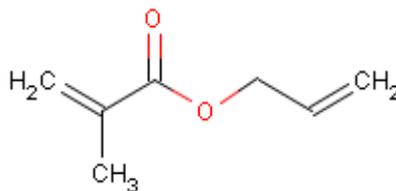


**Groupe d'Experts Toxicologues du Ministère de
l'Écologie et du Développement Durable**

Seuils de Toxicité aiguë

**Méthacrylate d'allyle
(MALLYL)
(n° CAS : 96-05-9)**



Document préparé par :

Jean-François Régnier
Toxicologue référent

ARKEMA
Département de Toxicologie et Environnement

Version du 24/05/2007

TABLE DES MATIERES

1. RESUME.....	3
INTRODUCTION.....	6
2. VALEURS OFFICIELLES EXISTANTES	9
3. DONNEES DE TOXICITE CHEZ L'HOMME	10
3.1 Données épidémiocliniques	10
3.2 Données expérimentales chez les Volontaires Sains.....	10
4. DONNEES DE TOXICITE CHEZ L'ANIMAL	11
4.1 Etude des effets létaux.....	11
4.2 Etude des effets non létaux.....	13
5. ANALYSE DES DONNEES DE TOXICITE	14
5.1 Analyse des données de mortalité	14
5.2 Analyse des effets non létaux	15
6. REVUE DES RESULTATS.....	16
6.1 Extrapolation des données expérimentales de l'animal à l'homme	16
6.2 Seuils d'effets létaux chez l'homme.....	16
6.3 Seuils des effets irréversibles.....	17
6.4 Seuils des effets réversibles.....	18
6.5 Seuil de perception.....	18
7. CONCLUSION.....	19
8. REFERENCES	21
9. LISTE DES ANNEXES	22

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, ARKEMA propose des "**seuils des effets létaux**" (S.E.L.) et des "**seuils des effets irréversibles**" (S.E.I.) pour le méthacrylate d'allyle (MALLYL).

◆ Seuils d'effets létaux

TEMPS (min)	S.E.L. 1%	
	mg/m ³	ppm
1	40600*	7800*
10	35241	6843
20	16053	3116
30	10130	1967
60	4614	896
120	2101	408
240	958	185
480	433	85

TEMPS (min)	S.E.L. 5%	
	mg/m ³	ppm
1	40600*	7800*
10	40600*	7800*
20	18689	3629
30	11799	2290
60	5371	1043
120	2446	475
240	1112	216
480	505	98

* valeur plafonnée à la concentration atmosphérique de MALLYL à saturation de vapeurs à 20°C

Equation Log-Probit correspondante :

$$Y = 4,505 \ln(\text{concentration}) + 5,111 \ln(\text{temps}) - 53,878$$

$$n = 0,881 \quad \text{IC95 [0,595-4,695]}$$

Y est une fonction de l'équation probit.

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

Il convient de noter que les valeurs des SEL₀₁ et SEL₀₅ sont très proches. Une attention toute particulière devra être apportée lors de l'utilisation de ces valeurs par les gestionnaires de risque.

◆ **Seuils d'effets irréversibles**

La détermination des seuils d'effets irréversibles (S.E.I.) n'a pas été possible à la vue de l'absence d'étude. Il est proposé d'utiliser la méthodologie développée dans le cadre du projet de recherche européen ACUTEX pour extrapoler des seuils d'effets irréversibles à partir du tiers de la CL1%. Les effets du MALLYL étant considérés comme locaux, un facteur par défaut supplémentaire de 1/3 a été aussi retenu :

$$\text{SEI} = 1/3 \text{ CL1\%} \times 1/3 = 1/9 \text{ CL1\%}$$

TEMPS (min)	S.E.I.	
	mg/m ³	ppm
1	40600*	7880*
10	3916	760
20	1784	346
30	1126	219
60	513	100
120	233	45
240	106	21
480	48	9

* valeur plafonnée à la concentration atmosphérique de MALLYL à saturation de vapeurs à 20°C

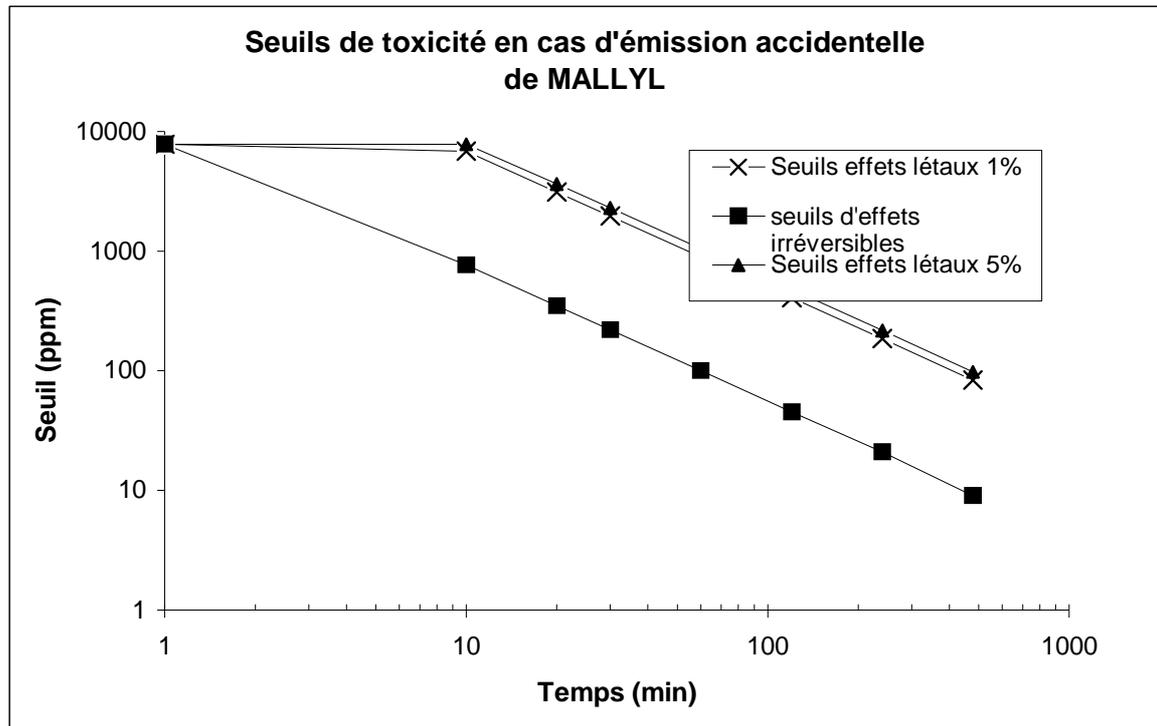
◆ **Seuils d'effets réversibles**

Les données disponibles sont insuffisantes pour définir un seuil d'effets réversibles.

