

**Groupe d'Experts Toxicologues du Ministère de l'Ecologie,  
de l'Energie, du Développement Durable et de  
l'Aménagement du Territoire.**

**Seuils de toxicité aiguë**

Acide acrylique

N° CAS 79-10-7

Document préparé par :  
Isabelle Gaou  
Toxicologue

Version du 18/08/2008

<b>I. RESUME .....</b>	<b>3</b>
<b>2. INTRODUCTION.....</b>	<b>6</b>
<b>3. VALEURS OFFICIELLES EXISTANTES .....</b>	<b>8</b>
<b>4. DONNEES DE TOXICITE CHEZ L'HOMME.....</b>	<b>10</b>
4.1 Données disponibles chez l'homme .....	10
4.2 Données expérimentales chez les volontaires sains .....	11
<b>5. DONNEES DE TOXICITE CHEZ L'ANIMAL .....</b>	<b>12</b>
5.1 Etude des effets létaux .....	12
5.1.1 Chez les Rongeurs : Rat, Souris et Cobayes.....	12
5.2 Etude des effets non létaux .....	16
5.2.1 Chez les Rongeurs et le lapin .....	16
5.2.2 Chez le primate.....	17
<b>6. ANALYSE DES DONNEES DE TOXICITE .....</b>	<b>18</b>
6.1 Analyse des données de mortalité.....	18
6.1.1 Etude qualitative .....	18
6.1.2 Analyse quantitative .....	18
6.2 Analyse des effets non létaux.....	19
6.2.1 Synthèse des effets non létaux chez l'homme .....	19
6.2.2 Synthèse des effets non létaux chez l'animal .....	20
<b>7. REVUE DES RESULTATS.....</b>	<b>21</b>
7.1 Extrapolation des données expérimentales de l'animal à l'homme.....	21
7.2 Seuils d'effets létaux chez l'homme.....	21
7.3 Seuils des effets irréversibles.....	22
7.4 Seuils des effets réversibles.....	23
7.5 Seuil de perception olfactive.....	23
<b>8. CONCLUSION.....</b>	<b>24</b>
<b>9. REFERENCES .....</b>	<b>26</b>
<b>10. LISTE DES ANNEXES.....</b>	<b>28</b>

## I. RESUME

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

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

Dans ce contexte, le groupe d'experts du Ministère de l'Ecologie, de l'Energie, du Développement Durable et de l'Aménagement du Territoire (MEEDDAT) propose des "**seuils des premiers effets létaux**" (SPEL), des "**seuils des effets létaux significatifs**" (SELS), des "**seuils des effets irréversibles**" (SEI), des "**seuils des effets réversibles**" (S.E.R) et un "**seuil de perception**" (S.P.) pour l'acide acrylique.

### ♦ Seuils d'effets létaux

TEMPS (min)	SPEL	
	mg/m <sup>3</sup>	ppm
1	50651	17466
10	13810	4762
20	9338	3220
30	7427	2561
60	5023	1732
120	3396	1171
240	2297	792
480	1554	536

TEMPS (min)	SELS	
	mg/m <sup>3</sup>	ppm
1	64174	22129
10	17496	6033
20	11832	4080
30	9411	3245
60	6366	2195
120	4304	1484
240	2912	1004
480	1969	679

$$Y = 2,89 \ln(\text{concentration}) + 1,631 \ln(\text{temps}) - 30,558$$

$$n = 1,772 \quad \text{IC95 [0,926 - 2,242]}$$

Y est une fonction de l'équation probit.

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

◆ **Seuils d'effets irréversibles**

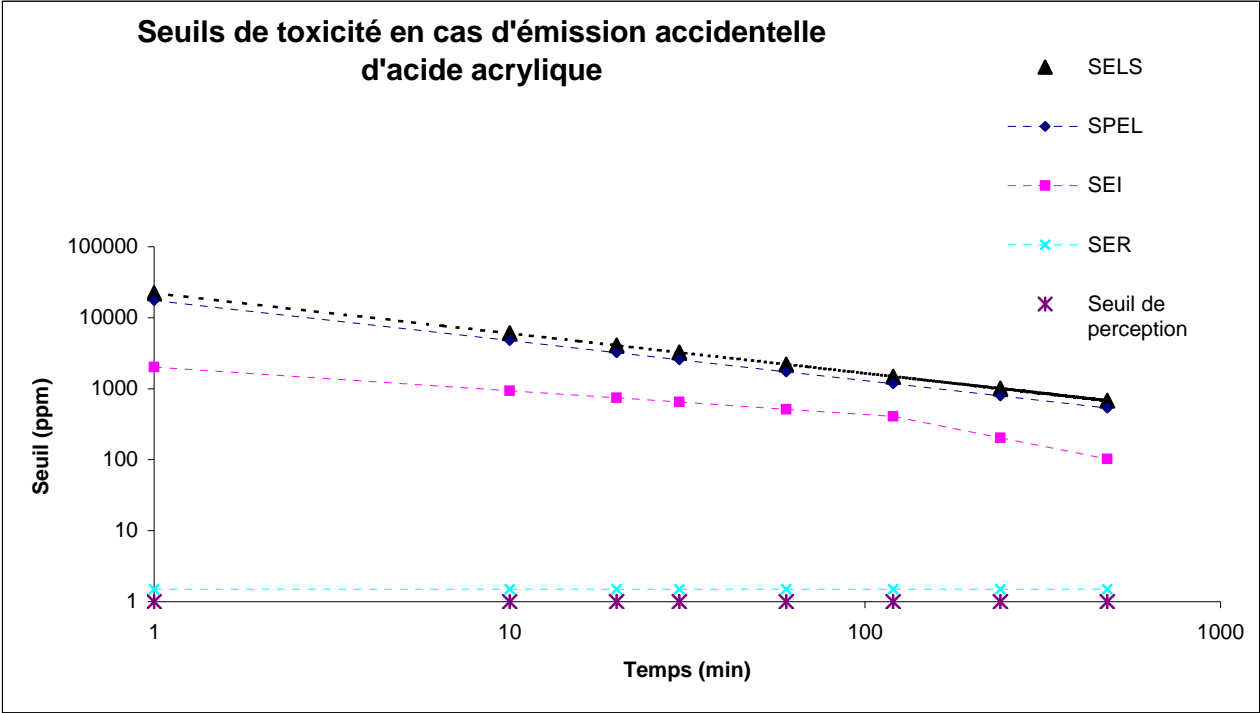
TEMPS (min)	SEI	
	mg/m <sup>3</sup>	ppm
1	5836	2012
10	2709	934
20	2150	741
30	1878	648
60	1491	514
120	1183	408
240	592	204
480	296	102

◆ **Seuils d'effets réversibles**

TEMPS (min)	SER	
	mg/m <sup>3</sup>	ppm
1	4.4	1.5
10		
20		
30		
60		
120		
240		
480		

◆ **Seuils de perception olfactive**

L'acide acrylique est détectable dès 0,1 ppm mais la majorité des individus le détectent autour de 1 ppm (INRS, 2005).



## **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'Écologie, de l'Énergie, du Développement Durable et de l'Aménagement du Territoire et du Ministère de la Santé, de la Jeunesse, des Sports et de la Vie associative, 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.

- 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) et 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, pour une durée d'exposition donnée, au dessus de laquelle des effets irréversibles peuvent apparaître au sein de la population exposée.

