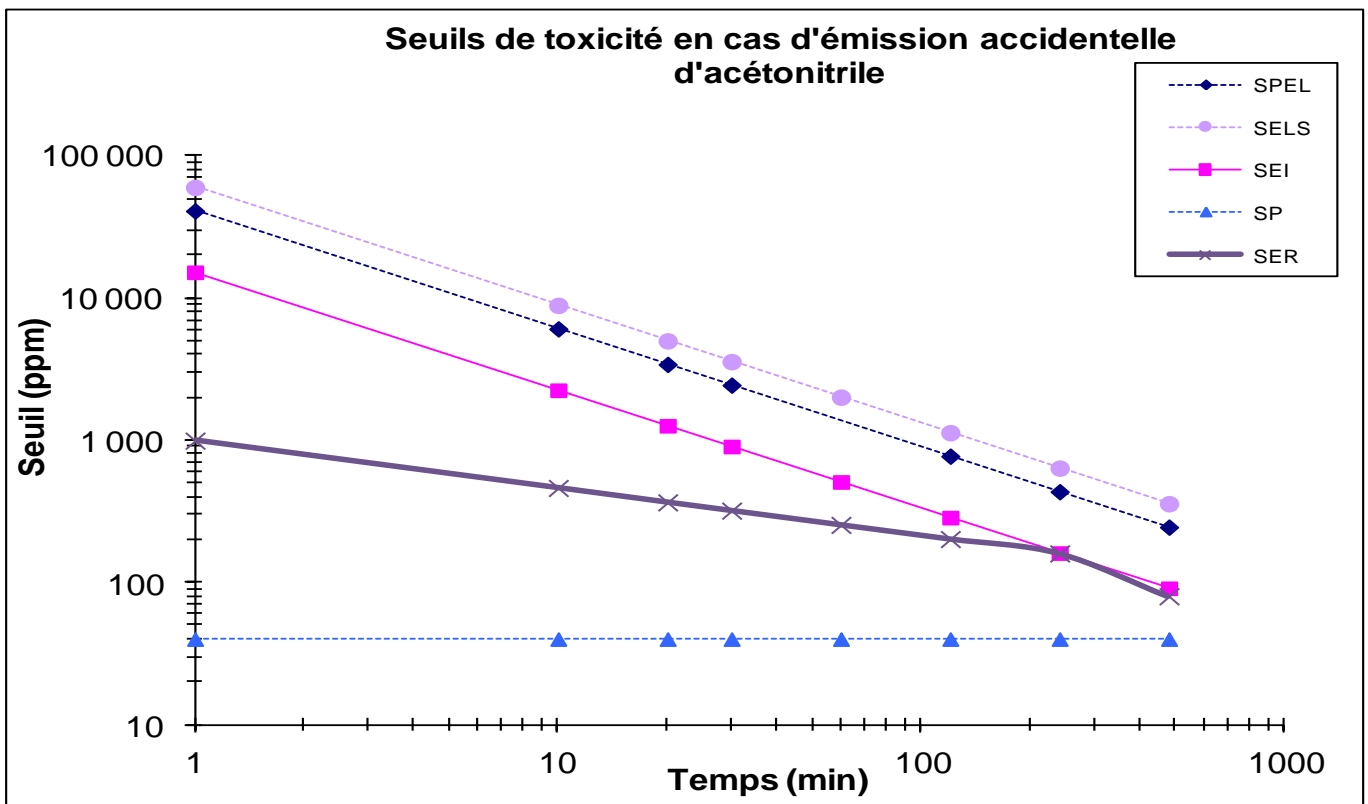


◆ **Seuils d'effets réversibles**

TEMPS (min)	SER	
	mg.m <sup>-3</sup>	ppm
1	1670	994
10	775	462
20	615	366
30	538	320
60	427	254
120	339	202
240	269	160
480	134	80

◆ **Seuil de perception**

Seuil olfactif : 40 ppm (67,2 mg.m<sup>-3</sup>).



Graphique récapitulatif des seuils de toxicité aiguë

## **2. INTRODUCTION**

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

Les définitions des seuils de toxicité ont été actées le 20 août 2003, au sein du groupe d'experts toxicologues composé de représentants et d'experts toxicologues du Ministère de l'Ecologie, du Développement et de l'Aménagement Durables et du Ministère de la Santé, de la Famille et des Personnes Handicapées, de l'INERIS, de l'INRS, de l'IRSN, de Centres Hospitalo-Universitaires et de l'Industrie et sont reprises dans la méthodologie révisée 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 pourraient 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 (MEDDE) a demandé à l'INERIS de lui proposer ces seuils de toxicité aiguë pour l'acétonitrile.

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 de l'acétonitrile sont rassemblées dans le tableau ci-dessous :

Paramètre	Valeur/description	Référence
Nom chimique	Acétonitrile	
Numéro CAS	75-05-8	
Numéro EINECS	200-835-2	
Formule chimique	CH <sub>3</sub> CN	
Etat physique (température ambiante)	Liquide incolore	
Poids moléculaire	41,05	AEGL, 2014
Tension de vapeur	88,8 mmHg (25°C)	
Concentration de vapeur saturante à 25°C	196 g.m <sup>-3</sup> soit 116 700 ppm	Voir formule <sup>1</sup>
Densité vapeur (air=1)	1,42	AEGL, 2014
Solubilité (eau)	Complètement soluble	
Température d'ébullition	81,6°C	
Température de fusion	- 45°C	
Point éclair	5,6°C (coupelle ouverte)	
Conversion	1 ppm = 1,68 mg.m <sup>-3</sup> 1 mg.m <sup>-3</sup> = 0,595	

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

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

avec P (pression de vapeur) = 11 839 Pa

MM (masse molaire) = 41,05 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

L'acétonitrile est un liquide volatil, incolore. Il présente une odeur douceâtre, semblable à l'éther. Il s'agit d'un produit de combustion du bois. Il s'agit également d'un co-produit de la synthèse d'acrylonitrile par ammoxxydation du propylène.

Il est principalement utilisé dans l'industrie pharmaceutique en tant que solvant organique. Il entre dans la composition de solvants utilisés pour les substances chimiques agricoles, et dans la distillation par extraction du butadiène. Enfin, il est également utilisé comme liquide performant dans la phase liquide des chromatographies et dans les systèmes de séparation chirale. Il existe également quelques utilisations dans le domaine de la fabrication de substances chimiques comme intermédiaire et dans certaines applications photographiques.

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

En **France**, les effets d'une émission accidentelle d'acétonitrile n'a pas encore fait l'objet d'un examen.