◆ **Seuils de perception**

Pas d'information disponible.

Grphe récapitulatif des seuils de toxicité aiguë



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**" (S.E.L.), les "**seuils des effets irréversibles**" (S.E.I.) et les "**seuils des effets réversibles**" (S.E.R.) et le "**seuil de perception**" (S.P.).

le "**seuil des effets létaux**" (S.E.L.) correspond à la concentration, pour une durée d'exposition donnée, au dessus de laquelle on peut observer une mortalité au sein de la population exposée.

le "**seuil des effets irréversibles**" (S.E.I.) 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**" (S.E.R.) 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**" (S.P.) 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).

Ce présent rapport a été discuté et validé le 4 avril 2007 par le groupe d'experts toxicologues regroupant les personnes suivantes :

Mmes Hubert (MEDD/DPPR) - Tissot (INERIS).

MM. Baert (CAP Rennes) - Baulig (INERIS) - Bouffel (IRSN) - Lafon (INRS) - Régnier (ARKEMA) - Vaissière (UFIP)

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

Paramètre	Valeur/description	Référence
Nom chimique	méthacrylate d'allyle méthyl-2-propène-2-oate de propène-2	
Synonyme	MALLYL	
Numéro CAS	96-05-9	
Formule chimique	C ₇ -H ₁₀ -O ₂	HSDB
Etat physique	Liquide	ARKEMA, 2006
Masse molaire	126,16	HSDB
Tension de vapeur	8 hPa à 20°C 40 hPa à 50°C	ARKEMA, 2006
Concentration à saturation de vapeurs à 20°C	40,6 mg/l (7880 ppm)	Calculée
Densité des vapeurs par rapport à l'air	Pas d'information	
Solubilité	4 g/l d'eau à 20°C	ARKEMA, 2006
Température d'ébullition/fusion	147°C / -65°C	ARKEMA, 2006
Point d'éclair	37°C coupelle fermée	ARKEMA, 2006
Limites d'explosibilité	Pas d'information	
Limite d'inflammabilité	Pas d'information	
Facteurs de conversion à 20°C et 1013 hPa	1 ppm = 5,15 mg/m ³ 1 mg/m ³ = 0,194 ppm	

Le MALLYL est un monomère utilisé pour la fabrication de polymères et de copolymères, c'est aussi un intermédiaire de synthèse.

2. VALEURS OFFICIELLES EXISTANTES

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

Le MALLYL est classé selon la directive D. 67/548/CEE (28^{ème} ATP) :

T _ TOXIQUE

N _ DANGEREUX POUR L'ENVIRONNEMENT

R10 _ Inflammable

R21/22 _ Nocif par contact avec la peau et par ingestion

R23 _ Toxique par inhalation

R50 _ Très toxique pour les organismes aquatiques

3. DONNEES DE TOXICITE CHEZ L'HOMME

3.1 DONNEES EPIDEMIOCLINIQUES

Pas d'information disponible.

3.2 DONNEES EXPERIMENTALES CHEZ LES VOLONTAIRES SAINS

Pas d'information disponible.

4. DONNEES DE TOXICITE CHEZ L'ANIMAL

4.1 ETUDE DES EFFETS LETAUX

Le détail des conditions expérimentales est donné en Annexes 4 à 6. La cotation de la validité des études selon les critères de classification de Klimisch (annexe 7) est reportée à la suite de la référence bibliographique (quotation "x") associée à une brève justification de la valeur de l'indice retenue.

4.1.1 CHEZ LES RONGEURS : RAT, SOURIS ET COBAYES

La plupart des études de détermination de la toxicité aiguë (CL₅₀) 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 :

◆ Hoffman (1997) – quotation 1 (annexes 4 et 5)

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

Trente rats (5/sexe/dose) ont été exposés corps entier à des concentrations de MALLYL comprises entre 210 et 350 ppm pendant 4 heures. La mortalité des animaux a été suivie pendant 2 semaines. Les animaux meurent dans les 3 jours suivant l'exposition.

Concentration ppm	Mortalité Mâles et femelle	Signes cliniques durant et après l'exposition
210	0/10	Irritation nasale et pulmonaire
300	4/10	Diminution de l'activité motrice Dépression du SNC
350	8/10	Diminution du gain de poids

L'auteur a ainsi déterminé une concentration létale 50% par inhalation :

- CL₅₀ : 310 (280-340) ppm pour 4 heures.

L'examen anatomo-pathologique n'a pas mis en évidence d'effet particulier.

Trente rats (5/sexe/dose) ont aussi été exposés corps entier à des concentrations de MALLYL comprises entre 1200 et 1800 ppm pendant 1 heure. La mortalité des animaux a été suivie pendant 2 semaines. Les animaux meurent dans les 2 jours suivant l'exposition.

Concentration ppm	Mortalité Mâles et femelle	Signes cliniques durant et après l'exposition
1200	2/10	Irritation nasale et pulmonaire Diminution du gain de poids
1500	4/10	
1800	8/10	

L'auteur a ainsi déterminé une concentration létale 50% par inhalation :

- CL₅₀ : 1500 (1400-1700) ppm pour 1 heure.

L'examen anatomo-pathologique n'a pas mis en évidence d'effet particulier.

◆ Paul (2000) – quotation 1 (annexe 6)

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

Vingt rats (5/sexe/dose) ont reçu une exposition oro-nasale de MALLYL à des concentrations de 1,02 et 2,13 mg/l (197 et 413 ppm) pendant 4 heures. La mortalité des animaux a été suivie pendant 2 semaines. Les animaux meurent le jour suivant l'exposition.

Concentration mg/l	Mortalité Mâles et femelle	Signes cliniques durant et après l'exposition
1,02	0/10	Irritation nasale et pulmonaire
2,13	10/10	

L'auteur a estimé une concentration létale 50% par inhalation :

- CL₅₀ : 1,47 mg/l (285) ppm pour 4 heures.

L'examen anatomo-pathologique a mis en évidence une congestion pulmonaire chez les animaux morts après l'exposition.

4.1.2 CHEZ LE LAPIN

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

4.1.3 CHEZ LE CHIEN

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

4.1.4 CHEZ LES PRIMATES NON HUMAINS

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

4.2 ETUDE DES EFFETS NON LETAUX

4.2.1 CHEZ LES RONGEURS : RAT, SOURIS ET COBAYES

◆ Saillenfait et col., (1999) – quotation 1

Cette étude, BPL, a été réalisée selon une méthode équivalente à la ligne directrice n°414 de l'OCDE.