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

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

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

Les seuils sont élaborés par un groupe d'experts toxicologues 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'acide acrylique sont rassemblées dans le tableau ci-dessous :

Paramètre	Valeur/description	Référence
Nom chimique	Acide acrylique Acide-2-propénoïque Acide-prop-2-énoïque	INRS, 2005
Numéro CAS	79-10-7	INRS, 2005
Numéro EINECS	201-177-9	INRS, 2005
Formule chimique	C <sub>3</sub> H <sub>4</sub> O <sub>2</sub>	INRS, 2005
Etat physique	Liquide incolore à jaune pale (à 20°C)	INRS, 2005
Masse molaire	72,06	ECETOC, 1995
Tension de vapeur	3,8 hPa à 20°C 24 hPa à 50°C	ECETOC, 1995
Concentration à saturation de vapeurs	11,02 mg/L (3800 ppm) à 20°C 63,12 mg/l (21713 ppm) à 50°C	calculée
Solubilité	Infinie dans l'eau et les solvants	ECETOC, 1995
Température d'ébullition/fusion	141,6°C/14°C	ECETOC, 1995
Point d'éclair	46-52 °C	INRS, 2005
Limites d'explosibilité (% en volume)	Limite inf. : 2,4 – 5.3% Limite sup. : 8,0- 19,8 %	INRS, 2005
Facteurs de conversion à 20°C et 1013 hPa	1 ppm = 2.9 mg/m <sup>3</sup> 1 mg/m <sup>3</sup> = 0.344 ppm	INRS, 2005

L'acide acrylique est obtenu par oxydation du propylène en acroleïne puis de l'acroleïne en acide acrylique. Il peut être polymérisé et co-polymérisé pour produire des polymères anioniques hydrosolubles à haut ou faible poids moléculaire (agents

dispersants, flocculants, superabsorbants et détergents) utilisés entre autres dans les peintures, encres, colles, verres organiques, produits dentaires et orthopédiques. L'acide acrylique sert aussi de matière première pour la synthèse d'esters acryliques.

L'acide acrylique peut spontanément se polymériser par une réaction violente qui augmente considérablement la température et la pression. La polymérisation peut toutefois être inhibée par de petites quantités d'inhibiteur chimique notamment l'éther monométhyle d'hydroquinone (EMHQ). L'acide acrylique peut également se dimériser spontanément mais la réaction qui en découle n'est pas violente et le taux de dimérisation est dépendant de la température.

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

En France, Il n'existe pas de valeurs officielles publiées de seuils d'effets létaux et irréversibles.

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

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

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

Ces valeurs seuils pour l'acide acrylique sont :

ERPG 1	2 ppm
ERPG 2	50 ppm
ERPG 3	750 ppm

Le comité **A.E.G.L.s** (Acute Exposure Guideline Levels) a publié un rapport intermédiaire pour les valeurs A.E.G.L.s de l'acide acrylique (<http://www.epa.gov/oppt/aegl/pubs/results23.htm>). Ces valeurs ont le statut de "proposed" A.E.G.L.s. Ce sont des valeurs d'exposition maximales pour la population



lors de situations d'urgence où l'exposition varie de moins d'une heure à huit heures. Trois AEGL sont développés pour chacune des quatre périodes d'expositions (30 minutes, une heure, quatre heures et huit heures). Chaque valeur correspond à un niveau de sévérité d'effets toxiques. Les AEGLs proposées pour plusieurs substances sont publiés dans le Federal Register américain.

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

Dans le cas de l'acide acrylique, ces valeurs sont (rapport interim 2):

#### **Acide acrylique en ppm (mg/m<sup>3</sup>)**

	10 min	30 min	60 min	4 hr	8 hr
AEGL-1	1.5 (4.5)	1.5 (4.5)	1.5 (4.5)	1.5 (4.5)	1.5 (4.5)
AEGL-2	68 (200)	68 (200)	46 (140)	21 (63)	14 (42)
AEGL-3	480 (1400)	260 (780)	180 (540)	85 (260)	58 (170)

#### **Classement de l'acide acrylique :**

La substance est classée selon la directive D. 67/548/CEE modifiée par la directive D. 2004/73/CEE (29<sup>ème</sup> APT) :

C\_corrosif

N\_dangereux pour l'environnement

R10\_inflammable

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

R35\_provoque de graves brûlures

R50\_très toxique pour les organismes aquatiques

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

### **4.1 DONNEES DISPONIBLES CHEZ L'HOMME**

Un cas d'exposition accidentelle a été porté à la connaissance du Département de Toxicologie et Environnement d'ARKEMA.

Le 18-11-1993, lors d'une intervention sur une conduite d'acide acrylique glacial, avec débridage et soufflage de la conduite, il y a eu projection vers le visage de la personne concernée, d'acide acrylique et d'air (aérosol). Il est à noter également la présence de quelques ppm d'acide propionique et de 20 ppm d'éther monométhyle d'hydroquinone (EMHQ) utilisé comme stabilisateur.

Le produit est passé sous la visière de protection et le blessé a ressenti une brûlure des lèvres et des paupières droites. Un lavage immédiat à l'eau a été effectué. Une demi-heure plus tard, il a été constaté un œdème du visage (pommettes) et des paupières. La peau était érythémateuse légèrement prurigineuse. Les conjonctives oculaires étaient irritées. Vingt-quatre heures après l'accident, l'œdème avait régressé, sans disparaître totalement, la peau était encore érythémateuse.

D'autres cas d'intoxication aiguë ont montré que les vapeurs d'acide acrylique causaient chez les travailleurs exposés, des irritations oculaires et nasales et que le contact avec le liquide pouvait produire des brûlures de la peau et des yeux ainsi qu'une cécité (OEHHA, 1999). Les autres effets rapportés font état de réactions allergiques plutôt de type urticaire mais généralement l'acide acrylique incriminé n'était pas pur.

## 4.2 DONNEES EXPERIMENTALES CHEZ LES VOLONTAIRES SAINS

- **Renshaw, 1988 - Cotation 2**

*Cette étude est la seule étude réalisée chez l'homme. Une dizaine de mesure a été réalisée, cependant, les résultats ne sont pas reportés individuellement et le type ainsi que la mesure de l'exposition n'ont pas été totalement détaillés.*

Il s'agit d'une expérience industrielle rapportée à partir d'exposition à l'acide acrylique. Le mesurage a été réalisé individuellement ou en atmosphère. Une dizaine de personne a été exposée Comme présenté dans le tableau ci-dessous :

Durée d'exposition (min)	concentration (ppm)	Type de mesurage	Nombre d'essai/ personnes exposées (a)	Effets
10	63	individuelle	1/1	légère irritation de la gorge
16-20	5,0 -17,2	Individuelle ou atmosphère	3/≥3	irritation sévère mais intermittente des yeux
30	4,5-23,0	Individuelle	2/2	irritation des yeux <sup>(b)</sup>
36-152	0,3-1,6	atmosphère	3/≥3	odeur fortement décelable, légère irritation des yeux
78-93	5,8-11,6	individuelle	2/2	Aucune effet clinique parmi les travailleurs (personnes exposées)

(a) : chaque mesure est considérée comme provenant d'un individu

(b) : d'autres travailleurs exposés aux mêmes concentrations pendant plus d'1h30 n'ont montré aucun symptôme.

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

### **5.1 ETUDE DES EFFETS LETAUX**

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

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

La plupart des études de détermination de la toxicité aiguë (CL<sub>50</sub>) par inhalation sont effectuées sur des rongeurs. Les espèces généralement utilisées sont le rat et la souris.

Les principaux résultats disponibles sont reportés ci-après :

- **Hagan et Emmons, 1988 – cotation 1**

*Bien que cette étude ne soit pas disponible dans son intégralité, le rapport intérim 2/2004 AEGL pour l'acide acrylique en fait une description détaillée et corrige même certaines erreurs parues dans le rapport. Par ailleurs, les résultats obtenus notamment avec les vapeurs d'acide acrylique sont cohérents avec ceux issus d'autres articles. L'étude a été menée selon les BPL suivant la ligne directrice OCDE 403.*

Cette étude détermine la relation entre le temps et l'apparition de mortalité en soumettant des rats Sprague-Dawley à 1) une exposition oro-nasale d'aérosols d'acide acrylique, 2) une exposition corps entier à des aérosols d'acide acrylique, 3) une exposition corps entier à des vapeurs d'acide acrylique.

Les conditions d'expérimentation ont été bien contrôlées (analyses des concentrations ainsi que de la taille des particules).

Aucune mortalité n'a été observée dans les conditions d'exposition oro-nasale aux aérosols et d'exposition corps entier aux vapeurs d'acide acrylique (*voir tableau ci-dessous et l'annexe 4*). Cependant, il est à noter que dans le cas de l'exposition aux vapeurs, la concentration maximale (i.e. concentration à saturation) n'a pu être atteinte.