Aux **Etats-Unis**, le comité **AEGL** (Acute Exposure Guideline Levels) a publié au Federal Register de 2014 les valeurs AEGL de l'acétonitrile (AEGL 2014). Ces valeurs ont le statut de "final" AEGL. Les définitions de ces valeurs AEGL (en français - traduction par le comité AEGL) sont :

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

Les valeurs AEGL pour l'acétonitrile sont les suivantes :

<b>Durée (min)</b>	<b>10</b>	<b>30</b>	<b>60</b>	<b>240</b>	<b>480</b>
AEGL-1 (ppm)	13	13	13	13	NR
AEGL-2 (ppm)	80	80	50	21	14
AEGL-3 (ppm)	240	240	150	64	42

Il existe également une valeur seuil **IDLH (1987)** 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 l'acétonitrile, cette valeur était initialement de 4000 ppm mais a été révisée à **500 ppm en 1995**. La révision de cette valeur est due à la prise en compte de donnée de toxicité aiguë par inhalation (Deichmann and Gerarde 1969).

#### **Classement de l'acétonitrile (tableau 3.1 de l'annexe VI du règlement (CE) N° 1272/2008)**

Flam. Liq. 2 H225

Acute tox 4(\*) H332

Acute tox 4(\*) H312

Acute tox 4(\*) H302

Eye irrit. H319

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

### **4.1 DONNEES EPIDEMIOCLINIQUES**

Les données épidémiocliniques sur l'acétonitrile existent mais ne sont généralement que très peu documentées (les temps d'exposition et les concentrations d'exposition ne sont pas toujours disponibles). Les symptômes observés après exposition aiguë à l'acétonitrile sont principalement une douleur à la poitrine, des troubles gastriques, une décoloration cutanée, une tachypnée, de l'hypotension, une faiblesse générale et une perte de réflexe (AEGL 2014).

- **Grabois, 1955 ; Amdur, 1959**

Grabois (1955) rapporte une exposition accidentelle de 16 ouvriers lors de travaux de peintures à l'intérieur d'un tank de stockage. Un des ouvriers est décédé deux jours après exposition, deux furent gravement malades et les autres ont présentés des symptômes moins graves.

Une étude complémentaire (Amdur, 1959) précise que la capacité du tank est de 22 730L. A cause de la viscosité de la peinture, la température est portée à 25°C et la ventilation est stoppée. La peinture utilisée est composée de 30 à 40% d'acétonitrile et le diluant est de l'acétonitrile à 90-95%. Les autres composés sont des résines phénoliques, du diéthylène triamine et du mica. La première mortalité observée est survenue chez un ouvrier de 23 ans, 12h après avoir peint dans le tank. Il est asymptomatique lors de son retour à son domicile. Il présente ensuite une douleur à la poitrine et un malaise. Des nausées, des vomissements et des crachats sanglants ont précédé des convulsions et un coma. Il est admis à l'hôpital le lendemain matin avec une respiration faible et irrégulière, il décède 1 h après. L'autopsie révèle des congestions de différents organes comme le cerveau, la thyroïde, le foie, les reins et la rate. Du cyanure est détecté dans son sang, dans l'urine, le fluide gastrique, la rate, le rein et les poumons. Par contre il n'est pas détecté de cyanure dans le foie. Les deux ouvriers gravement malades, ont respectivement travaillé 3h dans le tank et 12h à l'extérieur du tank. Les symptômes sont également apparus de manière différée (la nuit ou le jour suivant) et il s'agit de douleurs à la poitrine, nausées, tachycardie, vomissements, respiration irrégulière. Ils n'ont pas présenté de séquelles et ont repris leur travail 10-20 jours après hospitalisation. Plusieurs autres ouvriers présents sur le site mais n'ayant pas directement utilisé la peinture, ont présenté quelques symptômes tels que maux de tête, nausée, lassitude, faiblesses, douleurs abdominale et thoracique (Amdur, 1959).

- **Dequidt *et al.*, 1974**

L'auteur rapporte le cas d'un homme décédé après exposition à de l'acétonitrile dans un laboratoire de photographie. Il a manipulé sans problème de l'acétonitrile en cuve close pendant 2 jours. A la fin du deuxième jour, il versa une quantité inconnue d'acétonitrile et d'eau bouillante sur le sol pour le nettoyer. Quatre heures après, il s'est plaint de nausées et de douleurs épigastriques avec des vomissements. Le lendemain, il présentait une cyanose et des convulsions. A son admission à l'hôpital, les analyses sanguines et urinaires présentaient des teneurs en cyanures, thiocyanate et acétonitrile significatives. Le décès est survenu 6 jours après admission malgré les traitements avec EDTA et hydroxycobalamine.

- **Caravati and Litovitz, 1988**

Les auteurs rapportent le cas d'un jeune garçon de 16 mois (11,8 kg) qui a ingéré 15-30 mL d'un dissolvant pour vernis à ongle à base d'acétonitrile (dissolvant de composition inhabituelle). Il a présenté des vomissements 20 min après ingestion. Un centre anti-

poison a pris en charge le cas, mais une erreur sur la nature du produit (acétone) a engendré un traitement inadapté et une minimalisation du cas. La nuit, l'enfant respirait mal et de manière irrégulière, et a été découvert mort le lendemain matin, 12 heures après ingestion. L'autopsie a pu montrer un œdème pulmonaire et du cyanure a été détecté dans le sang (3,1 mg/L) et le cerveau (0,2 mg/kg).

Il est également décrit le cas d'exposition par voie cutanée : un enfant de 12 ans s'est renversé sur lui et dans son lit du dissolvant pour vernis-à-ongle, composé principalement d'acétonitrile (98-100%). Huit heures après exposition, l'enfant était gémissant, sans répondant et a présenté des vomissements. A son admission aux urgences, l'électrocardiogramme montrait une tachycardie sinusale. Un traitement efficace lui a permis de retrouver un état de santé correct après 3 jours.

- **Geller *et al.*, 1991 ; Kurt *et al.*, 1991**

Ces deux auteurs ont rapporté deux cas d'ingestion de dissolvant composé d'acétonitrile respectivement, un cas d'un enfant âgé de 3 ans (ingestion de 1530 mL, 95%) et celui d'une fillette de 2 ans (ingestion de 5-10 ml, 84%). Dans les deux cas, les enfants étaient asymptomatiques pendant 11-14 h après ingestion. Ensuite, ils devinrent agités et présentaient des vomissements. La fille était, de plus, en état comateux avec de la tachycardie. Un traitement adapté a permis un retour à l'état normal en 2 jours.

