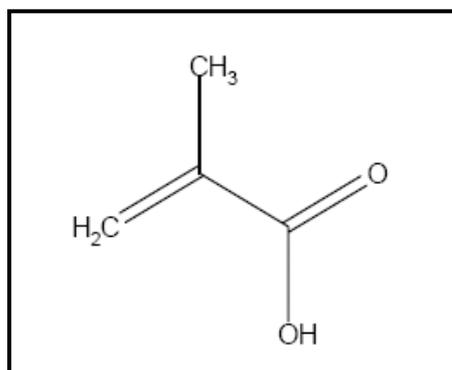


**Groupe d'Experts Toxicologues du Ministère de  
l'Écologie de l'Aménagement et du Développement  
Durables**

**Seuils de Toxicité aiguë**

**Acide méthacrylique**

**n° CAS : 79-41-4**



Document préparé par

**Violaine Gayon  
Interne en pharmacie**

26/12/2007

## TABLE DES MATIERES

<b>1. RESUME.....</b>	<b>4</b>
<b>2. INTRODUCTION .....</b>	<b>7</b>
<b>3. VALEURS OFFICIELLES EXISTANTES .....</b>	<b>9</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.....	11
<b>DONNEES DE TOXICITE CHEZ L'ANIMAL .....</b>	<b>12</b>
4.3 Etude des effets létaux.....	12
4.3.1 Chez les Rongeurs : Rat, Souris et Cobayes .....	12
4.3.2 Chez le Lapin.....	13
4.3.3 Chez le chien.....	14
4.3.4 Chez les primates non humains .....	14
4.4 Etude des effets non létaux.....	14
4.4.1 Chez les Rongeurs : Rat, Souris et Cobayes .....	14
4.4.2 Chez le Lapin.....	19
4.4.3 Chez le Chien .....	20
4.4.4 Chez les Primates non humains .....	20
<b>5. ANALYSE DES DONNEES DE TOXICITE .....</b>	<b>20</b>
5.1 Analyse des données de mortalité .....	20
5.1.1 Etudes qualitatives.....	20
5.1.2 Analyse quantitative.....	20
5.2 Analyse des effets non létaux .....	22
5.2.1 Synthèse des effets non létaux chez l'homme.....	22
5.2.2 Synthèse des effets non létaux chez l'animal .....	22
<b>6. REVUE DES RESULTATS.....</b>	<b>23</b>
6.1 Extrapolation des données expérimentales de l'animal à l'homme .....	23
6.2 Seuils d'effets létaux chez l'homme.....	24
6.3 Seuils des effets irréversibles.....	25
6.4 Seuils des effets réversibles.....	26
6.5 Seuil de perception.....	27
<b>7. CONCLUSION.....</b>	<b>28</b>

<b>8. REFERENCES .....</b>	<b>30</b>
<b>9. LISTE DES ANNEXES .....</b>	<b>32</b>

## 1. RESUME

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

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

Dans ce contexte, le groupe d'experts propose des "**seuils des premiers effets létaux**" (SPEL), des "**seuils des effets létaux significatifs**" (SELS), des "**seuils des effets irréversibles**" (SEI) et des "**seuils des effets réversibles**" (SER) pour l'acide méthacrylique.

### ◆ **Seuils d'effets létaux**

TEMPS (min)	SPEL	
	mg/m <sup>3</sup>	ppm
1	30319	8613
10	14073	3998
20	11169	3173
30	9757	2772
60	7744	2200
120	6147	1746
240	4879	1386
480	2439	693

TEMPS (min)	SELS	
	mg/m <sup>3</sup>	ppm
1	33709	9576
10	15646	4445
20	12419	3528
30	10849	3082
60	8611	2446
120	6834	1942
240	5424	1541
480	2712	771

◆ **Seuils d'effets irréversibles**

<b>TEMPS (min)</b>	<b>SEI</b>	
	<b>mg/m<sup>3</sup></b>	<b>ppm</b>
1	8779	2494
10	4075	1158
20	3234	919
30	2825	803
60	2243	637
120	1780	506
240	1413	401
480	706	201

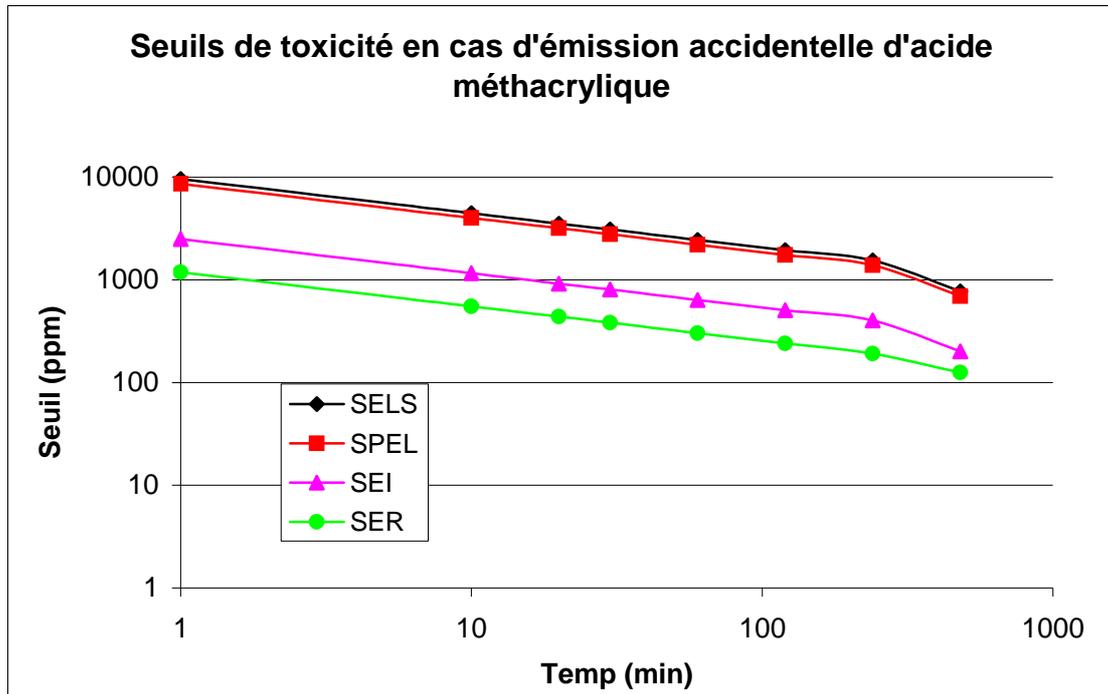
◆ **Seuils d'effets réversibles**

<b>TEMPS (min)</b>	<b>SER</b>	
	<b>mg/m<sup>3</sup></b>	<b>ppm</b>
1	4173	1186
10	1937	550
20	1538	437
30	1343	382
60	1066	303
120	846	240
240	672	191
480	440	125

◆ **Seuil de perception**

Néant

## Graphe récapitulatif des seuils de toxicité aiguë



## **2. INTRODUCTION**

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

Les définitions des seuils de toxicité ont été actées le 20 août 2003, au sein du groupe d'experts toxicologues composé de représentants et d'experts toxicologues du Ministère de l'Ecologie et du Développement Durable 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 du 20 novembre 2003 (INERIS, 2003).

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

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

Paramètre	Valeur/description	Référence
Nom chimique	Acide méthacrylique : Acide 2-méthyl propénoïque	ACGIH (2006)
Numéro CAS	79-41-4	ACGIH (2006)
Numéro EINECS	201-204-4	ECB (2002)
Formule chimique	C <sub>4</sub> H <sub>6</sub> O <sub>2</sub>	ACGIH (2006)
Etat physique	Liquide	ACGIH (2006)
Poids moléculaire	86,09 g.mol <sup>-1</sup>	ACGIH (2006)
Tension de vapeur	0,9 hPa(20°C)	ECB (2002)
Concentration de vapeur saturante	3171 mg/m <sup>3</sup> = 861 ppm (à 20 °C)	Calculée
Solubilité	8,9 g/100 mL (20°C, eau)	ECB (2002)
Températures d'ébullition/fusion	163 °C / 16 °C	ACGIH (2006)
Point d'éclair	77 °C en coupelle ouverte	ECB (2002)
Limites d'explosibilité	Limite inférieure : 2,1 % Limite supérieure : 8,1% (dans l'air, 1000 hPa, 20°C)	Arkema (2004)
Facteurs de conversion à 20°C et 1013 hPa	1 ppm = 3,52 mg/m <sup>3</sup> 1 mg/m <sup>3</sup> = 0,28 ppm	ACGIH (2006)

L'acide méthacrylique est utilisé comme intermédiaire de synthèse pour la production des esters méthacryliques et comme co-monomère dans différents types de polymères : peintures, laques, adhésifs (ECB, 2002).

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

Il n'existe pas en France de valeur officielle publiée de seuils d'effets létaux et irréversibles.

Le comité **A.E.G.L.s** (Acute Exposure Guideline Levels) a publié les valeurs A.E.G.L.s de l'acide méthacrylique (<http://www.epa.gov/oppt/aegl/pubs/rest115.htm>). Ces valeurs ont le statut de "Interim" 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. L'EPA développe actuellement les AEGL pour plusieurs substances. Les AEGL proposés sont publiés dans le Federal Register américain.