Dans une étude d'évaluation des effets de l'exposition au MALLYL sur le développement, des rates gestantes ont été exposées 6 heures par jour, du jour 6 à 20 de la gestation, à des concentrations de 0, 12, 25, 50 et 100 ppm (0, 63, 131, 262 et 524 mg/m³). Aucune mortalité n'a été observée durant l'étude, mais un effet sur la croissance pondérale des femelles a été noté à partir de la concentration de 12 ppm. A 100 ppm, le poids des fœtus était significativement réduit par rapport aux témoins. Aucune malformation fœtale n'a été observée.

4.2.2 CHEZ LE LAPIN

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

4.2.3 CHEZ LE CHIEN

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

4.2.4 CHEZ LES PRIMATES NON HUMAINS

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

5. ANALYSE DES DONNEES DE TOXICITE

5.1 ANALYSE DES DONNEES DE MORTALITE

5.1.1 ETUDES QUALITATIVES

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 à l'avantage de rapporter une CL₅₀ après une exposition de 1 et 4 heures dans les mêmes conditions expérimentales:

♦ Hoffman (1997) - quotation 1

Un résumé détaillé de ces études est présenté en annexe (annexes 4 et 5).

5.1.2 ANALYSE QUANTITATIVE

Cette analyse quantitative a été effectuée à partir des études retenues 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 :

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

p est donc la probabilité qu'un individu choisi au hasard et exposé à une concentration C de substance pendant un temps τ 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 :

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

Pour faire fonctionner ce modèle mathématique, il convient de disposer des données suivantes :

- B : le nombre de groupe d'animaux (ou d'individus)
- C_i : la concentration d'exposition des animaux du groupe i
- b_i : le nombre d'animaux (ou d'individus) dans le groupe i et exposés à la concentration C_i

- y_i : le nombre d'animaux (ou d'individus) affectés par le traitement parmi les n_i exposés à la concentration C_i
- τ_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 , μ et σ) 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 :

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

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

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

L'utilisation du logiciel de statistiques (MCSim[®]) a permis d'obtenir les paramètres des équations probit.

Enfin, la valeur n de la relation de Haber ($C^n.t = k$) a également été calculée à partir des données analysées et retenues.

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

- **Probit standard** $Y = 4,505 \ln(\text{concentration}) + 5,111 \ln(\text{temps}) - 53,878$
 $n = 0,881$ IC95 [0,595-4,695]

Y est une fonction de l'équation probit.

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

5.2 ANALYSE DES EFFETS NON LETAUX

5.2.1 SYNTHÈSE DES EFFETS NON LETAUX CHEZ L'HOMME

Pas d'information disponible.

5.2.2 SYNTHÈSE DES EFFETS NON LETAUX CHEZ L'ANIMAL

Pas d'information disponible.

6. REVUE DES RESULTATS

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

Le MALLYL est un irritant respiratoire chez le rat. Les cinétiques de pénétration par voie pulmonaire ne sont probablement pas très différentes entre le rongeur et l'homme, puisque les esters d'acide méthacrylique à chaîne alkyle courte sont très rapidement métabolisés dans plusieurs tissus (y compris l'épithélium nasale et pulmonaire) en acide méthacrylique et en alcool correspondant par des carboxylestérases non spécifiques (ECETOC, 1995, 1996). La demi-vie des esters est de l'ordre de quelques minutes (Jones, 2002). L'acide méthacrylique et l'alcool correspondant subissent ultérieurement une métabolisation hépatique.

Les données disponibles permettent de penser que le mécanisme d'action toxique du MALLYL est semblable chez l'homme et le rat. L'ensemble de ces éléments permet donc l'extrapolation des données animales à l'homme.

Des études de létalité sont disponibles chez l'animal. Les seules données individuelles de mortalité permettant une analyse par le logiciel probit standard de l'INERIS (au moins deux temps d'exposition) sont celles obtenues chez le rat (Hoffman, 1997).

6.2 SEUILS D'EFFETS LETAUX CHEZ L'HOMME

Les études retenues sont donc celles d'Hoffman (1997) réalisée chez le rat.

Le tableau en annexe (c.f. §9., Annexe 2) donne les CL₀₁, CL₀₅ et CL₅₀ pour le rat ainsi que leurs intervalles de confiance, calculées avec le logiciel probit standard, et pour des durées d'exposition de 1, 10, 20, 30, 60, 120, 240 et 480 minutes.

Les valeurs obtenues pour les CL₀₁ et CL₀₅ selon le logiciel probit standard sont les suivantes :

CL ₀₁ (ppm)		CL ₀₅ (ppm)	
Temps (min)	Rat	Temps (min)	Rat
1	93305	1	108636
10	6843	10	7968
20	3116	20	3629
30	1967	30	2290
60	896	60	1043
120	408	120	475
240	185	240	216
480	85	480	98

Il est donc proposé de retenir ces valeurs pour la fixation des seuils des effets létaux en cas d'émission accidentelle de MALLYL. Néanmoins, compte-tenu qu'à 20°C la concentration atmosphérique de MALLYL à saturation de vapeur est de 7880 ppm (40600 mg/m³), la SEL 1% est plafonnée à 7880 ppm pour le temps 1 minutes ainsi que la SEL 5% pour les temps 1 et 10 minutes.

TEMPS (min)	S.E.L. 1%	
	mg/m ³	ppm
1	40600*	7880*
10	35241	6843
20	16053	3116
30	10130	1967
60	4614	896
120	2101	408
240	958	185
480	433	85

TEMPS (min)	S.E.L. 5%	
	mg/m ³	ppm
1	40600*	7880*
10	40600*	7880*
20	18689	3629
30	11799	2290
60	5371	1043
120	2446	475
240	1112	216
480	505	98

* valeur plafonnée à la concentration atmosphérique de MALLYL à saturation de vapeurs à 20°C

Il convient de noter que les valeurs des SEL₀₁ et SEL₀₅ sont très proches. Une attention toute particulière devra être apportée lors de l'utilisation de ces valeurs par les gestionnaires de risque.

6.3 SEUILS DES EFFETS IRREVERSIBLES

La détermination des seuils d'effets irréversibles (S.E.I.) n'a pas été possible à la vue de l'absence d'étude. Il est proposé d'utiliser la méthodologie développée

dans le cadre du projet de recherche européen ACUTEX pour extrapoler des seuils d'effets irréversibles à partir du tiers de la CL1%. Les effets du MALLYL étant considérés comme locaux, un facteur par défaut supplémentaire de 1/3 a été aussi retenu :

$$SEI = 1/3 \text{ CL1\%} \times 1/3 = 1/9 \text{ CL1\%}$$

Néanmoins, compte-tenu qu'à 20°C la concentration atmosphérique de MALLYL à saturation de vapeur est de 7880 ppm (40600 mg/m³), la SEI est plafonnée à 7880 ppm pour le temps 1 minutes.