## 4.2 DONNEES EXPERIMENTALES CHEZ LES VOLONTAIRES SAINS

- **Pozzani *et al.*, 1959**

- ✓ **Nombre de volontaires** : 3, âgés de 31 à 47 ans
- ✓ **Conditions expérimentales** : les individus ont été exposés dans des chambres de 7900L. Un flux d'air sortant de 1400L/min a été mis en place, et la température n'a pas dépassé 24,4°C. Le cyanure sanguin est mesuré le 19<sup>ème</sup> jour après exposition et un jour avant exposition. Les concentrations urinaires (sur 24h) en thiocyanate sont mesurées aux 19<sup>ème</sup>, 18<sup>ème</sup> jour et le jour avant l'exposition, et enfin immédiatement après.
- ✓ **Concentrations d'exposition** : 40 ppm pour les 3 sujets ; pour les 2 sujets les plus âgés, 80 ppm et 160 ppm une semaine après et 9 jours après respectivement.
- ✓ **Temps d'exposition** : 4 heures
- ✓ **Temps d'observation**: non précisé
- ✓ **Groupe témoin** : non mentionné
- ✓ **Résultats** : Tous les individus ont perçu l'acétonitrile pendant les 2-3 premières heures d'exposition, avant une fatigue olfactive. Les deux sujets les plus âgés n'ont présenté aucun symptôme durant l'exposition ni même après. Il n'a pas été noté d'augmentation de la concentration urinaire en thiocyanate et absence de cyanure au niveau sanguin. Le plus jeune sujet n'a présenté aucun symptôme durant l'exposition, mais s'est plaint après d'oppression thoracique. Le lendemain matin il a perçu une sensation de froid au niveau pulmonaire qui a persisté 24h (similaire à l'inhalation de menthol). Chez ce sujet, on note une absence de cyanure sanguin, mais une légère augmentation des thiocyanates urinaires.

Lors de la deuxième exposition, aucun symptôme n'a été mis en évidence. L'analyse urinaire pour les thiocyanates d'un des deux sujets a montré une augmentation des taux immédiatement après exposition, mais absence de cyanure sanguin.

Lors de la troisième exposition, une rougeur transitoire du visage 2 heures après inhalation de 160 ppm pendant 4h a pu être mise en évidence. Une vasoconstriction bronchique a également été observée 5h après exposition, réversible dans la nuit suivant l'exposition. Les concentrations en cyanure sanguin et en thiocyanate urinaire sont similaires avant et après exposition.

## 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 à la suite de la présentation de l'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

- **Monsanto, 1986 - Cotation 2** (Détails expérimentaux fournis, les conditions expérimentales sont semblables à celles requises par la ligne directrice OCDE 403 ; l'étude n'est toutefois pas disponible en intégralité, le résumé ci-après est issu du dossier AEGL de l'USEPA, 2014)

- ✓ **Espèce étudiée** : Rat Sprague-Dawley
- ✓ **Conditions expérimentales**: Les rats sont exposés dans des chambres d'exposition de 20L. De l'air passe via un bulleur dans un flacon d'acétonitrile à 80°C et mélangé à de l'air pour être envoyé dans les chambre d'exposition avec un débit de 15L/min. La concentration en acétonitrile est monitorée continuellement par un analyser de gaz. La concentration est calculée à partir d'une courbe de calibration. Les animaux sont observés toutes les heures pendant l'exposition, puis quotidiennement.
- ✓ **Concentrations d'exposition** : 10 100, 13 600, 19 700 ou 22 200 ppm
- ✓ **Temps d'exposition** : 4 heures
- ✓ **Temps d'observation**: 14 jours
- ✓ **Sexe et nombre d'animaux par lot** : 10 mâles
- ✓ **Lot témoin** : non
- ✓ **Résultats** : Les rats exposés à 10 100 ppm présentaient des poumons hémorragiques et ceux exposés à la plus forte concentration présentaient des poumons hémorragiques et une opacification cornéenne. La mortalité observée est la suivante :

10 100 ppm : 0/10

13 600 ppm : 1/10

19 700 ppm : 3/10

22 200 ppm : 8/10

Les auteurs ont calculé une CL<sub>50%</sub> de 19 950 ppm et une CL<sub>1%</sub> de 8421 ppm.

- **Pozzani et al., 1959 - Cotation 2** (L'étude est réalisée selon un protocole expérimental proche la ligne directrice OCDE 403, mais non BPL. Toutefois, certaines données telles que les conditions expérimentales ne sont pas mentionnées)
- ✓ **Espèce étudiée** : rats Carworth Farms-Nelson
- ✓ **Conditions expérimentales**: Non précisées
- ✓ **Concentrations d'exposition** : 1000, 2000, 4000, 8000, 16 000 ou 32 000 ppm
- ✓ **Temps d'exposition** : 4 (toutes concentrations) ou 8 (1000 et 2000 ppm) heures
- ✓ **Temps d'observation**: -



- ✓ **Sexe et nombre d'animaux par lot** : 12 males et 12 femelles
- ✓ **Lot témoin** : non précisé
- ✓ **Résultats** : Les symptômes observés sont : prostration, suivie de convulsions précédant la mort. Les autopsies ont révélé des marques hémorragiques et des congestions pulmonaires, y compris chez les animaux survivants à l'exposition, mais de manière moins marquée. Le tableau suivant rapporte la mortalité

Concentration (ppm)	8 h		4 h	
	Mâles	Femelles	Mâles	Femelles
1000	0/12	0/12	-	-
2000	0/12	1/12	-	-
4000	1/12	1/12	0/12	0/12
8000	6/12	1/12	3/12	0/12
16000	12/12	9/12	3/12	6/12
32000	12/12	12/12	12/12	12/12
<b>CL<sub>50%</sub></b>	<b>7551 (5975-9542)</b>	<b>12435 (11036-14011)</b>	<b>16000 (12450-20562)</b>	<b>16000 (13037-19636)</b>

Les auteurs rapportent également que 0 rats sur 6 sont morts après une exposition de 53 000 ppm pendant 15 min et 3/6 pour une exposition pendant 30 minutes.

- **Haguenoer et al., 1975 - Cotation 3** (les conditions expérimentales ne sont pas rapportées, une seule concentration et un seul temps d'exposition, un nombre d'animaux insuffisant pour calculer des données toxicologiques statistiquement significatives)
  - ✓ **Espèce étudiée** : rats
  - ✓ **Conditions expérimentales**: non rapportées
  - ✓ **Concentration d'exposition** : 25 000 ppm
  - ✓ **Temps d'exposition** : 30 minutes
  - ✓ **Temps d'observation**: -
  - ✓ **Sexe et nombre d'animaux par lot** : 3
  - ✓ **Lot témoin** : non précisé
  - ✓ **Résultats** : Les 3 rats exposés sont morts dans les 30 minutes d'exposition. Ils ont présenté des difficultés respiratoires et une cyanose.
  