- AEGL-1 Concentration d'une substance dangereuse dans l'air à partir de laquelle la population exposée, incluant les personnes sensibles mais excluant les hypersensibles, 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, incluant les personnes sensibles mais excluant les hypersensibles, 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, incluant les personnes sensibles mais excluant les hypersensibles, 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.

Les valeurs A.E.G.L.s pour l'acide méthacrylique sont les suivantes :

<b>Durée (min)</b>	<b>10</b>	<b>30</b>	<b>60</b>	<b>240</b>	<b>480</b>
A.E.G.L.-1 (ppm)	6,7	6,7	6,7	6,7	6,7
A.E.G.L.-2 (ppm)	76	76	61	38	25
A.E.G.L.-3 (ppm)	280	280	220	140	71

L' **A.I.H.A.** (American Industrial Hygienist Association) n'a pas publié de valeurs **E.R.P.G.** (Emergency Response Planning Guidelines). Néanmoins, des valeurs s'apparentant aux ERPGs mais basés sur une méthodologie spécifique, sont également disponibles. Il s'agit des **TEELs** (Temporary Exposure Emergency Limits) définis par le Ministère des transports et utilisés lorsque les ERPGs ne sont pas disponibles. Ils sont destinés à évaluer les effets sur une population générale en cas d'exposition accidentelle pour une durée de 60 minutes. Ils sont définis sans facteur de sécurité et caractérisés comme suivant :

- TEEL-0 : seuil pour lequel il n'y a aucun risque appréciable pour la santé
- TEEL-1 : seuil d'irritation et d'effets mineurs
- TEEL-2 : seuil d'effets irritants et réversibles
- TEEL-3 : seuil d'effets sérieux, effets létaux possibles.

Pour l'acide méthacrylique, ces seuils sont :

TEEL-0	20
TEEL-1	20
TEEL-2	40
TEEL-3	125

Remarque : Il n'existe pas pour l'acide méthacrylique de valeur seuil I.D.L.H. (NIOSH, 1994).

### **Classement de l'acide méthacrylique**

C : Corrosif  
R21/22 : Nocif par contact avec la peau et par ingestion  
R35 : Provoque de graves brûlures

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

### **4.1 DONNEES EPIDEMIOCLINIQUES**

Les vapeurs d'acide méthacrylique sont irritantes pour les voies respiratoires et les yeux (ECETOC, 1996). Elles possèdent une odeur âcre et désagréable. Grudzinskii (1988) rapporte que jusqu'à 0,1 ppm, l'acide méthacrylique n'est pas perçu par l'odorat.

L'inhalation et l'absorption par voie cutanée sont les principales voies d'exposition à l'acide méthacrylique (ECB, 2002). L'acide méthacrylique est responsable d'irritations cutanées, voire de brûlures cutanées, mais le pouvoir sensibilisant de ce composé reste faible (ECETOC, 1996). Malgré l'usage répandu de ce composé depuis de nombreuses années, aucune toxicité systémique liée à l'exposition par inhalation à l'acide méthacrylique n'a été observée chez l'homme (ECETOC, 1996).

Aucun cas d'intoxication accidentelle aux vapeurs d'acide méthacrylique n'a été rapporté.

Des travailleurs exposés à 113 ppm d'acide méthacrylique auraient développé une sévère brûlure oculaire et une irritation de la peau, mais pas de symptômes respiratoires. Aucune information complémentaire n'est disponible (étude non publiée de Dow Chemical Co, 1977 ; citée dans ACGIH, 2006).

### **4.2 DONNEES EXPERIMENTALES CHEZ LES VOLONTAIRES SAINS**

Il existe peu d'informations disponibles chez des volontaires sains exposés de façon aiguë aux vapeurs d'acide méthacrylique.

Dans l'étude de Grudzinskii (1988), 21 volontaires âgés de 22 à 30 ans ont été exposés à des vapeurs d'acide méthacrylique allant de 0,4 mg/m<sup>3</sup> à 3 mg/m<sup>3</sup> soit 0,1 à 0,8 ppm. Une irritation des yeux et des voies respiratoires a été rapportée. La durée d'exposition n'est pas précisée.

## DONNEES DE TOXICITE CHEZ L'ANIMAL

### 4.3 ETUDE DES EFFETS LETAUX

Le détail des conditions expérimentales est donné en Annexe 4. 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.

#### 4.3.1 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. L'espèce la plus souvent étudiée pour l'acide méthacrylique est le rat.

Les principaux résultats disponibles sont reportés ci-après :

◆ **Food and Drug Research Laboratory (1973)** (cotation 4, étude non publiée et indisponible)

Six rats albinos (de sexe non connu) ont été exposés à 57 000 ppm d'acide méthacrylique; ils sont tous morts au bout de 19 minutes. Les animaux ont présenté une détresse respiratoire, avec œdème pulmonaire, une hyperactivité motrice, et une opacification de la cornée (cité dans EPA, 2004). Aucune information supplémentaire n'est disponible.

◆ **Rohm and Haas (1973)** (cotation 4, étude non publiée et indisponible)  
*Cette étude est citée dans le « Risk Assessment » de l'ECB (2002).*

Trois groupes de 6 rats albinos (de sexe non connu) ont été exposés pendant 1 heure à 100, 250 et 1000 ppm d'acide méthacrylique. La mortalité des animaux a été suivie pendant 14 jours. Puis les animaux survivants ont été sacrifiés et examinés.

Les expositions à 100 et 250 ppm n'ont pas entraîné de mortalité, et aucune altération pathologique n'a été mise en évidence. A 1000 ppm, les rats ont présenté des sécrétions nasales avec présence de sang, qui se sont poursuivies 3 heures après la fin de l'exposition. Une décoloration des poumons a été observée chez 5 rats sur 6.

Aucune information complémentaire n'est disponible.

◆ **DuPont de Nemours and Company (1993a)** (cotation 1, étude non publiée, mais rapport disponible pour l'évaluation)

*Cette étude, BPL, a été réalisée selon une méthode similaire à la ligne directrice n°403 de l'OCDE.*

Des groupes de 10 rats Crl :CD@BR (5 mâles et 5 femelles) ont été exposés par le nez pendant 4 heures à un mélange aérosols/vapeurs d'acide méthacrylique. Les concentrations en acide méthacrylique étaient de 4300, 5900, 7300 et 8200 mg/m<sup>3</sup>. La mortalité des animaux a été suivie pendant 14 jours ; les animaux ont été observés et pesés quotidiennement. Les animaux survivants ont été sacrifiés au bout de 14 jours. Il n'existe pas d'informations sur d'éventuelles observations histologiques.

A 4300 mg/m<sup>3</sup>, aucun rat n'est mort ; à 8200 mg/m<sup>3</sup>, tous les rats sont morts.

Les rats ont présenté les signes cliniques suivants :

A 4300 mg/m<sup>3</sup> (1204 ppm):

Respiration irrégulière et saccadée avec présence de râles, sécrétions nasales, léthargie, posture «voûtée», alopecie tardive, légère à sévère diminution du poids corporel (J 2 – J 3) puis retour à la normale. Les sécrétions nasales sont les seuls signes cliniques constamment présents chez tous les animaux.

La plupart de ces signes ont été réversibles quelques jours après l'exposition. Pour un rat, une légère alopecie du nez persistait le jour où l'animal a été sacrifié.

A 5900 mg/m<sup>3</sup> (1652 ppm):

Opacification de la cornée, sécrétions oculaires, yeux fermés, irritation du nez avec sécrétions nasales, modifications du pelage (« froissé ») respiration saccadée et irrégulière avec présence de « bruits pulmonaires », léthargie, somnolence, alopecie ; légère à sévère diminution du poids corporel à J 2, J 3 et J4, puis un retour à la normale.

Les alopecies nasales et péri-orbitaires, et l'opacification de la cornée étaient toujours présentes au 14<sup>ème</sup> jour post-exposition.

A 7300 mg/m<sup>3</sup> (2044 ppm):

Les mêmes signes cliniques, un pelage humide ont été observés avec en plus des sécrétions du vagin et du pénis chez 2 femelles et 2 rats et une sévère diminution du poids corporel à J 2, qui s'est poursuivie de façon modérée jusqu'à J 7.

La plupart de ces signes étaient encore présents le jour du sacrifice des animaux survivants.

A 8200 mg/m<sup>3</sup> (2296 ppm):

Les signes ne sont pas décrits, tous les rats étant morts.

La CL<sub>50</sub>/ 4h a été estimée à 6998 mg/m<sup>3</sup> (IC 95 :6406-7490 mg/m<sup>3</sup>).

Les détails de cette étude sont présentés en Annexe 4.

#### **4.3.2 CHEZ LE LAPIN**

Il n'existe pas de données de mortalité par inhalation publiées dans les bases de données bibliographiques et/ou toxicologiques.

### 4.3.3 CHEZ LE CHIEN

Il n'existe pas de données de mortalité par inhalation publiées dans les bases de données bibliographiques et/ou toxicologiques.

### 4.3.4 CHEZ LES PRIMATES NON HUMAINS

Il n'existe pas de données de mortalité par inhalation publiées dans les bases de données bibliographiques et/ou toxicologiques.

## 4.4 ETUDE DES EFFETS NON LETAUX

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

Les principaux effets observés dans les études de toxicité aiguë et sub-chronique sont les effets irritants et corrosifs au niveau du site de contact. Dans les études d'expositions répétées, le principal effet observé est l'irritation de la muqueuse nasale (OCDE, 2003).