**Effets létaux de l'acide acrylique (AA) chez le rat après exposition aiguë par inhalation Hagan et Emmons (1988)**

Exposition				Nombre de rats exposés			Nombre de rats morts		
Etat physique de l' AA	condition	Temps (mn)	Concentration d'AA (ppm)	M	F	total	M	F	total
aérosol	Corps entier	30	2925	5	5	10	0	0	0
aérosol	Corps entier	30	3452	5	5	10	2	0	2
aérosol	Corps entier	30	3654	5	5	10	1	0	1
aérosol	Corps entier	30	3954 <sup>a</sup>	5	5	10	3	0	3
aérosol	Corps entier	30	4025	5	5	10	2	0	2
aérosol	Corps entier	30	4076	5	5	10	2	1	3
aérosol	Corps entier	30	4384	5	5	10	2	0	2
aérosol	Corps entier	30	4441 <sup>a</sup>	5	5	10	0	0	0
aérosol	Corps entier	30	4687	5	5	10	2	2 <sup>b</sup>	4
aérosol	Corps entier	30	4715	5	5	10	1	0	1
aérosol	Corps entier	60	2713	3	3	6	2	2	4
aérosol	Corps entier	60	2767	6	6	12	0	1	1
aérosol	Corps entier	60	2773	6	6	12	0	0	0
aérosol	Corps entier	60	2848	6	6	12	1	0	1
aérosol	Corps entier	60	3032	6	6	12	1	0	1
aérosol	Corps entier	60	3197	6	6	12	1 <sup>b</sup>	0	1
aérosol	Corps entier	60	4208	3	3	6	2	3	5
aérosol	Corps entier	120	1224 <sup>a</sup>	5	5	10	0	0	0
aérosol	Corps entier	120	2363 <sup>a</sup>	5	5	10	5	3	8
aérosol	Corps entier	120	2641	4	4	8	3	0	3
aérosol	Corps entier	120	2852	6	6	12	2	3	5
aérosol	Corps entier	120	2913	6	6	12	3	2	5
aérosol	Corps entier	120	3305	4	4	8	4	3	7
aérosol	Corps entier	120	3413	5	5	10	5	5	10
aérosol	oro-nasale	30	757	2	3	5	0	0	0
aérosol	oro-nasale	30	1051	3	2	5	0	0	0
aérosol	oro-nasale	30	1075	3	2	5	0	0	0
aérosol	oro-nasale	30	1195	2	3	5	0	0	0
aérosol	oro-nasale	30	1717	5	5	10	0	0	0
aérosol	oro-nasale	30	2912	5	5	10	0	0	0
aérosol	oro-nasale	30	3493	5	5	10	0	0	0
aérosol	oro-nasale	30	3850	5	5	10	0	0	0
aérosol	oro-nasale	60	1088	2	3	5	0	0	0
aérosol	oro-nasale	60	1225	3	2	5	0	0	0
aérosol	oro-nasale	60	2200	3	2	5	0	0	0
aérosol	oro-nasale	60	3228	3	2	5	0	0	0
aérosol	oro-nasale	60	3568	3	2	5	0	0	0
aérosol	oro-nasale	60	3882	3	2	5	0	0	0
aérosol	oro-nasale	120	1223	5	5	10	0	0	0
aérosol	oro-nasale	120	2362	2	2	4	0	0	0
aérosol	oro-nasale	120	2931	2	2	4	0	0	0

aérosol	oro-nasale	120	3512	2	2	4	0	0	0
aérosol	oro-nasale	120	3922	2	2	4	0	0	0
Vapeur	Corps entier	60	928	10	10	20	0	0	0
Vapeur	Corps entier	60	932	5	5	10	0	0	0
Vapeur	Corps entier	60	1165	10	10	20	0	0	0
Vapeur	Corps entier	60	1439	5	5	10	0	0	0
Vapeur	Corps entier	60	2142	5	5	10	0	0	0

M : male F : femelle

<sup>a</sup> : valeurs corrigées et/ou confirmées dans le rapport interim AEGL 2004 suite aux erreurs contenues dans le document original.

<sup>b</sup> : comme rapporté dans le document AEGL.

Au total, 242 rats (24 groupes) ont été soumis à une exposition corps entier d'aérosols d'acide acrylique à différentes concentrations. Ces données ont été utilisées pour déterminer selon le modèle d'analyse Probit de Finney (1977), adapté par Ten Berge et al, (1986) les CL<sub>50</sub> et CL<sub>01</sub> telles que présentées dans le document original/ ou recalculées par le comité AEGLs (voir tableau ci-dessous).

Exposition	Données Hagan et Emmons/ données comité AEGL		
	30 min	60 min	120 min
CL <sub>50</sub> (ppm)	5565/5652	3745/3850	2520/2636
CL <sub>01</sub> (ppm)	3005/2638	2020/1806	1360/1236

En ce qui concerne les signes de toxicité, une irritation de la muqueuse nasale, des voies respiratoires supérieures et inférieures ainsi que des yeux a été observée dans tous les groupes. Des opacifications cornéennes ainsi qu'une alopecie de la partie distale de la queue ont également été notées. L'autopsie après 14 jours d'observation a montré des altérations macroscopiques des poumons, des yeux et de la peau.

- **Majka et coll., 1974 - Cotation 4**

*L'article relatant cette étude est rédigée en polonais et donne peu d'éléments sur la méthodologie utilisée. Cependant, il s'agit de la référence la plus citée (ECETOC, 1995 ; AEGLs interim report 2/2004 ; EU Risk Assessment final report 2002 ; OEHHA, 1999 ; INRS, 2005...)*

Les animaux (rats mâles) ont été exposés aux vapeurs d'acide acrylique (pureté de l'acide à 99%) dans une chambre d'inhalation de 0,045 m<sup>3</sup> de volume (système dynamique avec un débit air de 100-120 l/h, pas plus d'information sur la méthodologie). Une concentration létale 50% a été déterminée avec des mortalités observées dans les 48 heures après le traitement :

- **CL<sub>50</sub> de 3600 mg/m<sup>3</sup>/4h (1238 ppm/4h)**

L'histopathologie des rats sacrifiés dans les 48 heures après traitement a montré aux doses de 2970 mg/m<sup>3</sup> (dose non létale) et 3600 mg/m<sup>3</sup> (dose létale), une congestion des organes internes. Au niveau du système respiratoire, il a été observé : une irritation sévère de la muqueuse bronchique, un exsudat dans la lumière bronchique, des macrophages dans les **vésicules luminales ?? (vesicle lumen)** ainsi qu'une

irritation focale intraparenchymale. L'autopsie des animaux sacrifiés à la fin des 14 jours d'observation n'a rien révélé.

- **Gage et coll., 1970 - cotation 3**

*Etude non BPL mais assez bien renseignée quant aux conditions de l'étude. Cependant, il n'y a pas eu d'analyse des concentrations de vapeur générées.*

Quatre rats Alderley-Park (deux mâles et deux femelles) ont été exposés en une seule occasion pendant 5 heures à 6000 ppm (19000 mg/m<sup>3</sup>) de vapeurs d'acide acrylique. Une irritation du nez et des yeux, associée à des difficultés respiratoires ainsi qu'une perte de conscience suivie de mort a été notée chez 1 des 4 animaux. L'autopsie a révélé une hémorragie pulmonaire ainsi qu'une dégénérescence du foie et des tubules rénaux.

- **Smyth et coll., 1962 – cotation 3**

*Etude non BPL mais bien renseignée quant à la méthodologie utilisée cependant la publication de Carpenter et coll., 1974 qui montre des différences de résultats semble indiquer que l'échantillon utilisé dans cette étude s'est polymérisé avant d'atteindre le tractus respiratoire des animaux. De plus, il n'y a pas eu d'analyse des concentrations générées.*

Six rats mâles albinos ont été exposés corps entier à des vapeurs concentrées d'acide acrylique (pas d'information plus précise) pendant 8 heures. Aucune mortalité n'a été observée. Pas d'information concernant d'éventuels signes cliniques.

- **Carpenter et coll., 1974 – cotation 3**

*Méthodologie identique à Smyth et coll., 1962.*

Les résultats sont présentés dans le tableau ci-dessous :

Exposition				Nombre de rats exposés	Nombre de rats morts
Etat physique de l' AA	condition	Temps (hr)	Concentration d'AA (ppm)		
vapeurs	corps entier	1	concentrées <sup>a</sup>	6	0
		8	2000	6	0
		8	4000	6	6

a : l'exposition à des vapeurs concentrées d'acide acrylique n'a pas été renseignée plus précisément.