- **DuPont, 1968 - Cotation 3** (Certaines condition expérimentales ne sont pas mentionnées telles que les concentrations d'exposition)
  - ✓ **Espèce étudiée** : Rat ChR-CD
  - ✓ **Conditions expérimentales**: De l'air passe à travers un tube contenant de l'acétonitrile juste en dessous de son point d'ébullition. Les concentrations d'exposition sont mesurées toutes les ½ heures par chromatographie gazeuse.
  - ✓ **Concentrations d'exposition** : concentrations non spécifiées

- ✓ **Temps d'exposition** : 4 heures
  - ✓ **Temps d'observation**: 14 jours
  - ✓ **Sexe et nombre d'animaux par lot** : 10 jeunes mâles
  - ✓ **Lot témoin** : non précisé
  - ✓ **Résultats** : Les symptômes observés aux concentrations d'exposition sub-létales sont : respiration irrégulière, hyperhémie, incoordination. Aux concentrations létales, les symptômes sont sensiblement les mêmes avec en plus une insensibilité. Une perte de poids moyenne à sévère a pu être observée pendant 1-3 jours, suivie par une reprise de poids normale (aux concentrations non létales). La mortalité est observée entre 3h et 24h post-exposition. Les auteurs ont calculé une CL<sub>50%</sub> de 17 100 ppm (14 600 – 20 000 ppm). Aucun autre détail expérimental n'est rapporté.
- **UCC, 1965 - Cotation 4** (l'étude n'est pas disponible et les détails fournis dans le dossier AEGL sont insuffisants pour juger cette étude acceptable pour l'évaluation)
 

Un lot de 30 rats sont exposés à 4000, 8000 ou 16000 ppm d'acétonitrile pendant 4h. La mortalité observée est de 10% à 4000 ppm, 33% à 8000 ppm, et 57% à 16 000 ppm. Aucun autre détail n'est disponible.
- **MPI, 1998 - Cotation 2** (protocole similaire à la ligne OCDE 403, expérimentations réalisées sous BPL, choix des concentrations ne permettant pas une dose réponse significative)
    - ✓ **Espèce étudiée** : souris CrI :CD1 (ICR)BR
    - ✓ **Conditions expérimentales** : les expositions corps-entier ont lieu dans des chambres d'exposition. Les concentrations analytiques sont déterminées par spectrométrie infrarouge.
    - ✓ **Concentrations d'exposition** : 3 039, 5 000, 4 218, et 3 568 (lot 1 à 4, respectivement) analytiques
    - ✓ **Temps d'exposition** : 4 heures
    - ✓ **Temps d'observation**: 2 jours
    - ✓ **Sexe et nombre d'animaux par lot** : 5 mâles et 5 femelles
    - ✓ **Lot témoin** : non précisé
    - ✓ **Résultats** : Les mortalités combinées pour les deux sexes sont les suivantes : 20, 80, 90 et 50% respectivement pour les lots 1 à 4. La mortalité est survenue le jour de l'exposition sauf pour un mâle exposé à la plus faible concentration qui est mort le lendemain de l'exposition. Les signes cliniques observés pendant l'exposition et jusqu'à 4h après exposition sont une diminution de l'activité, perte de réflexes, respiration lente et irrégulière ou au contraire rapide et saccadée, démarche anormale, froideur au toucher, surface corporelle jaune, mort. Les animaux survivants des lots 2 à 4, sont jugés normaux au jour 2 post-exposition. Les signes cliniques des animaux du lot 1 observés 14 jours incluent de la mortalité, une diminution de l'activité et diminution de la défécation. Les survivants de ce lot sont jugés normaux au jour 5 post-exposition. A l'autopsie, aucun signe macroscopique ne peut être attribué à l'exposition. Tous les tissus sont considérés comme normaux. Une CL<sub>50%</sub> est calculée : 3 587 ppm (intervalles de confiance 95% de 2 938 – 4 039 ppm).

- **Willhite, 1981 - Cotation 2** (Protocole expérimental correct, mais certaines données ne sont pas disponibles telles que les mortalités individuelles, les concentrations d'exposition)
  - ✓ **Espèce étudiée** : souris CD1
  - ✓ **Conditions expérimentales** : L'acétonitrile est mêlé avec de l'air déshumidifié avec un débit de 10L/min et délivré dans des chambres d'inhalation de 45L. Des échantillons d'air sont prélevés toutes les 5 min et analysés par chromatographie gazeuse.
  - ✓ **Concentrations d'exposition** : 5 ou 6 concentrations d'acétonitrile entre 500 et 5000 ppm
  - ✓ **Temps d'exposition** : 1 heure
  - ✓ **Temps d'observation**: 14 jours
  - ✓ **Sexe et nombre d'animaux par lot** : 5 mâles et 5 femelles
  - ✓ **Lot témoin** : non précisé
  - ✓ **Résultats** : Aucune donnée individuelle n'est disponible. Les animaux ont présenté de la dyspnée, tachypnée, respiration irrégulière, des tremblements, convulsions et une opacité cornéenne 30 à 300 min après le premier contact avec l'acétonitrile. Toutes les souris exposées à 5000 ppm sont mortes dans les 120 min après le début de l'exposition. Pour les concentrations plus faibles (sans précision), la mortalité est différée jusqu'à 3 jours après exposition. Les foies des souris exposées sont rouges comparés aux contrôles. Les auteurs ont calculé une  $CL_{50\%}$  de 2 693 ppm (1 955-4 247 ppm).
- **Pozzani et al., 1959 - Cotation 2** (L'étude est réalisée selon un protocole expérimental proche la ligne directrice OCDE 403, mais non BPL. Toutefois, certaines données telles que les conditions expérimentales ne sont pas mentionnées)

Les auteurs ont exposé des lots de 6 cobayes mâles et femelles (non distribués régulièrement dans les lots) à plusieurs concentrations d'acétonitrile (4 000, 8 000 ou 16 000 ppm) pendant 4 heures. Les signes cliniques observés sont des prostrations, souvent suivies de convulsions précédant la mort. L'autopsie a révélé des marques hémorragiques pulmonaires modérés à marqués. Les animaux survivants à l'exposition présentaient également ces observations macroscopiques à l'autopsie mais dans une moindre mesure. Aucun cobaye n'est mort à 4 000 ppm ; les six animaux exposés aux deux autres concentrations sont morts. Une  $CL_{50\%}$  de 5 655 ppm est calculée par les auteurs.

### 5.1.2 CHEZ LE LAPIN

- **Pozzani et al., 1959 - Cotation 2** (L'étude est réalisée selon un protocole expérimental correct, mais non BPL. Toutefois, certaines données telles que les conditions expérimentales ne sont pas rapportées)

Les auteurs ont exposés des lots de 4 lapins mâles à des concentrations d'acétonitrile de 1 000, 2 000 et 4 000 ppm pendant 4 heures.

Les signes cliniques observés sont de la prostration, suivie de convulsions qui précèdent la mort. L'autopsie a révélé des marques hémorragiques pulmonaires modérés à marqués. Les animaux survivants à l'exposition présentaient également ces observations macroscopiques à l'autopsie mais dans une moindre mesure. Aucun lapin n'est mort à 1 000 ppm ou 2 000 ppm ; les quatre animaux exposés à 4 000 ppm sont morts. Une CL<sub>50%</sub> de 2 828 ppm est calculée par les auteurs.