#### Etude de toxicité aiguë

◆ **DuPont de Nemours and Company (1993a)** (cotation 1, étude non publiée, mais rapport disponible pour l'évaluation)

*Cette étude, BPL, a été réalisée selon une méthode similaire à la ligne directrice n°403 de l'OCDE.*

Cette étude est détaillée dans le paragraphe 4.3.1. et dans l'Annexe 4.

A 5900 mg/m<sup>3</sup>, les signes observés sont irréversibles (par exemple, opacification de la cornée), alors qu'il est probable qu'ils sont vraisemblablement tous réversibles à 4300 mg/m<sup>3</sup>. A noter qu'à 5900 mg/m<sup>3</sup>, l'incidence de mortalité est de 1/10.

◆ **DuPont de Nemours and Company (1993b)** (cotation 1, étude non publiée, mais rapport disponible pour l'évaluation)

*Cette étude BPL, a été réalisée dans le but d'évaluer la RD<sub>50</sub>. Elle est bien documentée et acceptable d'un point de vue scientifique.*

Des souris Swiss Webster ont été placées par groupes de 3 ou 4 dans un plethysmographe et exposées par le nez à des concentrations d'acide méthacrylique de 4900, 9400, 18000, 27000, 42000 ppm, pendant 30 minutes. Pour atteindre ces concentrations, l'acide a été chauffé entre 34 et 76°C. La RD<sub>50</sub> a été évaluée.

Les souris ont vu leur fréquence respiratoire diminuer de façon concentration-dépendante. A 4900 ppm, une légère irritation sensorielle transitoire a été observée au bout de quelques minutes. Aux niveaux d'exposition plus élevés, cette irritation sensorielle a été constante et présente dès le début de l'exposition.

La diminution de la fréquence respiratoire a été de 8,6 % à 4900 ppm, de 39,6 % à 9400 ppm et de 62,8 % à 42000 ppm. La RD<sub>50</sub> a été estimée à 22000 ppm. Une dizaine de minutes après la fin de l'exposition, les fréquences respiratoires des souris exposées à 4900, 9400 et 18000 ppm avaient retrouvé une valeur normale, celles des souris exposées à 27000 ppm, une valeur quasi normale, et celles des souris exposées à 42000 ppm étaient inférieures d'environ 20 % à la valeur normale.

Enfin, à partir de 18000 ppm inclus, des sécrétions oculaires sont apparues sans association avec aucun autre signe de toxicité. Au cours de cette expérience, aucun animal n'est mort.

◆ **Morris et col. (1995)** (cotation 2)

*Cette étude, non BPL, a été conduite dans le but d'évaluer la proportion d'acide méthacrylique se déposant dans les voies respiratoires supérieures. Elle est bien documentée et acceptable d'un point de vue scientifique.*

Des rats ont été anesthésiés puis leurs voies respiratoires supérieures ont été isolées des voies respiratoires inférieures à l'aide d'un tube endotrachéal placé en-dessous du larynx. Les rats ont ensuite été exposés par le nez à de l'acide méthacrylique à une concentration de 133 ppm pendant 60 minutes. Les concentrations dans l'air inspiré et les concentrations dans l'air en sortie des voies respiratoires supérieures (sous le larynx) ont été mesurées, elles ont atteint un plateau au bout de 30 minutes. Il est apparu que la majorité de l'acide méthacrylique inhalé s'était déposée au niveau des voies respiratoires supérieures sans atteindre les poumons (le coefficient de déposition de l'acide méthacrylique dans les voies respiratoires supérieures a été estimé à 95%)

### **Etude de toxicité sub-aiguë et sub-chronique**

Les études de toxicité sub-aiguë et sub-chronique sont rapportées car elles apportent des éléments intéressants pour la validation du modèle mathématique (Probit PKPD ou Probit standard) ainsi que pour la détermination des SER.

◆ **CIIT (1983a)** (cotation 1, étude non publiée, mais le rapport est disponible pour l'évaluation)

*Cette étude, BPL, a été réalisée selon une méthode similaire à la ligne directrice n°412 de l'OCDE.*

Des groupes de 10 rats Fischer-344, de 10 rats Sprague-Dawley et de 10 souris B6C3F1 (5 mâles et 5 femelles par groupe) ont été exposés 6 heures par jour, 5

jours par semaine, pendant 2 semaines, à des concentrations en acide méthacrylique de 0, 100, 500 et 1000 ppm. A la fin de l'exposition, les animaux ont été sacrifiés, leurs organes pesés et certains tissus examinés (notamment les tissus du nez, des poumons et de la trachée)

A 100 et 500 ppm, aucun animal n'est mort. A 1000 ppm, toutes les souris, tous les rats Fischer, et un seul rat Sprague-Dawley sont morts. Trois souris sont mortes dès le 1<sup>er</sup> jour de l'exposition à 1000 ppm, alors que les 1<sup>ers</sup> rats Fischer sont morts à partir du 4<sup>ème</sup> jour.

Le premier jour de l'exposition à 100 et 500 ppm, aucun effet toxique n'a été observé chez les animaux visibles<sup>1</sup>. A 1000 ppm, chez les animaux visibles des sécrétions oculaires et nasales, des croûtes au niveau des yeux, une hyperactivité ont été observées dans chaque espèce. Des souris ont de plus développé une respiration irrégulière, et une nécrose sévère de la muqueuse nasale a été mise en évidence.

Après deux semaines d'exposition à 100 ppm d'acide méthacrylique, il n'y a pas eu de répercussions cliniques ni de diminution du poids corporel des animaux. L'autopsie des animaux n'a révélé aucune lésion macroscopique particulière. En revanche des signes histopathologiques mineurs ont été observés : inflammation aiguë dans la section antérieure du nez, hyperplasie épithéliale.

Des signes cliniques ont été observés à partir de 500 ppm de manière prononcée chez les souris et les rats Fischer et de manière modérée chez les rats Sprague-Dawley, avec une incidence augmentée à 1000 ppm. La respiration irrégulière a été le signe le plus constant ; une alopecie, des brûlures du nez et des yeux, une opacité cornéenne, une léthargie, des tremblements musculaires ont également été observés. Enfin, une diminution significative du poids corporel et une diminution du poids des principaux organes ont été observées chez les souris et les rats Fischer à 500 ppm et chez les rats Sprague-Dawley à 1000 ppm. Les signes histopathologiques ont été prononcés avec en particulier hyperplasie, métaplasie, et nécrose de la muqueuse nasale.

◆ **CIIT (1983b)** (cotation 1, étude non publiée, mais le rapport est disponible pour l'évaluation)

*Cette étude, BPL, a été conduite dans le but d'évaluer les effets de l'acide méthacrylique sur les voies respiratoires supérieures. Elle est bien documentée et acceptable d'un point de vue scientifique.*

Des groupes de 10 rats Fischer mâles et femelles, de 10 rats Sprague-Dawley mâles et femelles et de 10 souris B6C3F1 mâles et femelles ont été exposés 6 heures par jour pendant 4 jours à des concentrations de 0, 20, 100 ou 300 ppm puis sacrifiés. La cavité nasale, la trachée, les poumons ont été observés au

---

<sup>1</sup> Il s'agit des animaux que l'on peut voir dans leurs cages dans les conditions de l'expérience.

microscope, et les autres organes ont été observés macroscopiquement. Les animaux ont de plus été pesés.

Une diminution significative du poids n'a été observée que chez les groupes exposés à 300 ppm.

Au niveau clinique, des croûtes au niveau du nez ont été observées chez quelques rats et souris exposés mais également chez les rats des groupes témoins, ce qui ne permet pas d'aboutir à des conclusions probantes, bien que l'incidence de ces croûtes soit supérieure dans les groupes exposés. Enfin, à 300 ppm, un seule souris a présenté des sécrétions nasales.

Au niveau microscopique, les seules lésions observées se sont situées dans l'épithélium de la partie antérieure de la cavité nasale.

Chez les souris, une rhinite et une nécrose aiguë ont été observées uniquement à 300 ppm. Chez les rats SD et Fischer, des signes de rhinite aiguë ont été observés à partir de 20 ppm. A 300 ppm, ils ont été accompagnés d'exsudats, d'ulcérations, et d'hyperplasie épithéliale.

Une diminution de la consommation en aliments et par conséquent une diminution du poids corporel ont été observées chez les animaux exposés à de fortes concentrations.

◆ **BASF (2007)** (cotation 2, étude non publiée, mais le rapport est disponible pour l'évaluation)

*Cette étude, non BPL, est une étude préliminaire à une étude d'exposition par inhalation de 90 jours à l'acide méthacrylique, elle n'a donc pas été strictement réalisée selon la ligne directrice n°408 de l'OCDE, mais est acceptable d'un point de vue scientifique.*

Quatre groupes de 5 rats mâles Sprague Dawley ont été exposés corps entier 6 heures par jour, 5 jours par semaine, pendant 2 semaines, à des concentrations en acide méthacrylique de 0, 5, 20 et 40 ppm.

Pendant la période d'étude, les animaux n'ont présenté aucun signe clinique. Le poids des animaux exposés n'a pas été significativement modifié par rapport à celui du groupe témoin.

Les animaux ont été sacrifiés à la fin de la période d'exposition et certains de leurs organes ont été observés macroscopiquement et microscopiquement. Plusieurs organes ont de plus été pesés (rein, foie, poumons, rate, thymus) : aucun effet significatif n'a été mis en évidence. Au niveau histologique, aucune altération attribuable à l'exposition à l'acide méthacrylique n'a été observée.