TEMPS (min)	S.E.I.	
	mg/m ³	ppm
1	40600*	7880*
10	3916	760
20	1784	346
30	1126	219
60	513	100
120	233	45
240	106	21
480	48	9

* valeur plafonnée à la concentration atmosphérique de MALLYL à saturation de vapeurs à 20°C

6.4 SEUILS DES EFFETS REVERSIBLES

Les données disponibles sont insuffisantes pour définir un seuil d'effets réversibles.

6.5 SEUIL DE PERCEPTION

Pas d'information disponible.

7. CONCLUSION

◆ Seuils d'effets létaux

TEMPS (min)	S.E.L. 1%	
	mg/m ³	ppm
1	40600*	7880*
10	35241	6843
20	16053	3116
30	10130	1967
60	4614	896
120	2101	408
240	958	185
480	433	85

TEMPS (min)	S.E.L. 5%	
	mg/m ³	ppm
1	40600*	7880*
10	40600*	7880*
20	18689	3629
30	11799	2290
60	5371	1043
120	2446	475
240	1112	216
480	505	98

* valeur plafonnée à la concentration atmosphérique de MALLYL à saturation de vapeurs à 20°C

◆ **Seuils d'effets irréversibles**

TEMPS (min)	S.E.I.	
	mg/m ³	ppm
1	40600*	7880*
10	3916	760
20	1784	346
30	1126	219
60	513	100
120	233	45
240	106	21
480	48	9

* valeur plafonnée à la concentration atmosphérique de MALLYL à saturation de vapeurs à 20°C

◆ **Seuils d'effets réversibles**

Néant.

◆ **Seuil de perception**

Néant.

8. REFERENCES

ARKEMA (2006) méthacrylate d'allyle, Fiche de données de sécurité.

ECETOC (1995) Joint Assessment of Commodity Chemicals No 30 ; Methyl Methacrylate, CAS No. 80-62-6. European Centre for Ecotoxicology and Toxicology of Chemicals, Avenue Van Nieuwenhuysse 4, (Bte 6) B-1160 Brussels, Belgium. ISSN-0773-6339-30

ECETOC (1996) Joint Assessment of Commodity Chemicals No 36 ; n-Butyl Methacrylate, iso-Butyl Methacrylate, CAS No. 97-88-1 and 97-86-9. European Centre for Ecotoxicology and Toxicology of Chemicals, Avenue Van Nieuwenhuysse 4, (Bte 6) B-1160 Brussels, Belgium. ISSN-0773-6339-36

Hoffman G (1997) An Acute (4-hour) Inhalation Toxicity Study of Allyl Methacrylate in the Rat via Whole-Body Exposure. Huntington Life Sciences Study No 97-5314. Unpublished report. Sept. 26, 1997.

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

Jones O (2002) Using physiologically based pharmacokinetic modelling to predict the pharmacokinetics and toxicity of methacrylate esters. A Thesis submitted to Univ. of Manchester for the degree of Doctor of Philosophy.

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.

Paul G (2000) Allyl methacrylate. Acute (4-hour) inhalation study in rat. Huntingdon Life Science report Ltd. no. RGC 028/994951, Unpublished report, 22nd March, 2000.

Rosner, G. (1994) Validierung von SDS : Standardbegründungen (ersetzt info VAL2010.doc). Fraunhofer-Institut für Toxikologie und Aerosolforschung, 08-11-1994.

Saillenfait A.M., Bonnet P., Gallisot F., Peltier A., Fabriès J.F.: (1999) Developmental toxicities of methacrylic acid, ethyl methacrylate, n-butyl methacrylate, and allyl methacrylate in rats following inhalation exposure. *Toxicol. Sci.* 50, 136-145.

9. LISTE DES ANNEXES

Repère	Désignation précise	Nb pages
Annexe 1	Principales données expérimentales sur la mortalité induite par le MALLYL.	1
Annexe 2	Seuils des effets létaux déterminés pour le MALLYL chez le rat (Hoffman, 1997).	3
Annexe 3	Résultats obtenus en sortie du logiciel Probit standard	4
Annexe 4	Résumé détaillé de l'étude Hoffman (1997) CL50/4h/rat	2
Annexe 5	Résumé détaillé de l'étude Hoffman (1997) CL50/1h/rat	2
Annexe 6	Résumé détaillé de l'étude Paul (2000) CL50/4h/rat	3
Annexe 7	Critère pour la détermination de la quotation d'une étude	1

Annexe 1

Principales données expérimentales sur la mortalité induite par le MALLYL utilisées pour la modélisation.

Etudes	Espèces	Durée d'exposition (min)	Concentration (ppm)	Nombre de décès	Nombre d'animaux par lot	Quotatio n
Hoffman 1997	Rat	240	210	0	10	1
			300	4	10	
			350	8	10	
			CL₅₀ = 310 ppm			
Hoffman 1997	Rat	60	1200	2	10	1
			1500	4	10	
			1800	8	10	
			CL₅₀ = 1500 ppm			

Annexe 2

Seuils des effets létaux déterminés pour le MALLYL chez le rat (Hoffman, 1997).

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)
1	93305 (1,6-143000)	108636 (15-190000)	156545 (3010-3870000)
10	6843 (0,6-8230)	7968 (7-9710)	11482 (1620-61300)
20	3116 (0,4-3590)	3629 (5-4150)	5229 (1300-25800)
30	1967 (0,3-2200)	2290 (4-2550)	3301 (1140-13600)
60	896 (0,16-962)	1043 (2,4-1110)	1503 (814-4920)
120	408 (0,1-431)	475 (1,3-496)	684 (505-2190)
240	185 (0,04-194)	216 (0,6-225)	312 (217-1270)
480	85 (0,02-89)	98 (0,2-105)	142 (76-934)