### 5.1.3 CHEZ LE CHIEN

- **Pozzani et al., 1959 - Cotation 2** (L'étude est réalisée selon un protocole expérimental correct, mais non BPL. Toutefois, certaines données telles que les conditions expérimentales ne sont pas rapportées)

Les auteurs ont exposé des lots de chiens mâles à des vapeurs d'acétonitrile à 2 000, 8 000, 16 000 ou 32 000 ppm pendant 4 heures. Les signes cliniques observés sont de la prostration, suivie de convulsions qui précèdent la mort. L'autopsie a révélé des marques hémorragiques pulmonaires modérés à marqués. Les animaux survivants à l'exposition présentaient également ces observations macroscopiques à l'autopsie mais dans une moindre mesure.

La mortalité se répartit comme suit :

- 2 000 ppm : 0/2
- 8 000 ppm : 0/1
- 16 000 ppm : 3/3
- 32 000 ppm : 1/1

### 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

- **Monsanto, 1986 - Cotation 2** (Détails expérimentaux fournis, les conditions expérimentales sont semblables à celles requises par la ligne directrice OCDE 403 ; l'étude n'est toutefois pas disponible, le résumé ci-après est issu du dossier AEGL de l'USEPA)

Il s'agit de la même étude que celle présentée au paragraphe 5.1.1. Les rats exposés à 10 100 ppm présentaient des poumons hémorragiques.

- **DuPont, 1968 - Cotation 3** (Certaines conditions expérimentales ne sont pas rapportées telles que les concentrations d'exposition)

Il s'agit de la même étude que celle présentée au paragraphe 5.1.1. Les rats exposés à des concentrations sub-létales présentaient des signes cliniques tels qu'une respiration irrégulière, une hyperhémie, des incoordinations

- **Pozzani et al., 1959 - Cotation 2** (L'étude est réalisée selon un protocole expérimental correct, mais non BPL. Toutefois, certaines données telles que les conditions expérimentales ne sont pas rapportées)

Il s'agit de la même étude que celle présentée au paragraphe 5.1.1. Les rats exposés à 1 000 ppm et les rats mâles exposés à 2 000 ppm présentaient des marques

hémorragiques et des congestions pulmonaires, toutefois moins marquées que chez les animaux morts pendant l'exposition.

Les auteurs ont également exposés des cobayes à 4 000 ppm ; ces animaux présentaient des marques hémorragiques et des congestions pulmonaires, toutefois moins marquées que chez les animaux morts pendant l'exposition.

### 5.2.2 CHEZ LE LAPIN

- **Pozzani et al., 1959 - Cotation 2** (L'étude est réalisée selon un protocole expérimental correct, mais non BPL. Toutefois, certaines données telles que les conditions expérimentales ne sont pas rapportées)

Il s'agit de la même étude que celle présentée au paragraphe 5.1.2. Les lapins exposés à 1 000 et 2 000 ppm présentaient des marques hémorragiques et des congestions pulmonaires, toutefois moins marquées que chez les animaux morts pendant l'exposition.

### 5.2.3 CHEZ LE CHIEN

- **Pozzani et al., 1959 - Cotation 2** (L'étude est réalisée selon un protocole expérimental correct, mais non BPL. Toutefois, certaines données telles que les conditions expérimentales ne sont pas rapportées)

Il s'agit de la même étude que celle présentée au paragraphe 5.1.3. Les chiens exposés à 2 000 et 8 000 ppm présentaient des marques hémorragiques et des congestions pulmonaires, toutefois moins marquées que chez les animaux morts pendant l'exposition.

### 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

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

- ✓ MPI, 1998 – cotation 1
- ✓ Willhite, 1981 – cotation 2
- ✓ Monsanto, 1986 – cotation 2
- ✓ Pozzani *et al.*, 1959 – cotation 2

Les données de l'étude de Willhite, 1981 ne sont pas suffisamment détaillées pour être utilisées pour déterminer les seuils de toxicité aiguë : en particulier, les données individuelles de mortalité ne sont pas disponibles.

L'étude MPI (1998) est réalisée chez la souris qui semble être plus sensible à la toxicité de l'acétonitrile. Néanmoins, le modèle souris n'est pas habituellement retenu pour déterminer les seuils de toxicité aiguë. En conséquence, cette étude n'est pas retenue pour la détermination des seuils de toxicité aiguë de l'acétonitrile.

Les deux autres études peuvent être utilisées d'un point de vue de la qualité de leurs données. Le choix de l'étude sera donc discuté plus loin, après modélisation.

#### 6.1.2 ANALYSE QUANTITATIVE

Cette analyse quantitative a été effectuée à partir des études retenues en § 6.1.1.

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

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

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

$p$  est donc la probabilité qu'un individu choisi au hasard et exposé à une concentration  $C$  de substance pendant un temps  $\tau$  présente une réponse (mortalité). 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  $i$ .

#### 6.1.2.1 MONSANTO (1986)

Pour l'étude de Monsanto, 1986, un seul temps d'exposition est disponible.

Sachant qu'un seul temps d'exposition est disponible, le logiciel probit standard 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 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.

#### 6.1.2.2 POZZANI ET AL. (1959)

Pour l'étude de Pozzani *et al.*, 1959, plusieurs temps d'exposition sont disponibles : 240 et 480 minutes

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

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.

Ainsi, les concentrations létales sont les suivantes :

$$CL_{1\%} = \exp(\mu - 2,33\sigma - m\log(\tau))$$

$$CL_{5\%} = \exp(\mu - 1,645\sigma - m\log(\tau))$$

$$CL_{50\%} = \exp(\mu - m\log(\tau))$$

L'utilisation du logiciel de statistiques (MCSim<sup>®</sup>) 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 Pozzani *et al.*, 1959, est la suivante :

$$Y = 1,799 \ln(\text{concentration}) + 1,492 \ln(\text{temps}) - 25,576$$

$$n = 1,206 \qquad \text{IC95 [0,752 - 2,092]}$$

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
40	240	Fatigue olfactive, oppression thoracique, sensation de froid au niveau pulmonaire	Pozzani <i>et al</i> , 1959
80	240	Aucun symptôme additionnel	
160	240	Rougeur transitoire, vasoconstriction bronchique	

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

Espèces	Concentration (ppm)	Temps (min)	Effets	Références
Rat	10 100	240	Poumons hémorragiques	Monsanto, 1986
Rat	1 000	480	Prostration, marques hémorragiques et congestions pulmonaires	Pozzani <i>et al</i> , 1959
Rat	4 000	240		
Cobaye	4 000	240		
Lapins	1 000	240		
	2 000	240		
Chien	2 000 à 8000	240		



## **7. REVUE DES RESULTATS**

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

De manière générale, les nitriles aliphatiques, dont l'acétonitrile fait partie, sont rapidement absorbés par les poumons et le tractus digestif, ce qui implique une toxicité plus systémique que locale, cette dernière étant néanmoins présente. Le métabolisme est principalement lié à l'activité du cytochrome P<sub>450</sub> hépatique et extra-hépatique, avec la production d'une cyanhydrine ou d'un aldéhyde. Le cyanure libéré se conjugue alors avec un thiosulfate en vue de son élimination sous la forme thiocyanate dans l'urine (AEGL 2014). La toxicité de l'acétonitrile est donc principalement liée à sa capacité à former des cyanures. Ces derniers interrompent la respiration cellulaire par le blocage du transfert d'électron de la cytochrome-oxydase c vers l'oxygène. Des arythmies cardiaques peuvent survenir, mais en général la mort est due à un arrêt respiratoire.