## Résumé des études de toxicité aiguë

Etude	Animaux	Concentration d'exposition	Durée d'exposition	Effets observés et	Incidences de mortalité
Food and Drug Research Laboratories <i>Etude non disponible</i>	6 rats	57000 ppm	19 min	Oedème pulmonaire sévère, hyperactivité motrice, opacité de la cornée	6/6
DuPont de Nemours and Company (1993b)	Rats (3 ou 4 par groupe)	4900 ppm 9400 ppm 18000 ppm 27000 ppm 42000 ppm	30 min	RD 50 estimée à 22000 ppm	0
DuPont de Nemours and company (1993a)	5 rats CrI :CD® BR/sexes/ groupe	4300 mg/m <sup>3</sup> (1204 ppm)  5900 mg/m <sup>3</sup> (1652 ppm)  7300 mg/m <sup>3</sup> (2044 ppm)  8200 mg/m <sup>3</sup> (2296 ppm)	4 h	Respiration irrégulière, sécrétions nasales, léthargie, posture « voûtée », alopecie tardive, diminution provisoire du poids corporel.  Aggravation de ces signes avec en plus opacification de la cornée, sécrétions oculaires, yeux fermés, diminution provisoire mais sévère du poids corporel  Aggravation de ces signes, avec en plus : sécrétions du vagin et du pénis  Les signes ne sont pas décrits, tous les rats sont morts  CL50 = 6998 mg/m <sup>3</sup> (IC 95 :6406–7490 mg/m <sup>3</sup> ) ou 1988 ppm (IC 95 :1820-2128 ppm)	0/10  1/10  4/10  10/10
Rohm and Haas (1973) <i>Etude non disponible</i>	6 rats par groupe	100 ppm 250 ppm 1000 ppm	1 h	Aucune altération pathologique  Aucune altération pathologique  Sécrétions nasales avec présence de sang	0/6  0/6  Non connu
Morris et al. (1995)	Rats	133 ppm	0,5 à 1 h	Les animaux ont été sacrifiés immédiatement après l'exposition afin d'évaluer la proportion d'acide méthacrylique déposée au niveau des voies respiratoires supérieures.	Animaux sacrifiés

## Résumé des études de toxicité sub-aiguë et sub-chronique

Etude	Animaux	Concentration d'exposition	Durée d'exposition	Effets observés et	Incidences de mortalité
CIIT (1983a)	5 rats Sprague-Dawley/sexe	100 ppm 500 ppm 1000 ppm	6 h par jour, 5 jours par semaine, pendant 2 semaines	A 100 ppm : aucun signe clinique, aucune lésion macroscopique à l'autopsie  Signes histopathologiques mineurs	0/10 0/10 1/10
	5 rats Fischer-344/sexe	100 ppm 500 ppm 1000 ppm		A 500 et 1000 ppm : Respiration irrégulière, alopecie, brûlures du nez et des yeux, léthargie, signes histopathologiques prononcés  Ces signes ont été moins prononcés chez les rats SD que chez les rats Fischer.	0/10 0/10 10/10 à partir de J4
	5 souris B6C3F1/sexe	100 ppm 500 ppm 1000 ppm		<u>Le 1<sup>er</sup> jour de l'exposition, chez les animaux « observables »</u> : aucun signe clinique à 100 et 500 ppm, quelle que soit l'espèce. A 1000 ppm : chez toutes les espèces, chez quelques animaux : sécrétions oculaires et nasales, croûtes au niveau des yeux, hyperactivité et en plus chez les souris, respiration irrégulière, prostration	0/10 0/10 10/10 dont <u>3 à J1</u>
CIIT (1983b)	10 rats Sprague-Dawley/sexe	20 ppm 100 ppm 300 ppm	6 h par jour pendant 4 jours	Aucun signe clinique significatif, hormis quelques croûtes au niveau du nez mais qui sont déjà observées dans les groupes témoins.	0/10 0/10 0/10
	10 rats Fischer-344/sexe	20 ppm 100 ppm 300 ppm		Chez les rats, lésions inflammatoires mineures dans la partie antérieure de l'épithélium respiratoire à partir de 20 ppm, à 300 ppm ces lésions sont accompagnées d'ulcérations, d'exsudats et d'hyperplasie épithéliale.	0/10 0/10 0/10
	10 souris B6C3F1/sexe	20 ppm 100 ppm 300 ppm		Chez les souris à 300 ppm : rhinite aiguë et nécrose épithéliale	0/10 0/10 0/10
BASF (2007)	5 rats mâles Sprague Dawley par groupe	5 20 40	6 h par jour, 5 jours par semaine, pendant 2 semaines	Aucun signe clinique, aucun signe histologique	0/10 0/10 0/10

### 4.4.2 CHEZ LE LAPIN

Il n'existe pas de données de toxicité aiguë non létales publiées dans les bases de données bibliographiques et/ou toxicologiques.

#### **4.4.3 CHEZ LE CHIEN**

Il n'existe pas de données de toxicité aiguë non létales par inhalation publiées dans les bases de données bibliographiques et/ou toxicologiques.

#### **4.4.4 CHEZ LES PRIMATES NON HUMAINS**

Il n'existe pas de données de toxicité aiguë non létales par inhalation publiées dans les bases de données bibliographiques et/ou toxicologiques.

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

#### **5.1 ANALYSE DES DONNEES DE MORTALITE**

##### **5.1.1 ETUDES QUALITATIVES**

Une seule étude de toxicité aiguë est disponible dans la littérature ; elle répond à des critères de qualité pertinents. Cette étude est celle de DuPont de Nemours (1993a) - cotation 1, dont un résumé détaillé est présenté en annexe (Annexe 4). Cette étude est une étude d'exposition oro-nasale de 4 heures, à des mélanges de vapeurs et d'aérosols d'acide méthacrylique. Bien qu'une partie de l'acide méthacrylique soit sous forme d'aérosols, la comparaison de la CL<sub>50</sub>/4h avec les CL<sub>50</sub> connues pour l'acide acrylique, composé structurellement très proche de l'acide acrylique, montre que les résultats obtenus sont cohérents. De plus, les résultats de l'étude de DuPont de Nemours sont cohérents avec ceux relatés dans la littérature. Par conséquent, il est proposé d'assimiler les mélanges « vapeurs-aérosols » d'acide méthacrylique à de la vapeur pure. Les concentrations exprimées en mg/m<sup>3</sup> seront par suite converties en ppm.

##### **5.1.2 ANALYSE QUANTITATIVE**

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

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

$p$  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), en supposant une distribution lognormale 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 :

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

Nous pouvons alors écrire :

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

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

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

Pour faire fonctionner ces 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)].

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 pour la durée d'exposition de 4 heures est :

$$Y = 6.494 \ln(C) - 49.312$$

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

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

L'analyse a été effectuée dans un 1<sup>er</sup> temps à l'aide du modèle Probit PKPD en raison de l'existence d'une seule durée d'exposition. Ce modèle, contrairement au modèle log-probit classique, tient compte de la physiologie respiratoire et est basé sur une dose toxique inhalée. La description de ce modèle est disponible sur le site de l'INERIS suivant : <http://toxi.ineris.fr/>. L'utilisation de ce modèle a montré que les concentrations létales n'étaient pas cohérentes avec les informations disponibles dans la littérature, concernant à la fois l'acide méthacrylique et l'acide acrylique, en particulier pour durées d'exposition inférieures à 20 minutes : les seuils obtenus avec le logiciel PKPD s'avèrent beaucoup trop bas (par exemple: avec le logiciel PKPD, le SEL 1% à 10 min = 2498 ppm alors que dans l'étude de DuPont de Nemours and Company (1993b), aucune mortalité n'est observée pour des expositions allant jusqu'à 57000 ppm pendant 30 minutes). Il n'a donc pas été jugé pertinent de retenir le modèle PKPD pour évaluer les concentrations létales chez l'animal.

L'analyse a donc été effectuée avec le logiciel probit standard pour déterminer la CL<sub>50</sub>/4h, puis couplée avec la loi de Haber en choisissant par défaut une valeur de « n » = 3 pour l'extrapolation aux faibles durées d'exposition et « n » = 1 pour l'extrapolation aux durées d'exposition plus importantes, comme cela est proposé dans la méthodologie.

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

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

L'acide méthacrylique est un irritant oculaire, respiratoire et cutané. Les concentrations pour lesquelles ces effets surviennent nécessitent d'être traitées avec prudence. Des travailleurs exposés à 113 ppm d'acide méthacrylique auraient développé une sévère brûlure oculaire et une irritation de la peau, mais pas de symptômes respiratoires (étude non publiée de Dow Chemical Co, 1977 ; citée dans ACGIH, 2006).

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

L'acide méthacrylique possède un relativement faible potentiel irritant respiratoire puisque la RD<sub>50</sub> a été estimée à 22000 ppm chez la souris pour une exposition de 30 minutes (DuPont de Nemours, 1993b).

Les études de toxicité répétée ont montré que les 1<sup>ers</sup> effets toxiques se situaient au niveau de la muqueuse nasale (CIIT, 1983a et 1983b) : atteintes cellulaires et histologiques de l'épithélium respiratoire qui se traduisent d'abord par une irritation nasale.