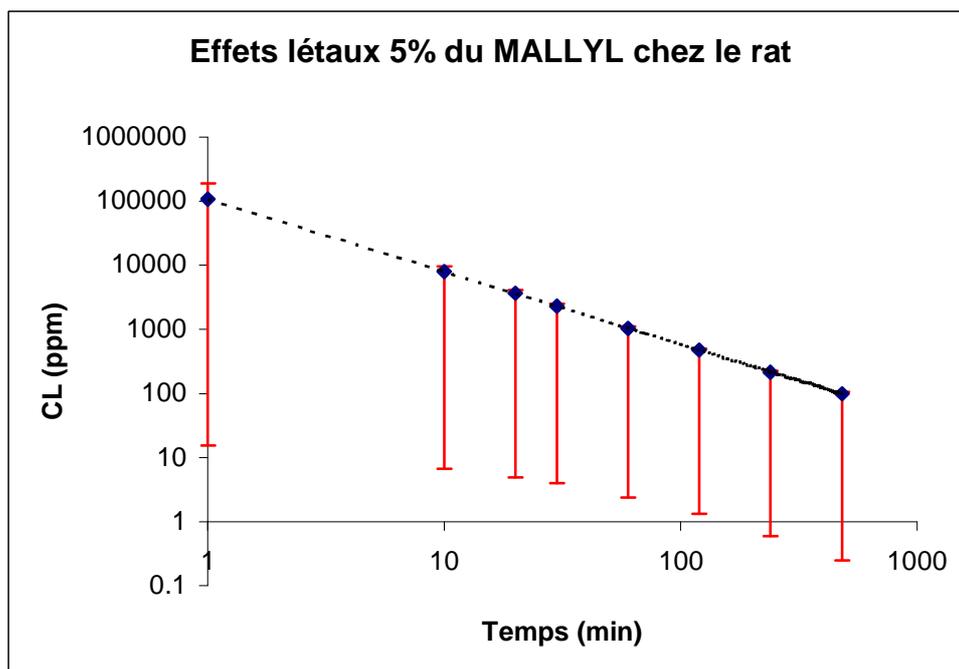
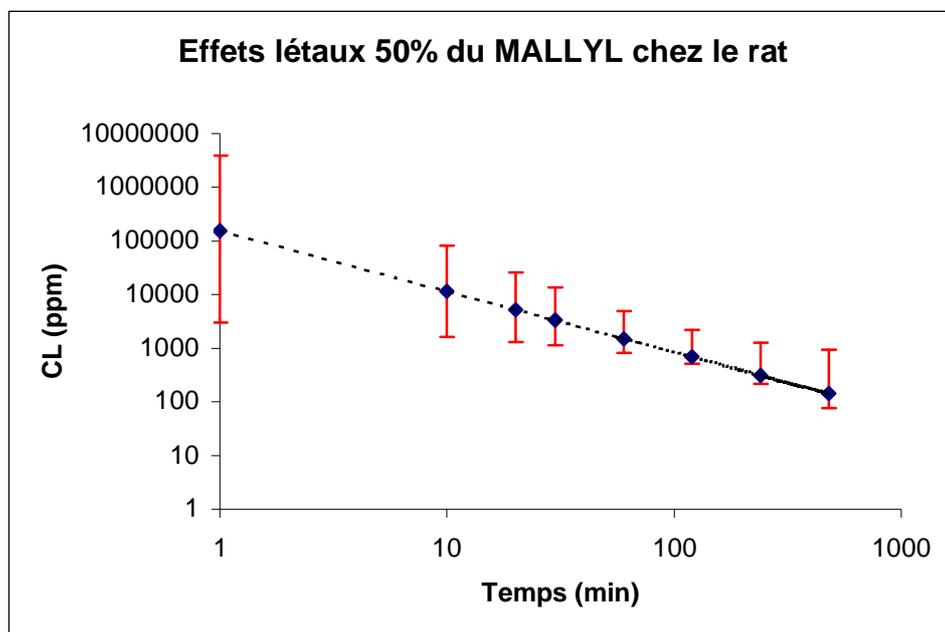
Les équations probit établies et la valeur n correspondante sont les suivantes :

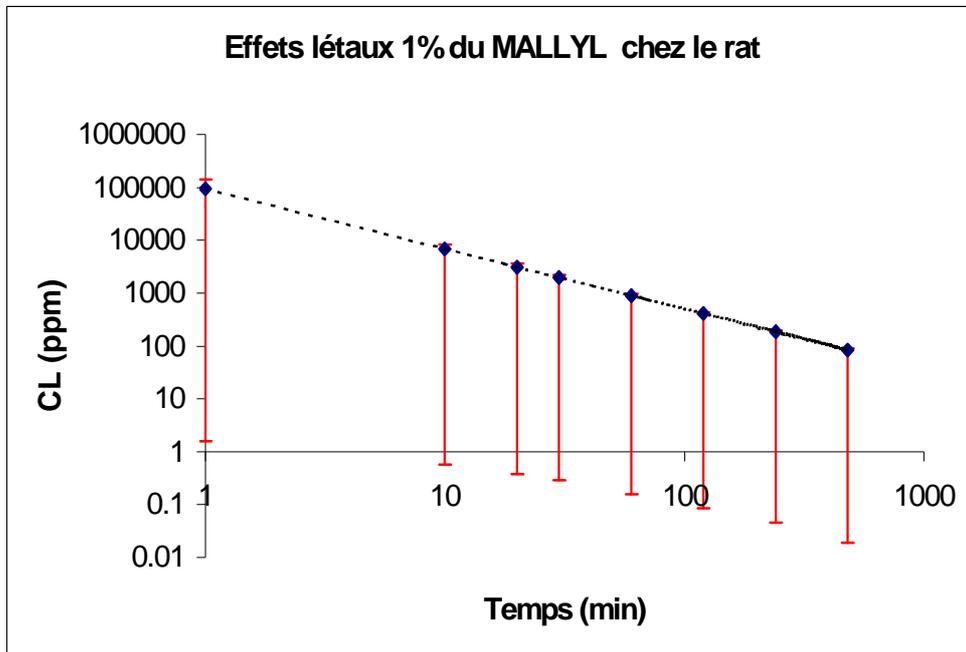
- **Probit standard** $Y = 4,505 \ln(\text{concentration}) + 5,111 \ln(\text{temps}) - 53,878$
 $n = 0,881$ IC95 [0,595-4,695]

Y est une fonction de l'équation probit.

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

Graphique 1 : seuils des effets létaux déterminés par le Probit standard pour le MALLYL chez le rat (Hoffman, 1997).





Annexe 3

Résultats obtenus en sortie du logiciel probit standard

The data

Substance : MALLYL

Species : Rat

Study reference : Hoffman, 1997

Number of groups : 6

Array of data :

C	T	n_obs	n_incid
350	240	10	8
300	240	10	4
210	240	10	0
1800	60	10	8
1500	60	10	4
1200	60	10	2

Model parameter estimates

	Estimate*	95% Confidence Interval
n	0.881	[0.595 , 4.695]
μ	11.961	[8.01 , 15.2]
σ	0.222	[0.203 , 4.01]