- **Nachreiner et Dodd, 1988 – cotation 1**

*Etude menée et selon une méthode comparable à la ligne directrice n°403 de l'OCDE et les BPL, cependant l'absence de mortalité empêche son exploitation pour la détermination des seuils.*

Cinq animaux par groupes ont été exposés pendant une heure à des concentrations de vapeurs statiques (par évaporation) d'acide acrylique de 1394 ou 1442 ppm ou à des concentrations de vapeurs dynamiques (par bullage) de 2352 ppm. Aucune mortalité n'a été observée; les signes cliniques se sont limités à une irritation

respiratoire et oculaire. A 2352 ppm, 2 males et 3 femelles présentaient une opacification de la cornée entre les jours 1 à 10 post exposition. L'examen macroscopique n'a pas révélé d'anomalie.

- **Silver et Murphy, 1981 – Cotation 2**

*Pas d'informations sur la conduite de l'étude selon les BPL ou non, cependant, la méthodologie semble bien renseignée et les concentrations d'acide acrylique ont été mesurées régulièrement tout au long de l'étude.*

Cinq à six animaux (rats mâles Holtzman) ont été exposés 4 heures à des concentrations de vapeur dynamique d'acide acrylique. La mortalité a été enregistrée uniquement sur les 72h suivant l'exposition. Les animaux ont subi un pré-traitement à l'huile de maïs (voie i.p.) pour servir de contrôle à un groupe pré-traité avec le TOTP, un inhibiteur de carboxyesterases. Les résultats sont présentés dans le tableau ci-dessous :

Exposition				Nombre de rats exposés	Nombre de rats morts
Etat physique de l' AA	condition	Temps (hr)	Concentration d'AA (ppm)		
Vapeurs dynamiques	corps entier	4	1300	6	0
			1600	6	6
			2100	5	5

Avant leur mort, les animaux ont présenté des signes d'irritation nasale et oculaire suivie de dyspnée et d'une dégradation de leur condition physique.

- **Izmerov et coll., 1982 – cotation 4**

*Pas d'info supplémentaire, publication non trouvée.*

Etude rapportant une LC<sub>50</sub>/2h à 5300 ± 500 mg/m<sup>3</sup> (1765 ± 167 ppm) chez la souris.

## 5.2 ETUDE DES EFFETS NON LETAUX

### 5.2.1 CHEZ LES RONGEURS ET LE LAPIN

Dans l'étude de Hagan et Emmons (1988), un effet critique est l'opacification de la cornée. Bien que les auteurs aient pu observer une réversibilité chez certains animaux, cette lésion est de façon générale persistante. La plus faible concentration non létale entraînant une opacité de la cornée (observation réalisée un jour après l'exposition) est la dose de 1224 ppm pour une durée d'exposition de 120 minutes.

Les autres études précédemment citées ne permettent pas de caractériser avec précision le profil des effets non létaux (dose utilisée et nombre d'animaux atteints) cependant les signes cliniques observés sont identiques à ceux observés en cas de létalité à savoir une irritation des yeux et du tractus respiratoire. Ces effets commencent à être perçus dans des études subchroniques autour de 200-300 ppm chez le rat (Miller et coll., 1981 ; Klimisch et Hellwig, 1991 ; Gage, 1970) et de 34 ppm chez le lapin (Neeper-Bradley et coll., 1997).



## 5.2.2 CHEZ LE PRIMATE

- **Rohm & Haas Co. (1995) + Harkema (2001) – cotation 2**

*Pas d'indication sur la conduite de l'étude selon les BPL ou non mais les études sont bien renseignées quant à la caractérisation de l'exposition.*

Dans cette étude, 2 groupes de 3 cynomolgus ont été exposés à 75 ppm d'acide acrylique pendant 3 ou 6 heures (tête uniquement). Aucun signe clinique et aucune anomalie macroscopique n'ont été observés. Cependant l'examen microscopique des cavités nasales (Harkema, 2001) a montré une dégénérescence focale et une nécrose de l'épithélium olfactif avec une légère inflammation avec une sévérité temps-dépendant.

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

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

#### **6.1.1 ETUDE QUALITATIVE**

Une étude répondant à des critères de qualité pertinents correspondant aux conditions d'exposition accidentelle (espèces, conditions expérimentales) et de résultats a été retenue. Cette étude est celle de Hagan and Emmons, 1981, revue et corrigée par le comité AEGLs (US-EPA) pour la définition des AEGLs de l'acide acrylique (interim report, 2004).

Un résumé détaillé des conditions de cette étude se trouve en annexe 1.

#### **6.1.2 ANALYSE QUANTITATIVE**

Cette analyse quantitative a été effectuée à partir de l'étude retenue ci-dessus. 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 :  $p$  est donc la probabilité qu'un individu choisi au hasard et exposé à une concentration  $C$  de substance pendant un temps  $t$  présente une réponse (mortalité),

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

en supposant une distribution log-normale des tolérances, c'est-à-dire que le logarithme des tolérances est distribué selon une loi Normale centrée réduite.

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

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

Pour faire fonctionner ce modèles mathématiques, 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  $i$ .

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)].

Nous pouvons alors écrire :

$$\begin{aligned}\text{CL1\%} &= \exp(\mu - 2,33\sigma - m\log(\tau)) \\ \text{CL5\%} &= \exp(\mu - 1,645\sigma - m\log(\tau)) \\ \text{CL50\%} &= \exp(\mu - m\log(\tau))\end{aligned}$$

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

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

$$Y = 2,89 \ln(\text{concentration}) + 1,631 \ln(\text{temps}) - 30,558$$

$$n = 1,772 \quad \text{IC95 [0,926 - 2,242]}$$

Y est une fonction de l'équation probit.

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

## **6.2 ANALYSE DES EFFETS NON LETAUX**

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

Le compte-rendu d'accident Arkema ainsi que les données dans la littérature (OEHHA, 1999) ont montré que les vapeurs d'acide acrylique pouvaient causer chez les personnes exposées, des irritations oculaires et nasales et que le contact avec le liquide pouvait produire des brûlures de la peau et des yeux ainsi qu'une cécité. Quelques manifestations allergiques probablement favorisées par des impuretés contenues dans l'acide acrylique ont été dénombrées.

L'étude de Renshaw réalisée sur un petit nombre de volontaires sains a montré qu'une légère irritation des yeux pouvait s'observer à partir de concentrations tournant autour de 0,3 à 1,6 ppm (pour une exposition allant de 30 minutes à 2,5 heures) tandis qu'une irritation de la gorge s'observait à partir de la dose de 63 ppm (pour une exposition de 10 minutes). Une réversibilité de l'irritation oculaire a pu être démontrée aux concentrations allant de 4,5 ppm à 23 ppm.

## **6.2.2 SYNTHÈSE DES EFFETS NON LÉTAUX CHEZ L'ANIMAL**

Dans l'étude de Hagan et Emmons (1988), un effet critique est l'opacification de la cornée. Bien que les auteurs aient pu observer une réversibilité chez certains animaux, cette lésion est de façon générale persistante. La plus faible concentration non létale entraînant une opacité de la cornée (observation réalisée un jour après l'exposition) est la dose de 1224 ppm pour une durée d'exposition de 120 minutes.

Une irritation des yeux et du tractus respiratoire est observée lors d'exposition à l'acide acrylique. Ces effets commencent à être perçus dans des études subchroniques autour de 200-300 ppm chez le rat (Miller et coll., 1981 ; Klimisch et Hellwig, 1991 ; Gage, 1970) et de 34 ppm chez le lapin (Neeper-Bradley et coll., 1997). Chez le singe, une exposition à 75 ppm d'acide acrylique pendant 3 ou 6 heures a montré une dégénérescence focale et une nécrose de l'épithélium olfactif avec une légère inflammation dont la sévérité était temps-dépendant (Rohm & Haas Co., 1995 ; Harkema, 2001).

## **7. REVUE DES RESULTATS**

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

Des études de létalité sont disponibles chez l'animal. Les seules données individuelles de mortalité permettant une analyse pertinente par le logiciel probit de l'INERIS (au moins deux temps d'exposition) sont celles obtenues chez le rat (Hagan et Emmons, 1988). Seules les données individuelles d'exposition corps-entier ont été retenues pour déterminer les SEL.

Les études métaboliques réalisées chez le rat (Kutzman et coll., 1982) montrent que l'acide acrylique est rapidement absorbé et principalement métabolisé en acide 3-hydroxypropionique (métabolite physiologique), en CO<sub>2</sub> (environ 60%) et en acide mercapturique qui sont éliminés dans l'air exhalé et les urines. La demi-vie de l'acide acrylique est courte.