D'après les études de toxicité répétée, la souris apparaît comme étant l'espèce la plus sensible, les souris sont les premiers animaux à mourir, suivis des rats Fischer 344 puis des rats Sprague-Dawley (1983a).

Lors d'une exposition de 4 heures, à 1204 ppm, des sécrétions nasales sont observées chez tous les rats, accompagnées ou non des signes suivants : respiration irrégulière et saccadée, léthargie, posture « voûtée », alopecie tardive, diminution transitoire du poids corporel, alopecie nasale. Tous ces signes disparaissent avant le sacrifice des animaux, à l'exception de l'alopecie nasale. A 1652 ppm, ces signes s'aggravent, avec ou non opacification de la cornée. A 2044 ppm, ces signes sont encore aggravés et sont accompagnés de sécrétions au niveau du vagin et du pénis (DuPont de Nemours, 1993a)

Dans l'étude de toxicité répétée du CIIT (1983a), les deux souches de rats et les souris n'ont présenté aucun signe clinique le premier jour de l'exposition à 100 et 500 ppm.

## **6. REVUE DES RESULTATS**

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

Il est prévisible que l'acide méthacrylique agisse au niveau des muqueuses respiratoires par ses effets corrosif directement liés à son acidité. Par ailleurs on dispose d'études relatives au méthacrylate de méthyle, qui, au niveau pulmonaire, est rapidement hydrolysé en acide méthacrylique et en méthanol. L'acide méthacrylique ainsi libéré se dépose sur la muqueuse et y exerce directement son action corrosive. La CL<sub>50</sub> de l'acide méthacrylique est environ trois fois plus faible que celle du méthacrylate de méthyle (EPA, 2004).

L'acide méthacrylique a davantage tendance à se déposer dans le tractus respiratoire qu'à traverser la barrière pulmonaire (Morris et al., 1995). Dans le corps, l'acide méthacrylique est activé par l'acétyl-Co-A et converti en malonyl-Co-A et *in fine* en succinyl-Co-A qui rejoint le cycle de Krebs pour être dégradé en CO<sub>2</sub> (ECETOC, 1996).

L'ensemble de ces données permet de penser que le mécanisme d'action toxique de l'acide méthacrylique est semblable chez le rongeur et chez l'homme ; les cinétiques de pénétration par voie pulmonaire ne sont probablement pas très différentes puisque l'acide méthacrylique réagit très rapidement au niveau du site d'exposition. De plus le rat est certainement beaucoup plus sensible que l'homme, puisque l'épithélium olfactif, qui est la première cible de l'acide méthacrylique, au moins pour les faibles concentrations, occupe proportionnellement une superficie beaucoup plus importante chez le rat que chez l'homme (Haschek et al., 1991). Enfin, il est reconnu que pour les produits présentant une toxicité locale, le rat est un bon modèle expérimental et généralement préféré à la souris.

Ainsi, il est proposé d'extrapoler les données animales à l'homme sans faire intervenir de facteurs de sécurité inter-espèces.

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

L'étude retenue est celle de DuPont de Nemours (1993a).

Le tableau en annexe (Annexe 1) donne les CL<sub>01</sub>, CL<sub>05</sub> et CL<sub>50</sub> pour le rat ainsi que leurs intervalles de confiance, calculées avec le logiciel Probit standard couplé avec la loi de Haber (« n » = 3 pour des durées d'exposition de 1, 10, 20, 30, 60, 120 et avec « n » = 1 pour la durée d'exposition de 480 minutes)

Les valeurs obtenues pour les CL<sub>01</sub> et CL<sub>05</sub> selon le logiciel Probit standard sont les suivantes :

RAT		
Temps (min)	CL <sub>01</sub> (ppm)	CL <sub>05</sub> (ppm)
1	8613	9576
10	3998	4445
20	3173	3528
30	2772	3082
60	2200	2446
120	1746	1942
240	1386	1541
480	693	771

Au vu du mode d'action de l'acide méthacrylique (toxicité locale), il est proposé de retenir les valeurs précédentes pour la fixation des seuils des effets létaux en cas d'émission accidentelle de l'acide méthacrylique.

TEMPS (min)	SPEL	
	mg/m <sup>3</sup>	ppm
1	30319	8613
10	14073	3998
20	11169	3173
30	9757	2772
60	7744	2200
120	6147	1746
240	4879	1386
480	2439	693

TEMPS (min)	SELS	
	mg/m <sup>3</sup>	ppm
1	33709	9576
10	15646	4445
20	12419	3528
30	10849	3082
60	8611	2446
120	6834	1942
240	5424	1541
480	2712	771

### 6.3 SEUILS DES EFFETS IRREVERSIBLES

Il est proposé de partir de l'étude de DuPont de Nemours (1993a) et de prendre comme point de départ la concentration de 4300 mg/m<sup>3</sup> (1204 ppm) pour une durée d'exposition de 4 heures, qui est responsable d'effets réversibles (râles pulmonaires, sécrétions nasales). La concentration de 5900 mg/m<sup>3</sup> (1652 ppm), qui est responsable d'effets irréversibles (par exemple, opacification de la cornée) ne peut être retenue car elle est associée à la mort d'un des rats.

Un facteur de sécurité intra-espèce de 3 est utilisé.

Comme cela est préconisé dans la méthodologie Acutex, il est proposé d'extrapoler le seuil obtenu pour 4 heures aux autres durées d'exposition à l'aide de la loi de Haber (« n » = 3 pour extrapoler aux durées d'exposition plus faibles et « n » = 1 pour extrapoler aux durées d'exposition plus élevées). Les seuils obtenus sont les suivants :

TEMPS (min)	SEI	
	mg/m <sup>3</sup>	ppm
1	8779	2494
10	4075	1158
20	3234	919
30	2825	803
60	2243	637
120	1780	506
240	1413	401
480	706	201

#### 6.4 SEUILS DES EFFETS REVERSIBLES

Chez le rat, des effets cliniques réversibles sont observés pour une exposition de 4 heures, à 4300 mg/m<sup>3</sup> (1204 ppm) (DuPont de Nemours, 1993a), mais le couple concentration-temps 1204 ppm/4h a été utilisé comme point de départ pour dériver les SEI.

Les études de toxicité répétée ont montré qu'à 500 ppm pendant 6 heures, le 1<sup>er</sup> jour de l'exposition, aucun signe clinique n'était observé ni chez le rat ni chez la souris (CIIT, 1983a). A 300 ppm pendant 4 jours, aucun signe clinique n'est mis en évidence (CIIT, 1983b) hormis des croûtes de nez, qui sont présentes également chez les groupes témoins et qui sont probablement liées à une infection respiratoire. Une seule souris a présenté des sécrétions oculaires à 300 ppm au bout de 4 jours d'exposition. Enfin, des signes histologiques de type nécrotique ont été observés chez la souris et de type ulcéreux chez le rat, à 300 ppm. Il faut noter que ces observations ont été effectuées au bout de 4 jours d'exposition et que par ailleurs, les lésions restaient très localisées (partie antérieure de la cavité nasale).

Il est par conséquent proposé de partir du couple concentration-durée 500 ppm - 6 heures pour lequel les signes cliniques externes sont inexistants le 1<sup>er</sup> jour de l'exposition dans l'étude du CIIT (1983a), mais qui sont vraisemblablement déjà associés à des signes histologiques mineurs au niveau de l'épithélium nasal. Il est ensuite proposé d'extrapoler aux autres durées d'exposition, avec la même méthodologie que celle décrite pour les SEI pour l'extrapolation aux autres durées d'exposition (« n » = 3 et « n » = 1).

Un facteur de sécurité intra-espèce de 3 est utilisé.

Les seuils obtenus sont les suivants :

TEMPS (min)	SER	
	mg/m <sup>3</sup>	ppm
1	4173	1186
10	1937	550
20	1538	437
30	1343	382
60	1066	303
120	846	240
240	672	191
480	440	125

## 6.5 SEUIL DE PERCEPTION

Néant.

## 7. CONCLUSION

### ◆ Seuils d'effets létaux

TEMPS (min)	S.E.L. 1%	
	mg/m <sup>3</sup>	ppm
1	30319	8613
10	14073	3998
20	11169	3173
30	9757	2772
60	7744	2200
120	6147	1746
240	4879	1386
480	2439	693

TEMPS (min)	S.E.L. 5%	
	mg/m <sup>3</sup>	ppm
1	33709	9576
10	15646	4445
20	12419	3528
30	10849	3082
60	8611	2446
120	6834	1942
240	5424	1541
480	2712	771

### ◆ Seuils d'effets irréversibles

TEMPS (min)	S.E.I.	
	mg/m <sup>3</sup>	ppm
1	8779	2494
10	4075	1158
20	3234	919
30	2825	803
60	2243	637
120	1780	506
240	1413	401
480	706	201

◆ **Seuils d'effets réversibles**

<b>TEMPS (min)</b>	<b>S.E.R.</b>	
	<b>mg/m<sup>3</sup></b>	<b>ppm</b>
1	4173	1186
10	1937	550
20	1538	437
30	1343	382
60	1066	303
120	846	240
240	672	191
480	440	125

◆ **Seuil de perception**

Néant.

## 8. REFERENCES

American Conference of Governmental Industrial Hygienists (ACGIH) (2006) TLVs and BEIs. Based on the Documentation of the Threshold Limit Values for Chemical Substances and Physical Agents.