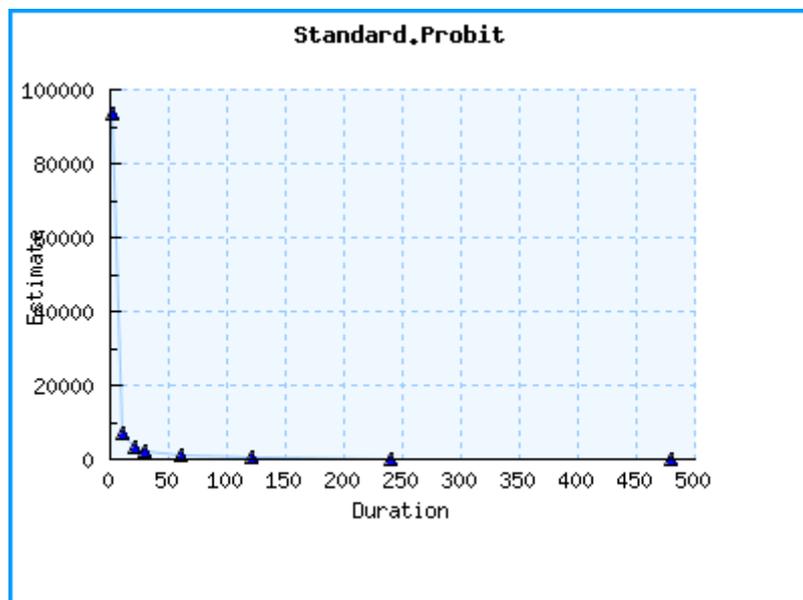
* The estimate is obtained from maximum posterior vector.

Effective toxic dose equation :

$$4.505 \ln(C) + 5.111 \ln(T) - 53.878$$

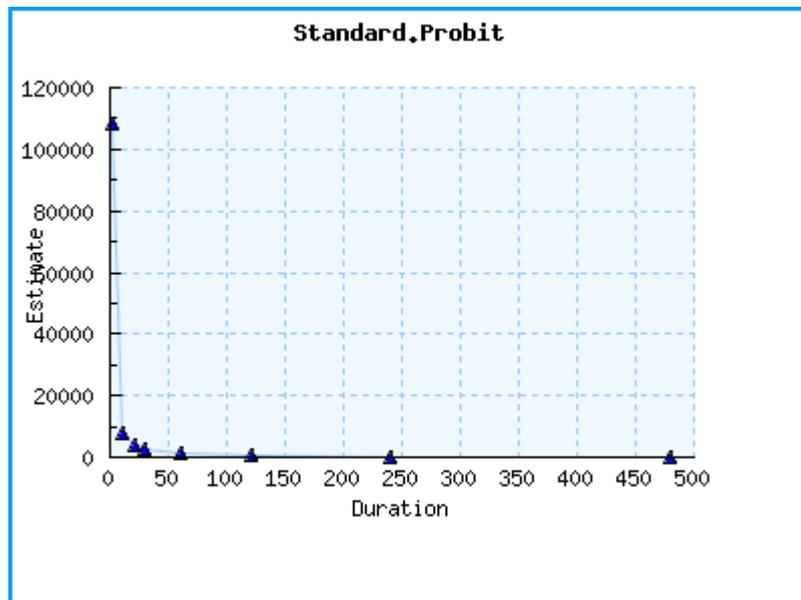
Reference concentrations LC1% and their 95% confidence intervals

Exposure duration (min)	Estimate*	95% Confidence Interval
1	93305.1	[1.6 , 143000]
10	6843.61	[0.567 , 8230]
20	3116.96	[0.381 , 3590]
30	1967.59	[0.286 , 2200]
60	896.148	[0.159 , 962]
120	408.155	[0.086 , 431]
240	185.896	[0.045 , 194]
480	84.667	[0.019 , 89.6]



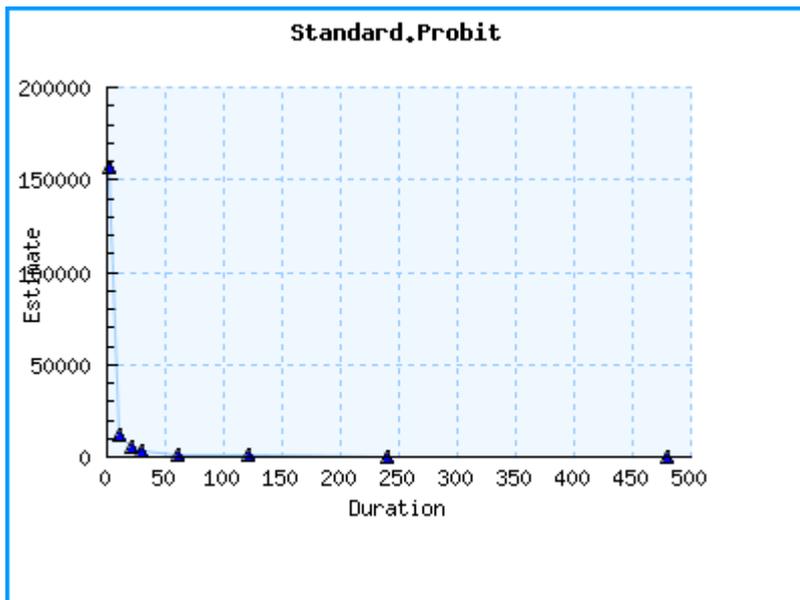
Reference concentrations LC5% and their 95% confidence intervals

Exposure duration (min)	Estimate*	95% Confidence Interval
1	108636	[15.5 , 190000]
10	7968.11	[6.67 , 9710]
20	3629.12	[4.87 , 4150]
30	2290.89	[3.96 , 2550]
60	1043.4	[2.38 , 1110]
120	475.22	[1.32 , 496]
240	216.441	[0.601 , 225]
480	98.579	[0.249 , 105]