L'acide acrylique est hautement soluble dans l'eau et donc se solubilise dans la muqueuse épithéliale des voies respiratoires supérieures (chez le rat, l'acide acrylique est complètement absorbé dans les muqueuses des fosses nasales). L'irritation est causée principalement par l'acide acrylique et il n'a jamais été mis en évidence dans la littérature d'effets observés reliés à un quelconque métabolite.

Les données disponibles chez l'homme et le rat permettent de penser que le mécanisme d'action toxique de cette substance est semblable dans les 2 espèces, l'acide acrylique étant un irritant respiratoire, cutané et oculaire.

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

L'étude retenue est celle d'Hagan et Emmons, 1988, réalisée chez le rat. Les calculs des concentrations létales ont été faits avec le logiciel probit standard (annexe 3).

Les valeurs obtenues pour les CL<sub>01</sub> et CL<sub>05</sub> sont les suivantes :

<b>CL<sub>01</sub> (ppm)</b>		<b>CL<sub>05</sub> (ppm)</b>	
<b>Temps (min)</b>	<b>Rat</b>	<b>Temps (min)</b>	<b>Rat</b>
1	17466	1	22129
10	4762	10	6033
20	3220	20	4080
30	2561	30	3245
60	1732	60	2195
120	1171	120	1484
240	792	240	1004
480	536	480	679

Il est donc convenu de retenir ces valeurs pour la fixation des seuils des effets létaux en cas d'émission accidentelle d'acide acrylique. Bien qu'à 20°C la concentration atmosphérique de l'acide acrylique à saturation de vapeur (CVS) soit de 3800 ppm

(11020 mg/m<sup>3</sup>), l'acide acrylique peut être utilisée à chaud ou subir une polymérisation explosive (exothermique) et sa CVS à 50°C est alors de 21713 ppm.

TEMPS (min)	SPEL	
	mg/m <sup>3</sup>	ppm
1	50651	17466
10	13810	4762
20	9338	3220
30	7427	2561
60	5023	1732
120	3396	1171
240	2297	792
480	1554	536

TEMPS (min)	SELS	
	mg/m <sup>3</sup>	ppm
1	64174	22129
10	17496	6033
20	11832	4080
30	9411	3245
60	6366	2195
120	4304	1484
240	2912	1004
480	1969	679

### 7.3 SEUILS DES EFFETS IRREVERSIBLES

Il est proposé de se baser sur les données cliniques disponibles dans l'étude de Hagan et Emmons (1988). L'effet critique retenu est l'opacification de la cornée. Bien que les auteurs aient pu observer une réversibilité chez certains animaux, cette lésion est de façon générale persistante. La plus faible concentration non létale entraînant une opacité de la cornée (observation réalisée un jour après l'exposition) est la dose de 1224 ppm pour une durée d'exposition de 120 minutes.

Il est proposé d'utiliser un facteur d'extrapolation inter-espèces de 1 puisque l'acide acrylique a une action essentiellement locale et un facteur d'extrapolation intra-espèces de 3.

Il est donc retenu le couple exposition 408 (1224 : 3) ppm / 120 minutes et proposé d'extrapoler vers les temps les plus courts avec n=3 et vers les temps les plus longs avec n=1 comme cela est suggéré dans la méthodologie Acutex.

Les SEI obtenus sont les suivants:

TEMPS (min)	SEI	
	mg/m <sup>3</sup>	ppm
1	5836	2012
10	2709	934
20	2150	741
30	1878	648
60	1491	514
120	1183	408
240	592	204
480	296	102

#### 7.4 SEUILS DES EFFETS REVERSIBLES

Les données disponibles sont insuffisantes pour définir un seuil d'effets réversibles précis pour les différents temps d'exposition. Cependant, l'étude de Renshaw (1988) montre une irritation des yeux chez des travailleurs exposés à des concentrations d'acide acrylique allant de 4,5 - 23 ppm pendant 30 minutes, alors que d'autres travailleurs exposés aux mêmes concentrations pendant plus d'une heure et demi n'ont montré aucun symptôme. Par conséquent la concentration la plus faible (4,5 ppm) peut être considérée pour dériver un SER, assujettie d'un facteur 1/3 pour tenir compte de la variabilité individuelle.

$$\text{SER} = 4,5 \times 1/3 = 1,5 \text{ ppm}$$

TEMPS (min)	SER	
	mg/m <sup>3</sup>	ppm
1	4,4	1,5
10		
20		
30		
60		
120		
240		
480		

#### 7.5 SEUIL DE PERCEPTION OLFACTIVE

L'acide acrylique dégage une odeur âpre, piquante. Celle-ci est détectable dès 0,1 ppm mais la majorité des individus la détectent autour de 1 ppm (INRS, 2005).

## **8. CONCLUSION**

### ◆ **Seuils d'effets létaux**

<b>TEMPS (min)</b>	<b>SPEL</b>	
	<b>mg/m<sup>3</sup></b>	<b>ppm</b>
1	50651	17466
10	13810	4762
20	9338	3220
30	7427	2561
60	5023	1732
120	3396	1171
240	2297	792
480	1554	536

<b>TEMPS (min)</b>	<b>SELS</b>	
	<b>mg/m<sup>3</sup></b>	<b>ppm</b>
1	64174	22129
10	17496	6033
20	11832	4080
30	9411	3245
60	6366	2195
120	4304	1484
240	2912	1004
480	1969	679

### ◆ **Seuils d'effets irréversibles**

<b>TEMPS (min)</b>	<b>SEI</b>	
	<b>mg/m<sup>3</sup></b>	<b>ppm</b>
1	5836	2012
10	2709	934
20	2150	741
30	1878	648
60	1491	514
120	1183	408
240	592	204
480	296	102



◆ **Seuils d'effets réversibles**

TEMPS (min)	SER	
	mg/m <sup>3</sup>	ppm
1	4,4	1,5
10		
20		
30		
60		
120		
240		
480		

◆ **Seuils de perception olfactive**

L'acide acrylique est détectable dès 0,1 ppm mais la majorité des individus la détectent autour de 1 ppm (INRS, 2005).

## **9. References**

Carpenter C.P., C.S. Weil and H.F. Smyth, 1974. Range-finding toxicity data: List VIII. *Toxicol. Appl. Pharmacol.* 28, 313-319.

ECB, European Chemicals Bureau, 2001. Risk Assessment Report. 2-Propenoic acid (acrylic acid). Final report, 2002. European Chemicals Bureau, Joint Research Centre, Ispra, Italy.

ECETOC (1995) Joint Assessment of Commodity Chemicals N°34.

Finney, D.J., 1977. *Probit Analysis*. Cambridge University Press, London, 1977.

Gage J.C., 1970. The subacute inhalation toxicity of 109 industrial chemicals. *Brit. J. Ind. Med.* 27, 1-18.

Hagan, J.V. and H.F. Emmons, 1988. Acrylic acid - acute inhalation toxicity study in rats. Unpublished report No. 87R-106, Rohm and Haas Company, Spring House, PA, USA, 1988.

Harkema, 2001. Single Dose Inhalation Toxicity Study of Ethyl Acrylate And Acrylic Acid in Nonhuman Primates: Histopathology Report. Letter of Dr. Jack R. Harkema, Michigan State University, East Lansing to BAMM, dated November 26, 2001.

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

INRS (2005) Fiche toxicologique 223 (Acide d'acrylique)

Izmerov N.F., I.V. Sanotsky and K.K. Sidorov, 1982. IN : Toxicometric parameters of industrial toxic chemicals under single exposure, Centre of International Projects, GKNT, Moscow.

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

Klimisch, H.-J., Hellwig, J. (1991). The prenatal inhalation toxicity of acrylic acid in rats. *Fundam. Appl. Toxicol.* 16, 656-666.

Kutzman R.S., G.J. Meyer and A.P. Wolff, 1982. The biodistribution and metabolic fate of <sup>11</sup>C-acrylic acid in the rat after acute inhalation exposure or stomach intubation. *J. Toxicol. Environ. Health* 10, 969-979.