Amoore E., Hautala E. (1983) Odor as an aid to chemical safety : Odor thresholds compared with threshold limit values and volatilities for 214 industrial chemicals in air an water dilution, Journal o applied toxicology, Vol3, No6

Arkema (2004) Fiche de Données de Sécurité.

BASF (2007) Methacrylic acid, 14-day range finder inhalation study in male Sprague Dawley rats, vapor exposure

CIIT (Chemical Industry Institute of Toxicology) (1983a) Toxicogenics Study Number 420-1086; Range finding probe study of the inhalation toxicity of methacrylic acid (MAA) in Fischer 344 rats, Sprague-Dawley rats and B6C3F1 mice OTS 546-343.

CIIT (Chemical Industry Institute of Toxicology) (1983b) 90-Day vapour inhalation toxicity study of methacrylic acid in B6C3F1 mice, Sprague-Dawley rats and Fischer-344 rats. Toxicogenics study No. 420-1086; OTS 546-343.

DuPont de Nemours and Company (1993a) Inhalation median lethal concentration studies with methacrylates in rats: methacrylic acid, butyl methacrylate and methyl methacrylate. Haskell Laboratory, report no: 400-93.

DuPont de Nemours and Company (1993b) Inhalation sensory irritation (RD50) study in mice with selected methacrylates and methacrylic acid. Haskell Laboratory, report No. HLR 615-93; OTS 0556-655.

ECB (2002) Methacrylic acid; Risk Assessment Report.

ECETOC (1996) JACC report ° 35; Methacrylic acid CAS N° 79-41-4.

EPA (2004) Proposed Acute Exposure Guideline Levels, "Public Draft".

Rohm and Haas (1973). Acute toxicity profile with methacrylic acid, acute oral toxicity, acute dermal toxicity, eye irritation, acute inhalation. Swann Food and Drug Research Lab. Rohm and Haas, Spring House, PA; *cité dans EPA, 2004 et ECB, 2002*

Grudzinskii (1988) Definition single maximable allowable concentrations of acrylic and methacrylic acid atmospheric air residential areas, Gig Sanit 9-64-65.

Haschek, W.M and Witschi, H.R. (1991) Respiratory system. In: Handbook of Toxicologic Pathology (Haschek, .M. and Rousseaux, C.G., eds.) Academic Press, Inc., San Diego, CA, pp. 761-827.

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

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.

Morris JB, Frederick CB (1995) Upper respiratory tract uptake of acrylate ester and acid vapours. Inhalation Toxicology, 7, 557-574.

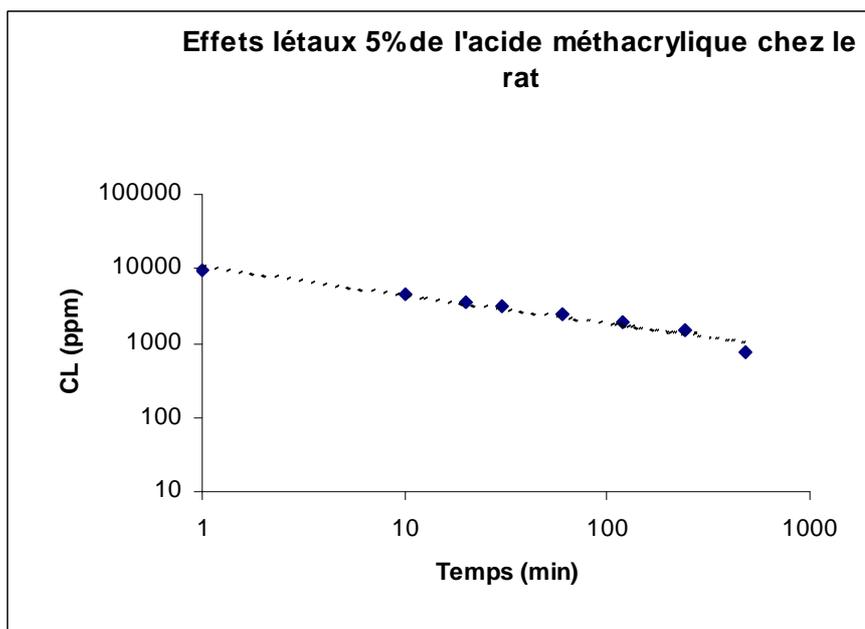
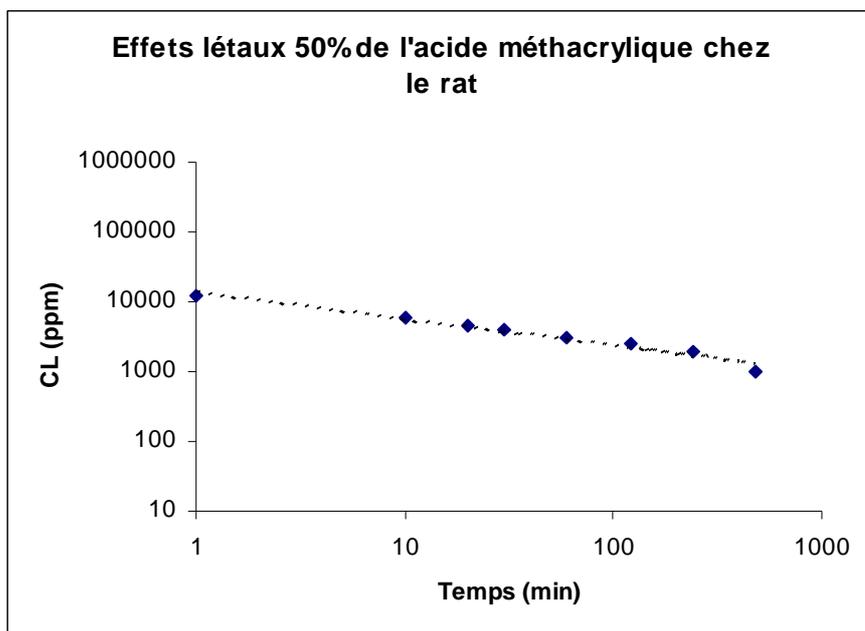
OCDE (2003) SIDS Initial Assessment Profile of methacrylic acid, UNEP.

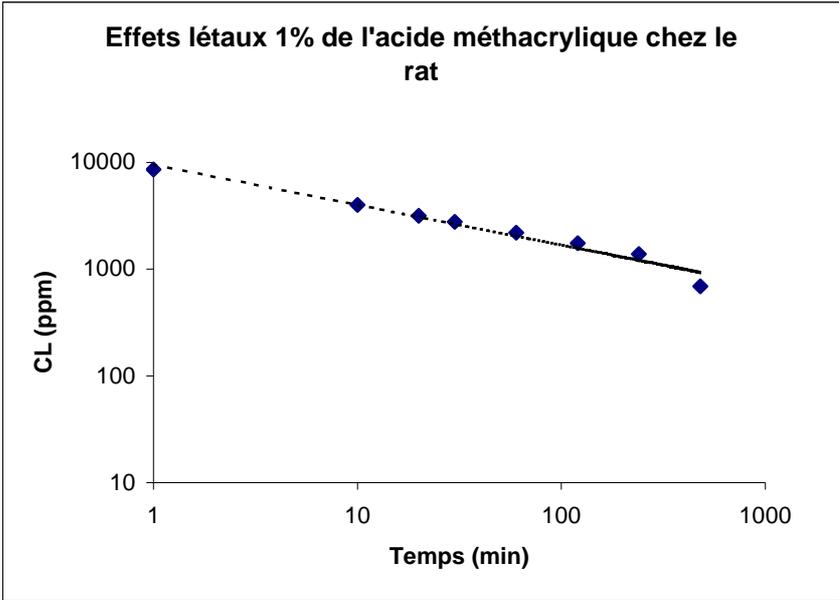
Rohm and Haas (1973) Unpublished Report No.: 73RC-1043, Industrial Bio-Test Laboratories Inc.

## 9. LISTE DES ANNEXES

Annexe 1: Seuils des effets létaux déterminés chez le rat pour l'acide méthacrylique.....	33
Annexe 2 : Résultats obtenus en sortie du logiciel probit standard (DuPont de Nemours, 1993a) .....	35
Annexe 3 : Résultats obtenus en sortie du logiciel probit PKPD (DuPont de Nemours, 1993a). Pour information .....	37
Annexe 4 : Résumé détaillé de l'étude de DuPont de Nemours (1993a) .....	42
Annexe 5 : Critères pour la détermination de la cotation d'une étude .....	44

## Annexe 1: Seuils des effets létaux déterminés chez le rat pour l'acide méthacrylique





## Annexe 2 : Résultats obtenus en sortie du logiciel probit standard (DuPont de Nemours, 1993a)

### The data

Substance : Acide méthacrylique

Species : Rat

Study reference : DuPont de Nemours

Number of groups : 4

Array of data : (Concentrations exprimées en ppm)

C	T	n_obs	n_incid
1204	240	10	0
1652	240	10	1
2044	240	10	4
2296	240	10	10

### Model parameter estimates

	Estimate*	95% Confidence Interval
$\mu$	7.594	[ 7.49 , 8.37 ]
$\sigma$	0.154	[ 0.123 , 2.5 ]

\* The estimate is obtained from maximum posterior vector.