D'après les données disponibles, il semble que les souris soient plus sensibles que les rats, en effet un facteur d'environ 5 existe entre les valeurs de CL<sub>50%</sub> calculées d'après les données individuelles de mortalité. Il existe donc une sensibilité inter-espèce.

Considérant ces paramètres, un facteur d'incertitude de 10 peut être appliqué aux valeurs de CL<sub>50%</sub>, CL<sub>5%</sub>, et CL<sub>1%</sub> correspondant à la prise en compte des différences inter-espèces (toxicocinétique potentiellement différente suivant les espèces considérées, facteur 3) et intra-espèce (lié au métabolisme, facteur 3).

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

Les annexes 1 et 2 donnent les CL<sub>01</sub>, CL<sub>05</sub> et CL<sub>50</sub> pour l'acétonitrile ainsi que leurs intervalles de confiance et pour des durées d'exposition de 1, 10, 20, 30, 60, 120, 240 et 480 minutes.

L'étude de Pozzani *et al*, 1959 chez le rat a été retenue pour plusieurs raisons : le nombre important d'animaux testés, les deux temps d'exposition ; les valeurs calculées pour l'étude de Monsanto sont très proches de la borne haute des intervalles de confiance tandis que pour les données issues de l'étude de Pozzani sont plus centrées dans l'intervalle de confiance.

Les valeurs obtenues pour les CL<sub>01</sub> et CL<sub>05</sub> grâce aux données issues de l'étude de Pozzani *et al*, 1959 sont les suivantes :

CL <sub>01</sub> (ppm)		CL <sub>05</sub> (ppm)	
Temps (min)		Temps (min)	
1	409 956	1	600 096
10	60 709	10	88 867
20	34 163	20	50 008
30	24 406	30	35 725
60	13 734	60	20 104
120	7 728	120	11 313
240	4 349	240	6 366
480	2 447	480	3 582

Compte tenu des variations inter et intra-espèces (facteur d'incertitude de 10), ces valeurs sont proposées pour la fixation des seuils des effets létaux en cas d'émission accidentelle d'acétonitrile :

TEMPS (min)	SELS	
	mg.m <sup>-3</sup>	ppm
1	100817	60 010
10	14930	8 887
20	8402	5 001
30	6003	3 573
60	3377	2 010
120	1900	1 131
240	1070	637
480	601	358

TEMPS (min)	SPEL	
	mg.m <sup>-3</sup>	ppm
1	68873	40 996
10	10199	6 071
20	5739	3 416
30	4101	2 441
60	2307	1 373
120	1299	773
240	731	435
480	412	245

$$Y = 1,799 \ln(\text{concentration}) + 1,492 \ln(\text{temps}) - 25,576$$

$$n = 1,206 \quad \text{IC95 [0,752 - 2,092]}$$

### 7.3 SEUILS DES EFFETS IRREVERSIBLES

Aucune étude ne permet de déterminer des seuils irréversibles pour l'acétonitrile. Néanmoins, l'acétonitrile peut provoquer une opacification de la cornée (Monsanto, 1989 ; Willhite, 1981). Ainsi, il convient d'appliquer la méthodologie française pour calculer ces seuils irréversibles et compte tenu de l'action systémique de l'acétonitrile, il est nécessaire d'appliquer un facteur 1/9 au tiers de la CL<sub>1%</sub> (soit 1/27 de la CL<sub>1%</sub>).

TEMPS (min)	SEI	
	mg.m <sup>-3</sup>	ppm
1	25508	15 184
10	3777	2 248
20	2126	1 265
30	1519	904
60	855	509
120	481	286
240	271	161
480	152	91

### 7.4 SEUILS DES EFFETS REVERSIBLES

Des seuils d'effets réversibles peuvent être calculés à partir de l'étude de Pozzani *et al*, 1959, réalisée chez des volontaires sains. Le point de départ utilisé est le couple temps-concentration 160 ppm pour 240 min qui correspond à l'apparition d'une rougeur transitoire du visage, ainsi qu'une vaso-constriction bronchique.

Les valeurs suivantes sont proposées pour la fixation des seuils des effets réversibles en cas d'émission accidentelle d'acétonitrile, en utilisant la méthodologie française pour les valeurs de n utilisées (n=1 pour 480 min et n=3 pour les temps inférieurs à 240 min) :

TEMPS (min)	SER	
	mg.m <sup>-3</sup>	ppm
1	1670	994
10	775	462
20	615	366
30	538	320
60	427	254
120	339	202
240	269	160
480	134	80

## 7.5 SEUIL DE PERCEPTION

Le seuil olfactif proposé se base sur l'étude de Amoore, 1983 et est de 40 ppm (67,2 mg.m<sup>-3</sup>).

## 8. CONCLUSION

### ◆ Seuils d'effets létaux

TEMPS (min)	SELS	
	mg.m <sup>-3</sup>	ppm
1	100817	60 010
10	14930	8 887
20	8402	5 001
30	6003	3 573
60	3377	2 010
120	1900	1 131
240	1070	637
480	601	358

TEMPS (min)	SPEL	
	mg.m <sup>-3</sup>	ppm
1	68873	40 996
10	10199	6 071
20	5739	3 416
30	4101	2 441
60	2307	1 373
120	1299	773
240	731	435
480	412	245

$$Y = 1,799 \ln(\text{concentration}) + 1,492 \ln(\text{temps}) - 25,576$$

$$n = 1,206 \quad \text{IC95 [0,752 - 2,092]}$$

◆ **Seuils d'effets irréversibles**

TEMPS (min)	SEI	
	mg.m <sup>-3</sup>	ppm
1	25508	15 184
10	3777	2 248
20	2126	1 265
30	1519	904
60	855	509
120	481	286
240	271	161
480	152	91

◆ **Seuils d'effets réversibles**

TEMPS (min)	SER	
	mg.m <sup>-3</sup>	ppm
1	1670	994
10	775	462
20	615	366
30	538	320
60	427	254
120	339	202
240	269	160
480	134	80

◆ **Seuil de perception**

Le seuil olfactif proposé est de 40 ppm (67,2 mg.m<sup>-3</sup>).