Loomax, L.G., D.W. Brown and C.B. Frederick, 1994. Regional histopathology of the mouse nasal cavity following two weeks of exposure to acrylic acid for either 6 or 22h per day. Abstract presented at a Meeting on Nasal Toxicity and dosimetry of Inhaled Xenobiotics: Implications for human health, Durham, North Carolina, 20-22 September 1993, Inhal.

Majka J., K. Knobloch and J. Stetkiewicz, 1974. Evaluation of acute and subacute toxicity of acrylic acid. *Medycyna Pracy* 25, 427-435, study description in English in ECB (2001).

Miller R.R., J.A. Ayres, G.C. Jersey and M.J. McKenna, 1981. Inhalation toxicity of acrylic acid. *Fund. Appl. Toxicol.* 1, 271-277.

Nachreiner, D.J. and D.E. Dodd, 1988. Acrylic acid: acute vapor inhalation toxicity test in rats. Bushy Run Research Center, Project Report 51-577, cited in BG Chemie, 1990.

Neeper-Bradley T.L., E.H. Fowler, I.M. Pritts and T.R. Tyler, 1997. Developmental toxicity study of inhaled acrylic acid in New Zealand White rabbits. *Food Chem. Toxicol.* 35, 869-880.

OEHHA (1999) Determination of Acute Reference Exposure Levels for Airborne Toxicants. Acrylic Acid. ([http://www.oehha.ca.gov/air/acute\\_rels/pdf/79107A.pdf](http://www.oehha.ca.gov/air/acute_rels/pdf/79107A.pdf)).

Renshaw, F.M., 1988. F.M. Renshaw, Rohm & Haas Company, personal communication cited in AIHA, 1991 and provided by fax by Dr. J.E. McLaughlin, Rohm & Haas Co. on 18 July 2000.

Rohm and Haas Co., 1995. Single Dose Inhalation Toxicity Study of Ethyl Acrylate (EA) And Acrylic Acid (AA). Unpublished study report, dated September 12, 1995.

Silver, E.H., D.E. Leith and S.D. Murphy, 1981. Potentiation by triorthotolyl phosphate of acrylate ester-induced alterations in respiration. *Toxicol.* 22, 193-203.

Ten Berge W.F., A. Zwart and L.M. Appelman, 1986. Concentration-time mortality response relationship of irritant and systemically acting vapours and gases. *J. Haz. Mat.* 13, 301-309.

Union Carbide Co., 1977. Toxicological studies: acrylic acid glacial. Union Carbide Corporation, Industrial and Toxicology Department, unpublished report, cited in WHO (1997).

## **10. LISTE DES ANNEXES**

<b>Repère</b>	<b>Désignation précise</b>	<b>Nb pages</b>
Annexe 1	Principales données expérimentales sur la mortalité induite par l'acide acrylique.	1
Annexe 2	Seuils des effets létaux déterminés pour l'acide acrylique chez le rat (Hagan and Emmons, 1988).	1
Annexe 3	Résultats obtenus en sortie du logiciel Probit standard	4
Annexe 4	Résumé détaillé de l'étude	1
Annexe 5	Critères pour la détermination de la cotation d'une étude	1

## Annexe 1

Principales données expérimentales sur la mortalité induite par l'acide acrylique (AA)

Exposition				Nombre de rats exposés			Nombre de rats morts		
Etat physique De l' AA	condition	Temps (hr)	Concentration D'AA (ppm)	M	F	total	M	F	total
aérosol	Corps entier	30	2925	5	5	10	0	0	0
aérosol	Corps entier	30	3452	5	5	10	2	0	2
aérosol	Corps entier	30	3654	5	5	10	1	0	1
aérosol	Corps entier	30	3954 <sup>a</sup>	5	5	10	3	0	3
aérosol	Corps entier	30	4025	5	5	10	2	0	2
aérosol	Corps entier	30	4076	5	5	10	2	1	3
aérosol	Corps entier	30	4384	5	5	10	2	0	2
aérosol	Corps entier	30	4441 <sup>a</sup>	5	5	10	0	0	0
aérosol	Corps entier	30	4687	5	5	10	2	2 <sup>b</sup>	4
aérosol	Corps entier	30	4715	5	5	10	1	0	1
aérosol	Corps entier	60	2713	3	3	6	2	2	4
aérosol	Corps entier	60	2767	6	6	12	0	1	1
aérosol	Corps entier	60	2773	6	6	12	0	0	0
aérosol	Corps entier	60	2848	6	6	12	1	0	1
aérosol	Corps entier	60	3032	6	6	12	1	0	1
aérosol	Corps entier	60	3197	6	6	12	1 <sup>b</sup>	0	1
aérosol	Corps entier	60	4208	3	3	6	2	3	5
aérosol	Corps entier	120	1224 <sup>a</sup>	5	5	10	0	0	0
aérosol	Corps entier	120	2363 <sup>a</sup>	5	5	10	5	3	8
aérosol	Corps entier	120	2641	4	4	8	3	0	3
aérosol	Corps entier	120	2852	6	6	12	2	3	5
aérosol	Corps entier	120	2913	6	6	12	3	2	5
aérosol	Corps entier	120	3305	4	4	8	4	3	7
aérosol	Corps entier	120	3413	5	5	10	5	5	10

M : male                      F : femelle                      AA: acide acrylique

<sup>a</sup> : valeurs corrigées et/ou confirmées dans le rapport interim AEGL 2004 suite aux erreurs contenues dans le document original.

<sup>b</sup> : comme rapporté dans le document AEGL.

	Données Hagan et Emmons/ données comité AEGL		
Exposition	30 min	60 min	120 min
CL <sub>50</sub> (ppm)	5565/5652	3745/3850	2520/2636

## Annexe 2

### Seuils des effets létaux déterminés pour l'acide acrylique chez le rat (Hagan and Emmons, 1988)

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

Temps	CL1% (ppm)	CL5% (ppm)	CL50% (ppm)
	Probit Std (IC95)	Probit Std (IC95)	Probit Std (IC95)
<b>1</b>	17466 [11100-54500]	22129 [14200-95700]	39066 [23800-440000]
<b>10</b>	4762 [2920-6010]	6033 [4750-8860]	10651 [8430-36400]
<b>20</b>	3220 [1640-3660]	4080 [2950-4770]	7203 [6170-17100]
<b>30</b>	2561 [1140-2880]	3245 [2130-3560]	5729 [5140-11000]
<b>60</b>	1732 [568-2010]	2195 [1100-2420]	3874 [3680-5440]
<b>120</b>	1171 [276-1430]	1484 [534-1730]	2620 [2260-3050]
<b>240</b>	792 [133-1040]	1004 [260-1260]	1772 [1140-2110]
<b>480</b>	536 [63-755]	679 [121-921]	1198 [556-1520]

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

$$Y = 2,89 \ln(\text{concentration}) + 1,631 \ln(\text{temps}) - 30,558$$

$$n = 1,772 \quad \text{IC95 [0,926 - 2,242]}$$

Y est une fonction de l'équation probit.

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

### Annexe 3

#### Résultats obtenus en sortie du logiciel probit standard

#### The data

Substance : Acrylic acid

Species : rat

Study reference : Hagan and Emmons, 1981

Number of groups : 24

Array of data :

C	T	n_obs	n_incid
2925	30	10	0
3452	30	10	2
3654	30	10	1
4025	30	10	2
4076	30	10	3
4384	30	10	2
4441	30	10	0
4687	30	10	4
4715	30	10	1
2713	60	6	4
2767	60	12	1
2773	60	12	0
2848	60	12	1
3032	60	12	1
3197	60	12	1
4208	60	6	5
1224	120	10	0
2363	120	10	8
2641	120	8	3
2852	120	12	5
2913	120	12	5
3305	120	8	7
3413	120	10	10
3954	30	10	3

#### Model parameter estimates

	Estimate*	95% Confidence Interval
n	1.772	[ 0.926 , 2.242 ]
$\mu$	10.573	[ 10.1 , 13 ]
$\sigma$	0.346	[ 0.272 , 0.952 ]

\* The estimate is obtained from maximum posterior vector.