Effective toxic dose equation :  $6.494 \ln(C) - 49.312$

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

Exposure duration (min)	Estimate*	95% Confidence Interval
240	1386.86	[ 12.6 , 1510 ]

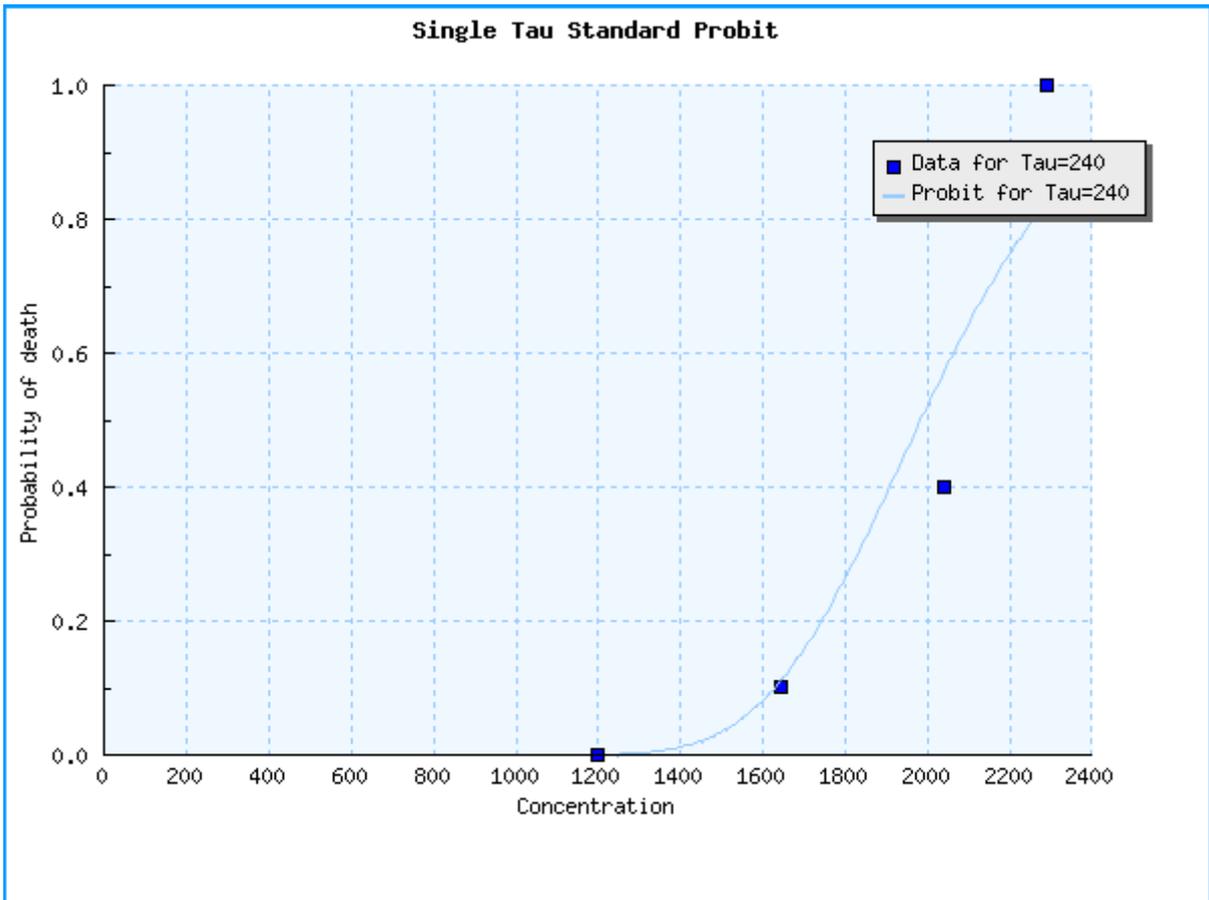
### Reference concentrations LC5% and their 95% confidence intervals

Exposure duration (min)	Estimate*	95% Confidence Interval
240	1541.23	[ 63 , 1650 ]

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

Exposure duration (min)	Estimate*	95% Confidence Interval
240	1985.83	[ 1780 , 4320 ]

### Probability of an adverse response



### Annexe 3 : Résultats obtenus en sortie du logiciel probit PKPD (DuPont de Nemours, 1993a). Pour information

#### Previous results

#### The data

Substance : acide méthacrylique

Species : Rat

Study reference : DuPont de Nemours

Number of groups : 4

Array of data :

C	T	n_obs	n_incid
1204	240	10	0
1652	240	10	1
2044	240	10	4
2296	240	10	10

#### Model parameter estimates

	Estimate*	95% Confidence Interval
k	0.089	[ 0.363 , 14.3 ]
kr	0.721	[ 0.052 , 0.963 ]
n	6.016	[ 2.5 , 5.59 ]
$\mu$	49.076	[ 26.2 , 49.7 ]
$\sigma$	0.772	[ 0.374 , 2.06 ]

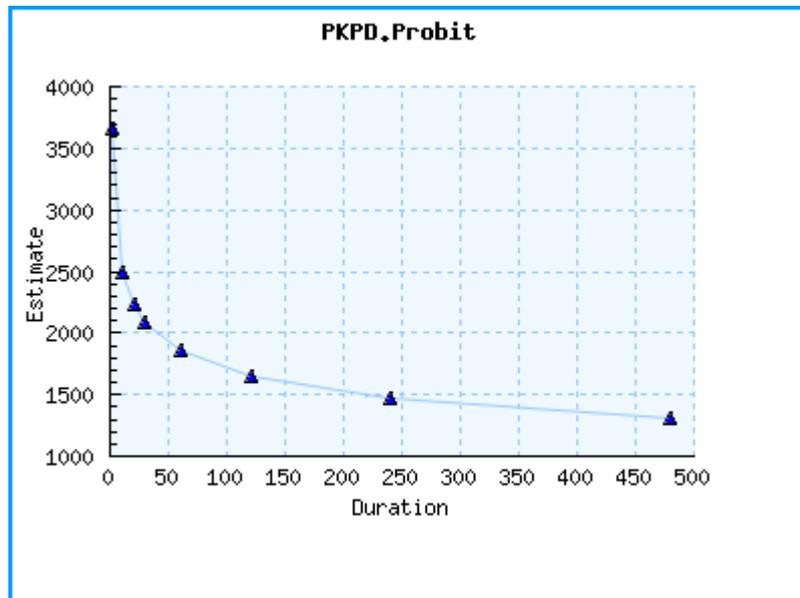
\* The estimate is obtained from maximum posterior vector.

Effective toxic dose is approximately :

$$7.793 \ln ( C ) + 1.295 \ln ( 0.721 T ) - 65.856$$

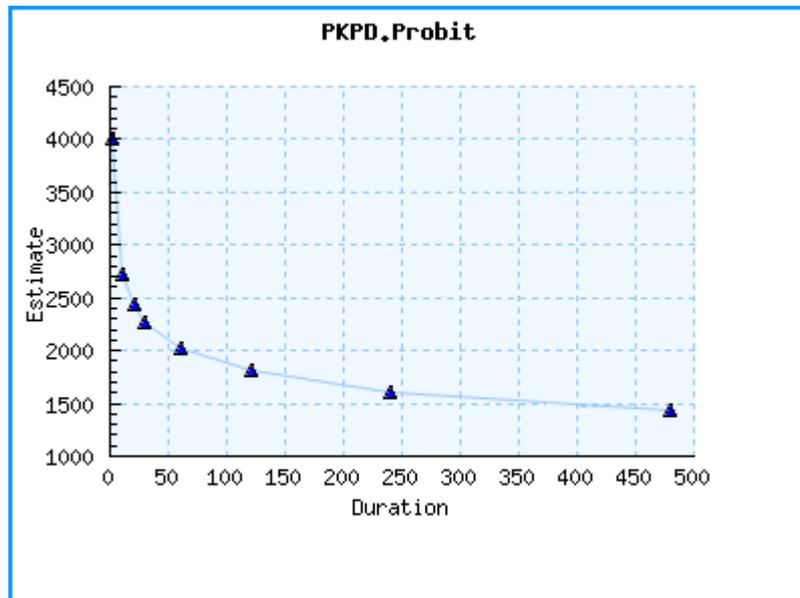
## Reference concentrations LC1% and their 95% confidence intervals

Exposure duration (min)	Estimate*	95% Confidence Interval
1	3663.66	[ 2330 , 10900 ]
10	2498.54	[ 1450 , 4480 ]
20	2226.62	[ 1260 , 3440 ]
30	2081.49	[ 1150 , 2970 ]
60	1854.96	[ 997 , 2340 ]
120	1653.09	[ 854 , 1920 ]
240	1473.18	[ 723 , 1630 ]
480	1312.85	[ 613 , 1410 ]