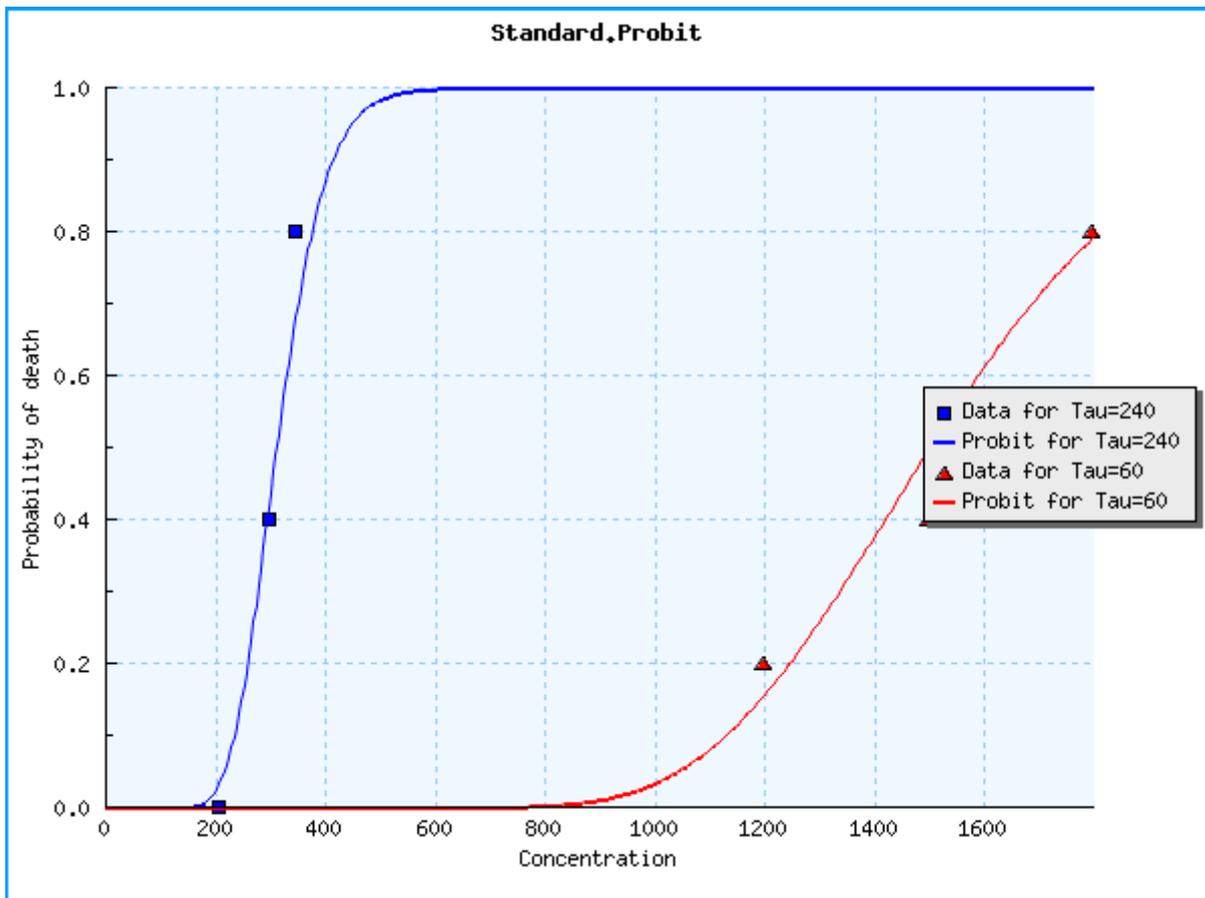


Reference concentrations LC50% and their 95% confidence intervals

Exposure duration (min)	Estimate*	95% Confidence Interval
1	156545	[3010 , 3870000]
10	11482.1	[1620 , 81300]
20	5229.56	[1300 , 25800]
30	3301.17	[1140 , 13600]
60	1503.54	[814 , 4920]
120	684.793	[505 , 2190]
240	311.892	[217 , 1270]
480	142.053	[76.2 , 934]



Probability of an adverse response



Annexe 4

Résumé détaillé de l'étude Hoffman (1997) CL50/4h/rat

Type	: LC50
Value	: = 310 ppm
Species	: rat
Strain	: Sprague-Dawley
Sex	: male/female
Number of animals	: 40
Vehicle	:
Doses	: 210, 300 and 350 ppm
Exposure time	: 4 hour(s)
Method	: EPA OTS 798.1150
Year	: 1985
GLP	: yes
Test substance	: other TS
Test substance	: 99.9% active ingredient
Test condition	: Allyl Methacrylate was administered by whole-body inhalation as a vapour to Sprague-Dawley CD rats (5/sex/group) for four hours. In addition, a control group (5/sex) received air only while in chamber for four hours.

Exposure levels were determined by MIRAN analysis, during each hour of each exposure. Particle size distributions were determined using a TSI Aerodynamic Particle Sizer equipped with a diluter, during each hour of each exposure.

Physical observations for abnormal signs were conducted on all animals as a group, at fifteen minute intervals during the first hour of exposure and hourly for the remainder of the exposure.

All animals received detailed physical observations just prior to exposure, immediately upon removal from the chamber, hourly for two hours post-exposure and once daily thereafter. Body weight measurements were obtained just prior to exposure and weekly thereafter.

For neurotoxicity evaluations, functional observational battery and motor activity assessments were performed on the 4-hour-exposed-animals during pre-test and post-exposure on the day of exposure and weekly thereafter.

After a 14-day post-exposure observation period, all survivors were sacrificed. Complete gross post-mortem examinations were performed on all animals; selected tissues were taken and preserved from all animals in the two lower exposure levels for the 4-hour exposures.

Mean analytical exposure concentrations:
control, 210, 300, and 350 ppm (0, 1.08, 1.55, 1.60 mg/l)

Result : Mortality:

Concentration (ppm)	Cumulative mortality (%)
210	0
300	40
350	80

4 hour LC50 = 310 (280-340) ppm (1.60 mg/l)

Clinical signs:

Clinical signs of treatment observed during and following exposures included secretory responses (chromodacryorrhea, nasal discharge, excessive lacrimation, excessive salivation) and respiratory responses (laboured breathing, gasping and moist rales). These signs mostly abated in surviving animals during the second week post exposure.

Neurobehavioral evaluations:

Neurobehavioral evaluations immediately following the 4-hour exposures indicated decreased motor activity and effects that included flattened posture, drooping eyelids, ataxia or tip-toe gait, decreased or no locomotor activity, stupor, no response to external stimulation, abnormal air righting reflex and decreased grip strength. These responses were considered to be due to the general effect of the test material exposure (CNS depression) rather than specific neurobehavioral effects. Also, surviving animals showed no similar effects at 1 week or 2 weeks after exposure.

Source
Reliability

- : ARKEMA, Paris-la-Défense, France (JFR).
- : (1) valid without restriction

Annexe 5

Résumé détaillé de l'étude Hoffman (1997) CL50/1h/rat

Type	: LC50
Value	: 1500 ppm
Species	: rat
Strain	: Sprague-Dawley
Sex	: male/female
Number of animals	: 30
Vehicle	:
Doses	: 1200, 1500 and 1800 ppm
Exposure time	: 1 hour(s)
Method	: EPA OTS 798.1150
Year	: 1985
GLP	: yes
Test substance	: other TS
Test substance	: 99.9% active ingredient
Test condition	: Allyl Methacrylate was administered by whole-body inhalation as a vapor to Sprague-Dawley CD rats (5/sex/group) for one hour.

Exposure levels were determined by MIRAN analysis, during each hour of each exposure. Particle size distributions were determined using a TSI Aerodynamic Particle Sizer equipped with a diluter, during each hour of each exposure.

Physical observations for abnormal signs were conducted on all animals as a group, at fifteen minute intervals during the first hour of exposure and hourly for the remainder of the exposure.