## 9. REFERENCES

- AEGL (2014). "Acute exposure Guideline levels for selected airborne chemicals." **16**.
- Amdur, M. L. (1959). "Accidental group exposure to acetonitrile--a clinical study." J Occup Med **1**: 627-633.
- Caravati, E. M. and T. L. Litovitz (1988). "Pediatric cyanide intoxication and death from an acetonitrile-containing cosmetic." JAMA **260**(23): 3470-3473.
- Deichmann, W. B. and H. W. Gerarde (1969). Acetonitrile (methyl cyanide; ethanenitrile). Toxicology of drugs and chemicals, New York : Academic Press, Inc: 65.
- Dequidt, J., D. Furon, F. Wattle, J. M. Haguenoer, P. Scherpereel, B. Gosselin and A. Ginestet (1974). "[Poisoning by acetonitrile. A lethal case]." Eur J Toxicol Environ Hyg **7**(2): 91-97.
- DuPont (1968). Acute inhalation toxicity in rats. W. E.I. DuPont de Nemours and Company, DE, Haskell Laboratory for toxicology and Industrial medicine.
- Geller, R. J., B. R. Ekins and R. C. Iknoian (1991). "Cyanide toxicity from acetonitrile-containing false nail remover." Am J Emerg Med **9**(3): 268-270.
- Grabois, B. (1955). "Fatal exposure to methyl cyanide." NY State Department of Labor Division of Industrial Hygiene Monitor Review **34**: 1-8.
- Haguenoer, J. M., J. Dequidt and M. C. Jaquemont (1975). "Intoxications expérimentales par l'acetonitrile 2 notes : Intoxications aiguës par voie pulmonaire." Eur J Toxicol **8**(2): 102-106.
- Kurt, T. L., L. C. Day, W. G. Reed and W. Gandy (1991). "Cyanide poisoning from glue-on nail remover." Am J Emerg Med **9**(3): 271-272.
- Monsanto (1986). A study of the acute inhalation toxicity (4-hour LC50) of acetonitrile in rats, Monsanto, St. Louis, WI, .
- MPI (1998). An acute inhalation toxicity study of acetonitrile in mice. , MPI research, Mattawan, MI.
- Pozzani, U. C., C. P. Carpenter, P. E. Palm, C. S. Weil and J. H. Nair, 3rd (1959). "An investigation of the mammalian toxicity of acetonitrile." J Occup Med **1**: 634-642.
- UCC (1965). Toxicological studies - acetonitrile, Union carbide corporation - Industrial Medicine and Toxicology Department, New York, NY.
- Willhite, C. C. (1981). "Inhalation toxicology of acute exposure to aliphatic nitriles." Clin Toxicol **18**(8): 991-1003.

## 10. LISTE DES ANNEXES

Repère	Désignation	Nombre de pages
Annexe 1	Données étude source pour la létalité – Pozzani <i>et al</i> 1959	1
Annexe 2	Données autres études – Monsanto <i>et al</i> 1986	1
Annexe 3	Sortie du logiciel pour l'étude Pozzani <i>et al</i> 1959	6
Annexe 4	Critères pour la cotation de Klimisch (1997)	1



## ANNEXE 1

**Tableau des CL<sub>1%</sub>, CL<sub>5%</sub> et CL<sub>50%</sub> pour l'étude de Pozzani et al/ 1959 ainsi que leurs intervalles de confiance**

Temps	CL1%	CL5%	CL50%
	mode	mode	mode
	[IC95]	[IC95]	[IC95]
<b>1</b>	409956	600096	1498390
	[47100-7380000]	[71800-10900000]	[193000-29400000]
<b>10</b>	60709	88867	221892
	[15900-347000]	[23900-513000]	[63300-1350000]
<b>20</b>	34163	50008	124865
	[11300-138000]	[17000-206000]	[45400-534000]
<b>30</b>	24406	35725	89203
	[9260-81300]	[14100-120000]	[37500-312000]
<b>60</b>	13734	20104	50197
	[6470-32900]	[9970-48200]	[26800-125000]
<b>120</b>	7728	11313	28247
	[4390-13300]	[6970-19400]	[19100-50000]
<b>240</b>	4349	6366	15896
	[2830-5730]	[4580-8120]	[13200-20400]
<b>480</b>	2447	3582	8945
	[1540-3170]	[2500-4460]	[7280-10800]

## ANNEXE 2

**Tableau des CL<sub>1%</sub>, CL<sub>5%</sub> et CL<sub>50%</sub> pour l'étude de Monsanto *et al* 1986 ainsi que leurs intervalles de confiance**

<b>Temps</b>	<b>CL1%</b>	<b>CL5%</b>	<b>CL50%</b>
	<b>mode</b>	<b>mode</b>	<b>mode</b>
	<b>[IC95]</b>	<b>[IC95]</b>	<b>[IC95]</b>
<b>240</b>	10176	12446	20185
	[17-11800]	[204-14000]	[17900-168000]

## ANNEXE 3

# Simulations output

Binary regression with the standard probit model

## 1/ The data

Substance : acétonitrile

Species : rat( mâles + femelles)

Study reference : Pozzani, 1959

Number of groups : 10

Concentration	Time	N_obs	N_incid
4000	240	24	0
8000	240	24	3
16000	240	24	9
32000	240	24	24
1000	480	24	0
2000	480	24	1
4000	480	24	2
8000	480	24	7
16000	480	24	21
32000	480	24	24

## 2/ Model parameter estimates and their confidence intervals

**Model parameter estimates**

	Estimate*	95% Confidence Interval
n	1.206	[0.752,2.092]
mu	14.22	[12.2,17.2]
sigma	0.556	[0.467,0.729]

\* The estimate is obtained from maximum posterior vector.

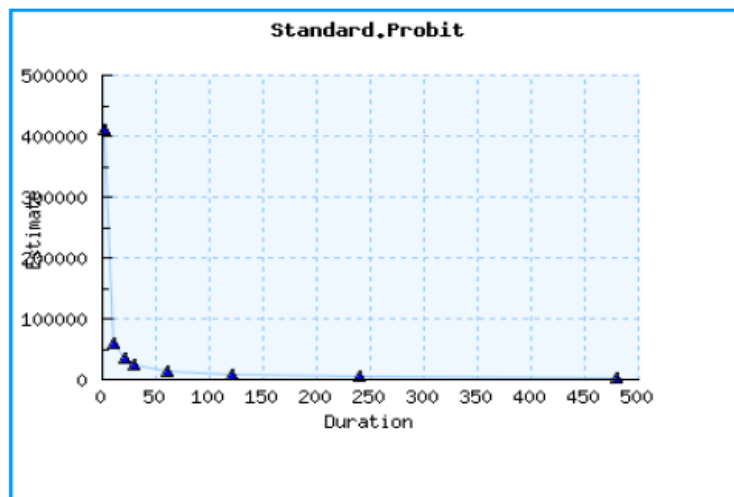
Effective toxic dose is approximately :