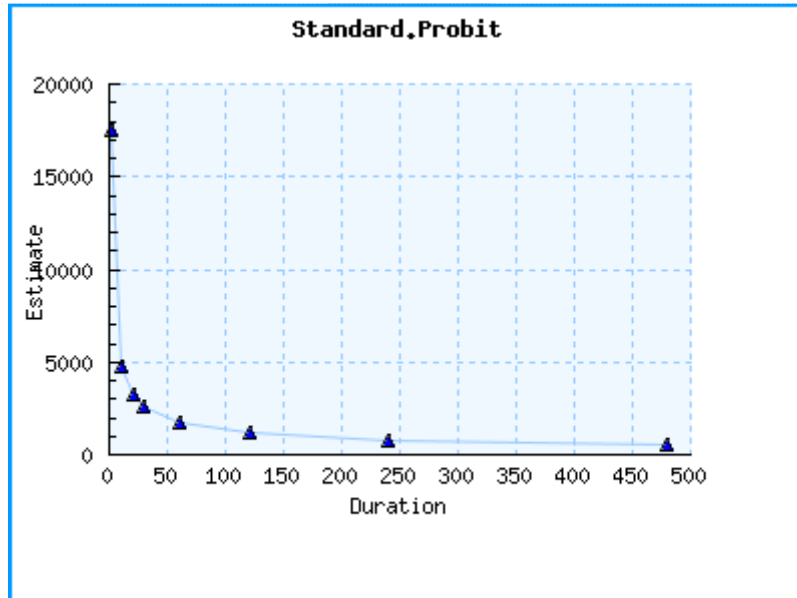
Effective toxic dose equation :

$$2.89 \ln(C) + 1.631 \ln(T) - 30.558$$

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

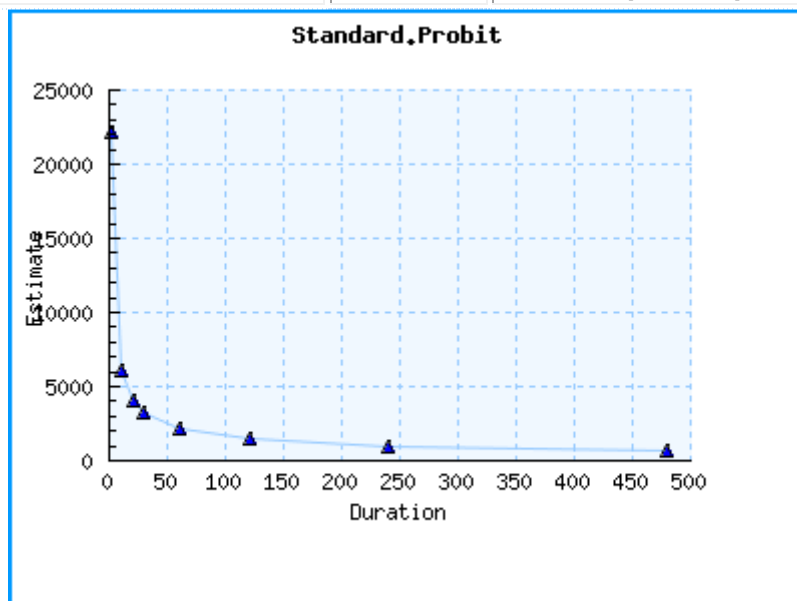
Exposure duration (min)	Estimate*	95% Confidence Interval
1	17465.5	[ 11100 , 54500 ]
10	4761.83	[ 2920 , 6010 ]

20	3220.11	[ 1640 , 3660 ]
30	2561.44	[ 1140 , 2880 ]
60	1732.13	[ 568 , 2010 ]
120	1171.32	[ 276 , 1430 ]
240	792.087	[ 133 , 1040 ]
480	535.636	[ 62.9 , 755 ]



Reference concentrations LC5% and their 95% confidence intervals

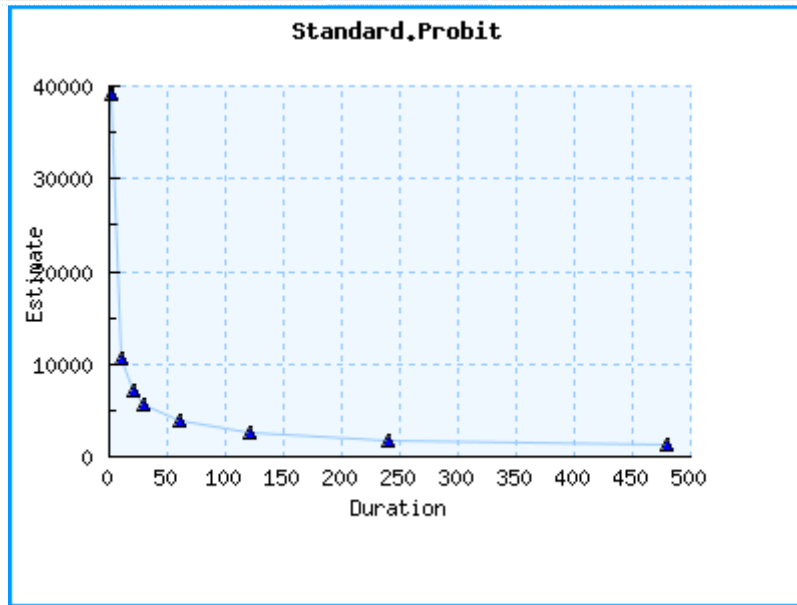
Exposure duration (min)	Estimate*	95% Confidence Interval
1	22129.1	[ 14200 , 95700 ]
10	6033.34	[ 4750 , 8860 ]
20	4079.94	[ 2950 , 4770 ]
30	3245.39	[ 2130 , 3560 ]
60	2194.64	[ 1100 , 2420 ]
120	1484.09	[ 534 , 1730 ]
240	1003.59	[ 260 , 1260 ]
480	678.662	[ 121 , 921 ]



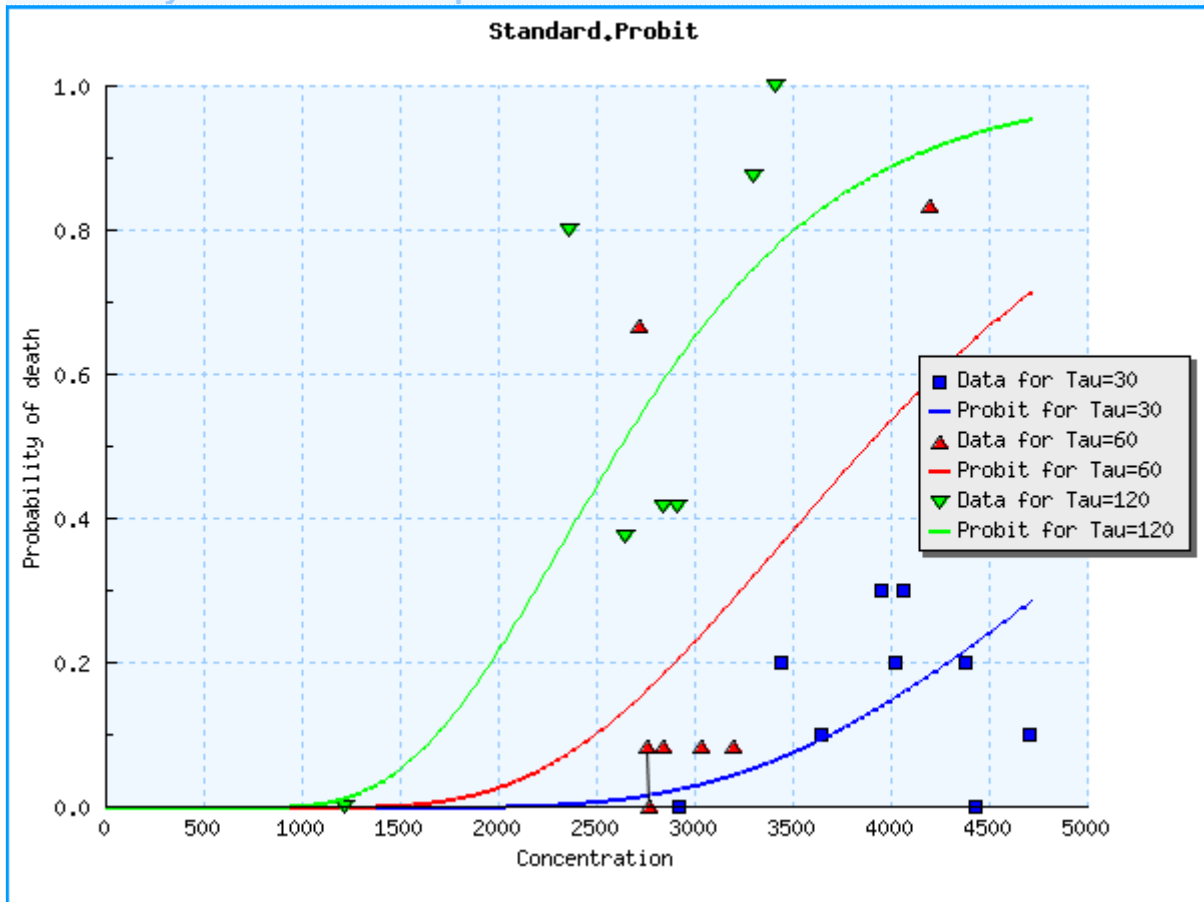
Reference concentrations LC50% and their 95% confidence intervals