All animals received detailed physical observations just prior to exposure, immediately upon removal from the chamber, hourly for two hours post-exposure and once daily thereafter. Body weight measurements were obtained just prior to exposure and weekly thereafter.

After a 14-day post-exposure observation period, all survivors were sacrificed. Complete gross post-mortem examinations were performed on all animals.

Mean analytical exposure concentrations:
control, 1200, 1500, and 1800 ppm (6.18, 7.73 and 9.27 mg/l)

Result : Mortality:

Concentration (ppm)	Cumulative mortality (%)
1200	20
1500	40
1800	80

1 hour LC50 = 1500 (1400-1700) ppm (7.73 mg/l)

Clinical signs:

Clinical signs of treatment observed during and following exposures included secretory responses (chromodacryorrhea, nasal discharge, excessive lacrimation, excessive salivation) and respiratory responses (laboured breathing, gasping and moist rales). These signs mostly abated

Source in surviving animals during the second week post exposure.
Reliability : ARKEMA, Paris-la-Défense, France (JFR).
: (1) valid without restriction

Annexe 6

Résumé détaillé de l'étude Paul (2000) CL50/4h/rat

Type	:	LC50															
Value	:	1.02 - 2.13 mg/l															
Species	:	rat															
Strain	:	Sprague-Dawley															
Sex	:	male/female															
Number of animals	:	30															
Vehicle	:																
Doses	:	0, 1.02 and 2.13 mg/l															
Exposure time	:	4 hour(s)															
Method	:	EPA OPPTS 870.1300															
Year	:	1998															
GLP	:	yes															
Test substance	:																
Test substance	:	Identity: Allyl methacrylate CAS no.: 96-05-9 supplier: Röhm GmbH. Batch no.: 1290710258 Purity: 99.6%															
Test condition	:	Test animals: Albino rats (Sprague-Dawley in origin). One control group and 2 test groups, each of 5 male and 5 female rats. Route of Administration: By inhalation of a test atmosphere containing a vapour generated from the test substance. Duration of exposure: Four-hour continuous snout-only exposure. Observation period: Fourteen days post exposure.															
Result	:	Exposure levels and mortality: The mean chamber concentration and mortality data are summarised as follows: <table><thead><tr><th>Group</th><th>Chamber concentration (mg/l)</th><th>Males</th><th>Females</th><th>Total</th></tr></thead><tbody><tr><td>2</td><td>2.13</td><td>5/5</td><td>5/5</td><td>10/10</td></tr><tr><td>3</td><td>1.02</td><td>0/5</td><td>0/5</td><td>0/10</td></tr></tbody></table> All deaths occurred within 1 day of exposure. Clinical signs: During exposure - Exaggerated breathing was first noted in test rats from 15 and 30 minutes into exposure for Groups 2 and 3 respectively. A decreased breathing rate was evident in all Group 3 test rats from 2 hours into exposure. Observation period - Gasping, noisy and exaggerated breathing was evident in test rats following exposure, persisting until death for Group 2. Gasping was no longer evident for Group 3 on the day following exposure (Day 1) and noisy and exaggerated breathing persisted up to Days 2 and 3 of the observation period respectively. A slow breathing rate was evident in all Group 2 rats following exposure, persisting until death.	Group	Chamber concentration (mg/l)	Males	Females	Total	2	2.13	5/5	5/5	10/10	3	1.02	0/5	0/5	0/10
Group	Chamber concentration (mg/l)	Males	Females	Total													
2	2.13	5/5	5/5	10/10													
3	1.02	0/5	0/5	0/10													

In addition, eyes partially closed, lethargy and whole body cold to touch (Group 2 only) and wet fur (snout/jaws) and peripheral vasodilation (characterised by 'red feet') were noted in test rats post exposure. Brown staining on head, whole body and around snout/jaws was noted for Group 3 rats from Day 1, persisting in females to Day 6. Poor grooming was also noted for Group 3 rats from Day 1, persisting for a Group 3 female to Day 12 of the observation period.

A large area of fur in the urino-genital region of a Group 3 female was soiled with excreta and wet from Day 4, persisting up to Day 12 of the observation period. Walking on toes was also noted for this Group 3 female from Day 4, persisting up to Day 7. Matted fur (urino-genital region) was evident for this Group 3 female from Day 8, persisting for the remainder of the observation period.

All Group 3 males were of normal appearance and behaviour from Day 4 of the observation period.

Bodyweight:

Bodyweight losses were recorded for all Group 2 decedents prior to necropsy.

A mean bodyweight loss was evident for Group 3 rats during the 4-day period following exposure. Thereafter, a general bodyweight gain was evident for Group 3 rats for Days 4 to 7 of the observation period. The mean bodyweight gain of Group 3 rats during the second week of the observation period was similar to or greater than control values for males and females respectively.

Food consumption:

A reduction in the food consumption of Group 3 rats was evident during the first week following exposure.

Water consumption:

There were no treatment-related effects.

Macroscopic pathology:

Decedents (Group 2) - The lungs of a proportion of decedents were minimally/moderately congested. A clear or white frothy discharge from the trachea was evident in a proportion of decedents.

Gas-filled stomachs and intestines were noted in all decedents and a decedent male respectively.

External findings noted prior to necropsy included crusty brown staining around snout and jaws, clear discharge from snout, wet fur (snout/jaws) and fur soiled with excreta.

Rats surviving the 14-day observation period - There were no treatment-related findings.

Lung weights:

Decedents (Group 2) - The lung weights of female decedents were higher than similarly treated rats surviving the 14-day observation period.

Rats surviving the 14-day observation period - There were no treatment-related effects.

External findings of fur soiled with excreta and matted fur in the urino-genital region were noted for a Group 3 female prior to necropsy.

Conclusion

: The 'mortality curve' (mortality plotted against chamber concentration) in

this investigation was relatively steep, with no unscheduled deaths following exposure at 1.02 mg/l and 100% mortality at 2.13 mg/l. Exposure of further groups was therefore considered unnecessary. The LC50 (4-hour) for allyl methacrylate is between 1.02 and 2.13 mg/l in air and may be considered equivalent to 1.47 mg/l, the geometric mean of these two concentrations.

Source
Reliability

- : ARKEMA, Paris-la-Défense, France (JFR).
- : (1) valid without restriction

Annexe 7

Critère pour la détermination de la quotation d'une étude

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

Code	Category of reliability
1	Reliable without restriction
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
2	Reliable with restrictions
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
3	Not reliable
3a	Documentation insufficient for assessment
3b	Significant methodological deficiencies
3c	Unsuitable test system
4	Not assignable
4a	Abstract
4b	Secondary literature
4c	Original reference not yet available
4d	Original reference in language (e.g. Russian)
4e	Documentation insufficient for assessment