$$1.799 \ln( C ) + 1.492 \ln( \text{Time} ) - 25.576$$

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

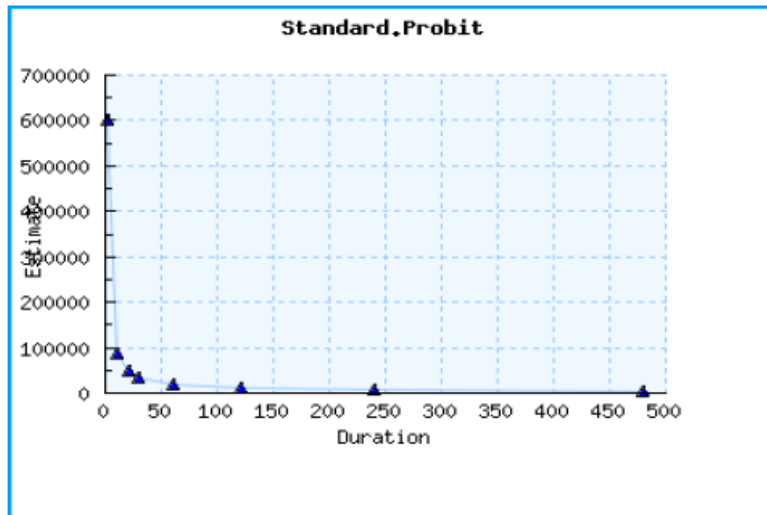
Reference concentrations LC1% and their 95% confidence intervals

	estimate	95% Confidence Interval
1	409956	[47100,7380000]
10	60709.1	[15900,347000]
20	34162.9	[11300,138000]
30	24405.6	[9260,81300]
60	13733.8	[6470,32900]
120	7728.44	[4390,13300]
240	4349.03	[2830,5730]
480	2447.33	[1540,3170]



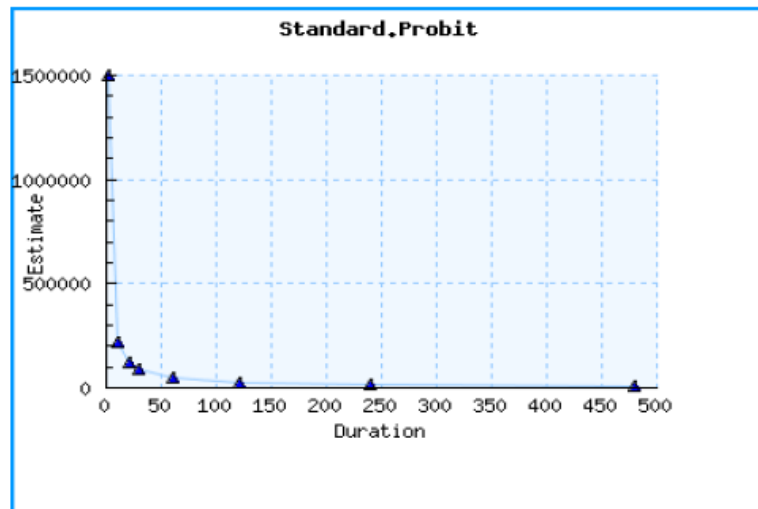
**Reference concentrations LC5%and their 95% confidence intervals**

	estimate	95% Confidence Interval
1	600096	[71800,10900000]
10	88866.5	[23900,513000]
20	50007.9	[17000,206000]
30	35725.2	[14100,120000]
60	20103.6	[9970,48200]
120	11312.9	[6970,19400]
240	6366.14	[4580,8120]
480	3582.42	[2500,4460]

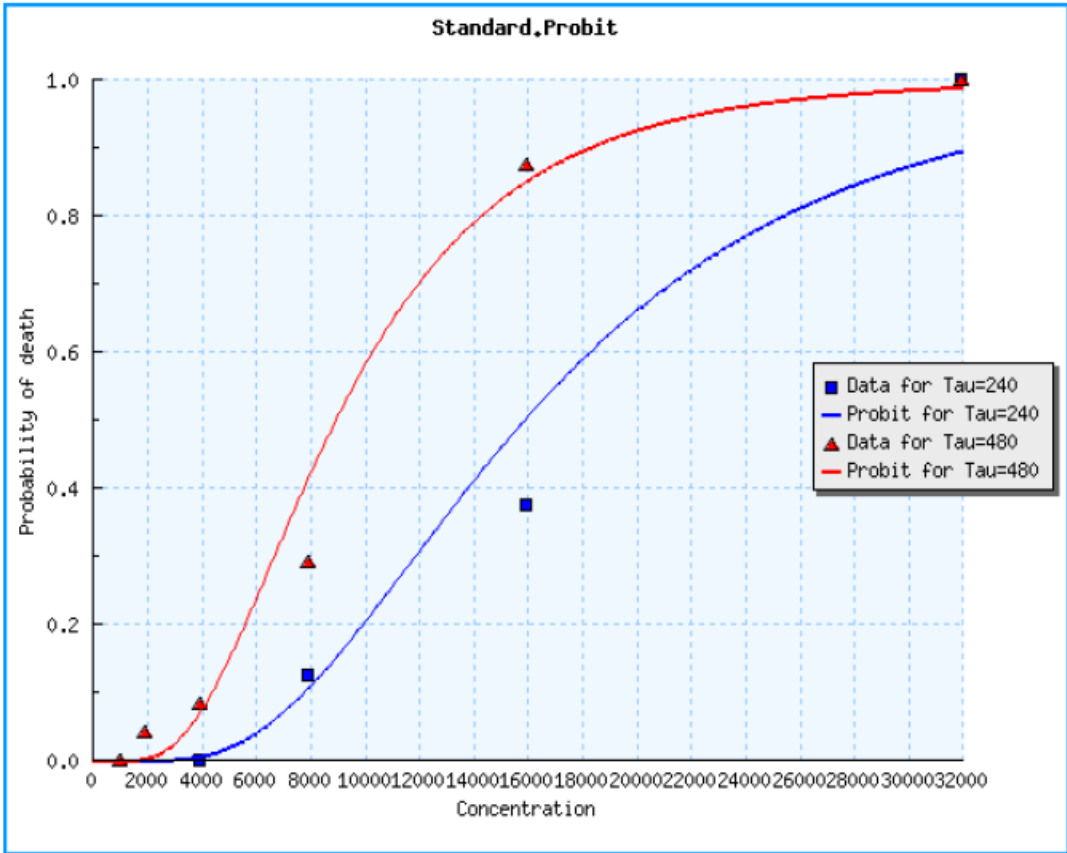


**Reference concentrations LC50% and their 95% confidence intervals**

	estimate	95% Confidence Interval
1	1498390	[193000,29400000]
10	221892	[63300,1350000]
20	124865	[45400,534000]
30	89202.5	[37500,312000]
60	50197	[26800,125000]
120	28247.4	[19100,50000]
240	15895.7	[13200,20400]
480	8944.99	[7280,10800]



4. Probability of an adverse response of all the simulation





## ANNEXE 4

### 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