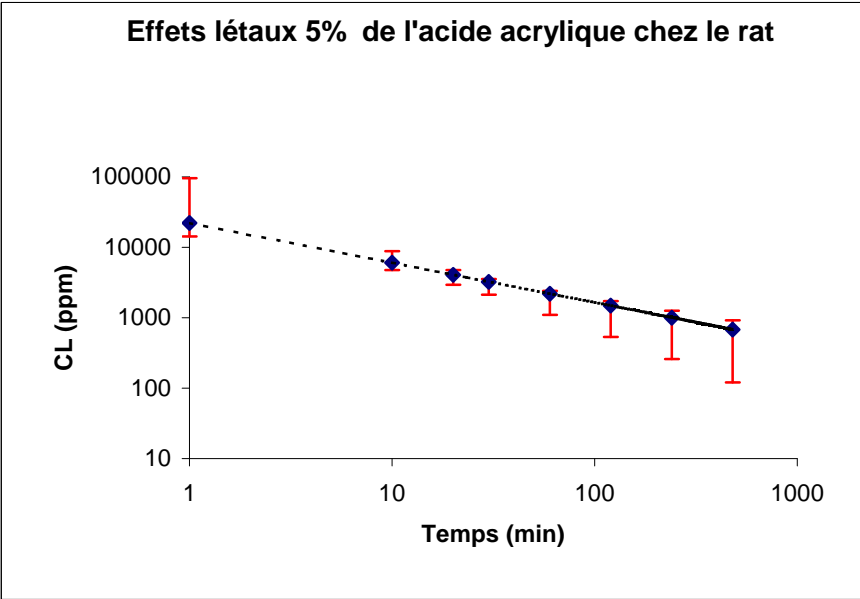
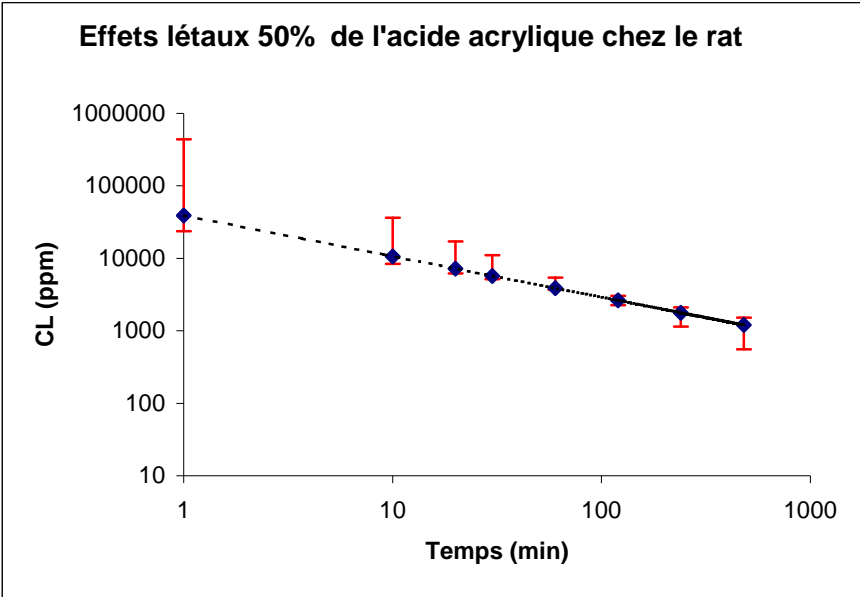
Exposure duration (min)	Estimate*	95% Confidence Interval
1	39065.7	[ 23800 , 440000 ]
10	10651	[ 8430 , 36400 ]
20	7202.53	[ 6170 , 17100 ]
30	5729.25	[ 5140 , 11000 ]
60	3874.31	[ 3680 , 5440 ]
120	2619.94	[ 2260 , 3050 ]
240	1771.69	[ 1140 , 2110 ]
480	1198.08	[ 556 , 1520 ]

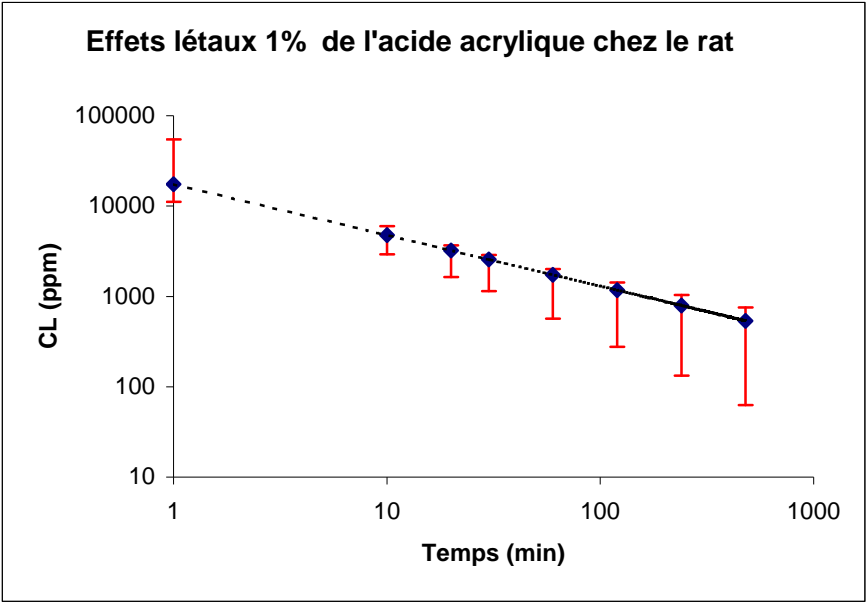


## Probability of an adverse response



**Graphique 1** : seuils des effets létaux déterminés par le Probit PKPD pour l'acide acrylique chez le rat (Hagan and Emmons, 1988).





#### Annexe 4

##### Résumé de l'étude de Hagan and Emmons, 1988 (méthodologie)

Reference: Hagan, J.V. and H.F. Emmons, 1988. Acrylic acid - acute inhalation toxicity study in rats.

Unpublished report No. 87R-106, Rohm and Haas Company, Spring House, PA, USA, 1988.

Especie/souche/sexe/nombre : rat/CrL:CDBR/moyenne de 5 mâles et 5 femelles (nombre total de 242 rats).

Voie d'exposition/concentrations/durées : exposition corps entier à un aérosol d'acide acrylique (moyenne du diamètre médian-masse :  $2,4 \pm 0,5 \mu\text{m}$ )  
30 minutes à 10 concentrations différentes entre 2925-4715 ppm,  
60 minutes à 7 concentrations différentes entre 2713-4208 ppm,  
120 minutes à 7 concentrations différentes entre 1223-3413 ppm.

De plus, des groupes d'animaux restreints ont été exposés par voie nasale uniquement à un aérosol d'acide acrylique pendant 30, 60 et 120 minutes à des concentrations allant respectivement de 757 à 3850 ppm, 363 à 1294 ppm ou 408 à 1307 ppm.

Enfin, 5 groupes de rats ont été exposés corps entier pendant 60 minutes à des vapeurs d'acide acrylique à des concentrations allant de 928 ppm à 2142 ppm.

Effets :

Les mortalités observées lors de l'exposition corps entier à des aérosols d'acide acrylique sont présentées en annexe 1.

Aucune mortalité n'a été observée après une exposition nasale uniquement à un aérosol d'acide acrylique ou une exposition corps entier aux vapeurs d'acide acrylique.

## Annexe 5

### Critère pour la détermination de la cotation d'une étude

Adapté de Klimisch et al (1997) et Rosner (1994)

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