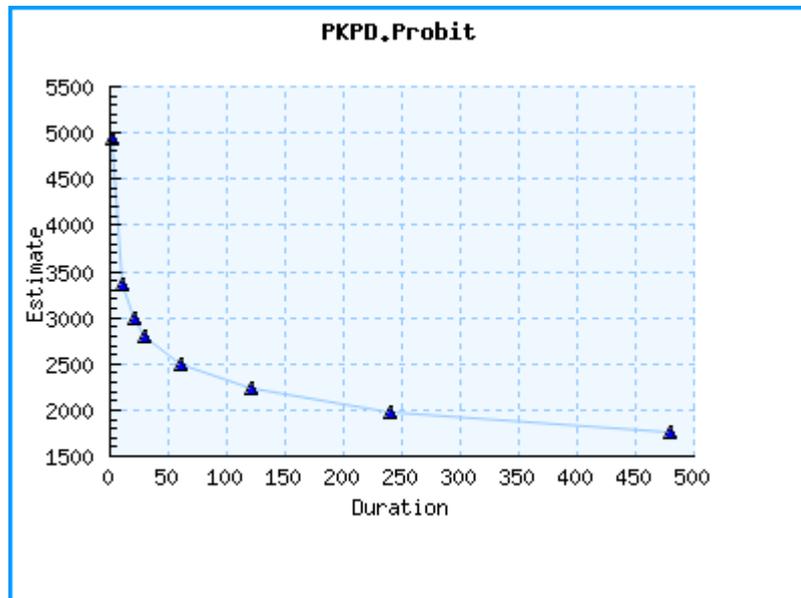
## Reference concentrations LC5% and their 95% confidence intervals

Exposure duration (min)	Estimate*	95% Confidence Interval
1	4000.1	[ 3050 , 12300 ]
10	2727.99	[ 1930 , 5080 ]
20	2431.1	[ 1680 , 3880 ]
30	2272.64	[ 1540 , 3320 ]
60	2025.31	[ 1330 , 2570 ]
120	1804.89	[ 1150 , 2070 ]
240	1608.47	[ 979 , 1740 ]
480	1433.42	[ 829 , 1510 ]

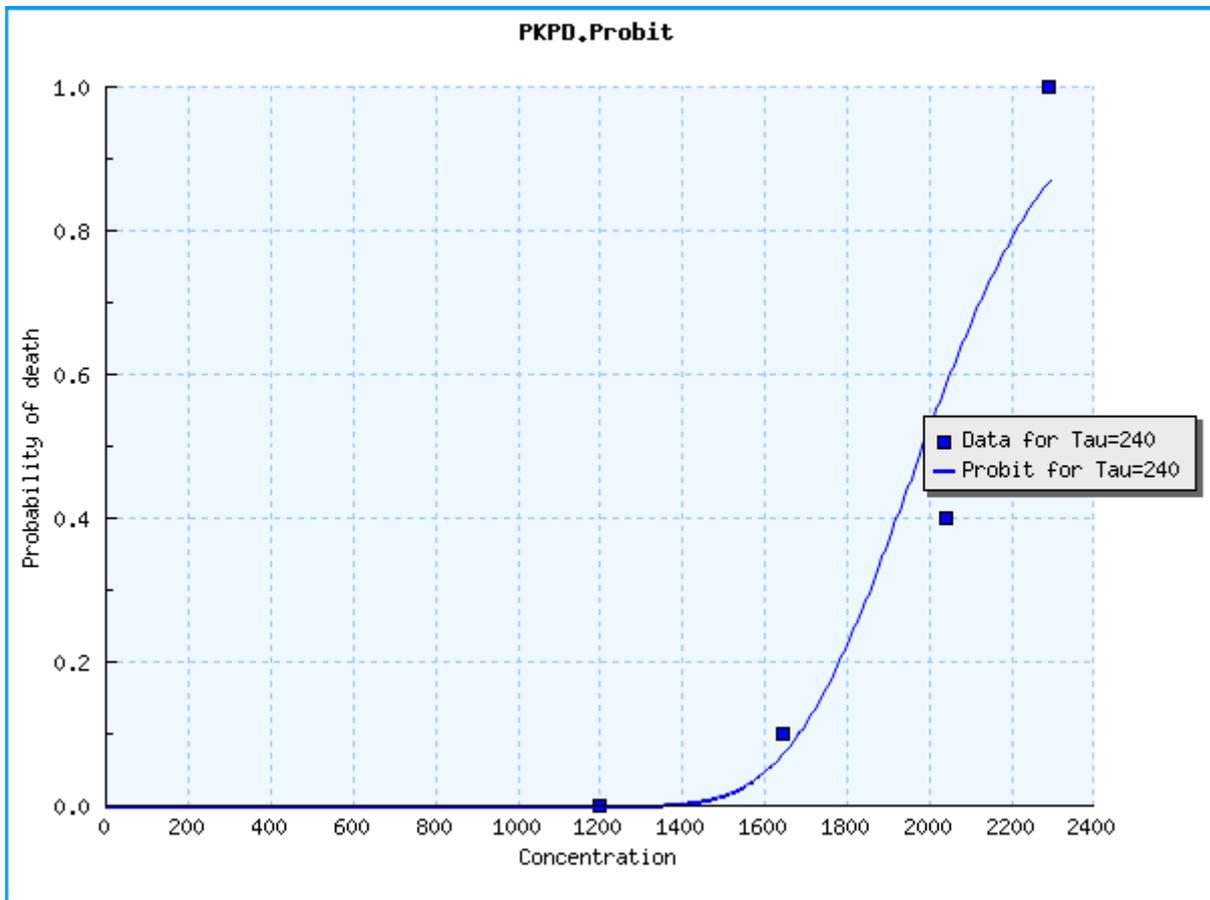


## Reference concentrations LC50% and their 95% confidence intervals

Exposure duration (min)	Estimate*	95% Confidence Interval
1	4939.72	[ 5100 , 18300 ]
10	3368.79	[ 3330 , 7240 ]
20	3002.16	[ 2930 , 5520 ]
30	2806.48	[ 2710 , 4700 ]
60	2501.05	[ 2380 , 3590 ]
120	2228.86	[ 2080 , 2760 ]
240	1986.29	[ 1800 , 2260 ]
480	1770.12	[ 1480 , 1940 ]



## Probability of an adverse response



## Annexe 4 : Résumé détaillé de l'étude de DuPont de Nemours (1993a)

Type: LC<sub>50</sub>  
Espèce: Rats  
Souche : CrI :CD®BR  
Sexe : 5 mâles et 5 femelles par groupe  
Nombre d'animaux : 40  
Véhicule : Air  
Durée d'exposition : 240 minutes  
Valeur CL<sub>50</sub>/ 4h : 6998 mg/m<sup>3</sup> (IC 95 :6406-7490 mg/m<sup>3</sup>).

Méthode : En accord avec la directive n° 403 de l'OCDE  
La CL<sub>50</sub>/ 4h a été estimée à 6998 mg/m<sup>3</sup> (IC 95 :6406-7490 mg/m<sup>3</sup>).

GLP : Oui

Remarques :

Conditions:

Animaux :

Age : entre 6 et 12 semaines

Poids : mâles : 170-270 g ; femelles : 131-263 g

Nombre d'animaux testés pour chaque concentration : 10

Contrôles : Non

Exposition :

Type d'exposition : nasale

Concentrations testées : 4300, 5900, 7300, 8200 mg/m<sup>3</sup>

Mélanges aérosols/vapeurs: 21/79 % à 4300 mg/m<sup>3</sup>

34/63 % à 5900 mg/m<sup>3</sup>

50/50 % à 7300 mg/m<sup>3</sup>

57/43 % à 8200 mg/m<sup>3</sup>

Contrôles analytiques des concentrations : toutes les 30 minutes, pour chaque concentration testée (analyse gravimétrique pour les aérosols et analyse par chromatographie gazeuse pour les vapeurs)

Température : 23 °C (± 2°C)

Humidité : 50 % (± 10 %)

Résultats :

Concentration (mg/m <sup>3</sup> )	Sexe	Mort pendant l'exposition	Mort à J2	Mort à J4	Incidences totales de mortalité
4300	M	0	0	0	0/5
4300	F	0	0	0	0/5
5900	M	0	0	0	0/5
5900	F	1	0	0	1/5
7300	M	0	1	1	2/5
7300	F	2	0	0	2/5
8200	M	5	0	0	5/5
8200	F	5	0	0	5/5

M : Mâles, F : Femelles

Les signes cliniques suivants ont été observés après l'exposition à l'acide méthacrylique :

A 4300 mg/m<sup>3</sup>:

Respiration irrégulière et saccade avec présence de « bruits pulmonaires », sécrétions nasales, léthargie, posture « voûtée », alopecie tardive, légère à sévère diminution du poids corporel (J 2 – J 3) puis retour à la normale. Les sécrétions nasales sont les seuls signes cliniques constamment présents chez tous les animaux.

La plupart de ces signes ont été réversibles quelques jours après l'exposition. Pour un rat, une légère alopecie du nez persistait le jour où l'animal a été sacrifié.

A 5900 mg/m<sup>3</sup>:

Opacification de la cornée, sécrétions oculaires, yeux fermés, irritation du nez avec sécrétions nasales, modifications du pelage (« froissé ») respiration saccadée et irrégulière avec présence de « bruits pulmonaires », léthargie, somnolence, alopecie ; légère à sévère diminution du poids corporel à J 2, J 3 et J4, puis un retour à la normale. Les alopecies du nez, de l'œil, l'opacification de la cornée étaient toujours présents au 14ème jour post-exposition

A 7300 mg/m<sup>3</sup>:

Les mêmes signes cliniques, un pelage humide ont été observés avec en plus des sécrétions du vagin et du pénis chez 2 femelles et 2 rats et une sévère diminution du poids corporel à J 2, qui s'est poursuivie de façon modérée jusqu'à J7.

La plupart de ces signes étaient encore présents le jour du sacrifice des animaux survivants.

A 8200 mg/m<sup>3</sup>:

Les signes ne sont pas décrits, tous les rats étant morts.

## Annexe 5 : Critères 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