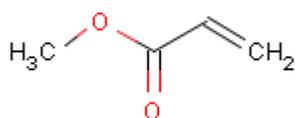


**Groupe d'Experts Toxicologues du Ministère de  
l'Écologie, de l'Aménagement et du Développement  
Durables**

**Seuils de Toxicité aiguë**

**ACRYLATE DE METHYLE**

**CAS : 96-33-3**



Document préparé par

Violaine Jabbour  
Interne en pharmacie

Version du 27/12/07

## TABLE DES MATIERES

<b>1. RESUME.....</b>	<b>3</b>
<b>2. INTRODUCTION .....</b>	<b>6</b>
<b>3. VALEURS OFFICIELLES EXISTANTES .....</b>	<b>8</b>
<b>4. DONNEES DE TOXICITE CHEZ L'HOMME .....</b>	<b>9</b>
4.1 Données épidémiocliniques .....	9
4.2 Données expérimentales chez les Volontaires Sains.....	9
<b>5. DONNEES DE TOXICITE CHEZ L'ANIMAL .....</b>	<b>10</b>
5.1 Etude des effets létaux.....	10
5.2 Etude des effets non létaux.....	12
<b>6. ANALYSE DES DONNEES DE TOXICITE .....</b>	<b>13</b>
6.1 Analyse des données de mortalité .....	13
6.2 Analyse des effets non létaux .....	15
<b>7. REVUE DES RESULTATS.....</b>	<b>16</b>
7.1 Extrapolation des données expérimentales de l'animal à l'homme .....	16
7.2 Seuils d'effets létaux chez l'homme.....	17
7.3 Seuils des effets irréversibles.....	18
7.4 Seuils des effets réversibles.....	19
7.5 Seuil de perception.....	19
<b>8. CONCLUSION.....</b>	<b>20</b>
<b>9. REFERENCES .....</b>	<b>21</b>
<b>10. LISTE DES ANNEXES .....</b>	<b>23</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 du MEDAD propose des "**seuils des premiers effets létaux**" (SPEL), des "**seuils des effets létaux significatifs**" (SELS) et des "**seuils des effets irréversibles**" (SEI) et des "**seuils des effets irréversibles**" (S.E.I.) pour l'acrylate de méthyle :

### ◆ Seuils d'effets létaux

TEMPS (min)	SPEL	
	mg/m <sup>3</sup>	ppm
1	150585	42063
10	24639	6882
20	14288	3991
30	10388	2902
60	6024	1683
120	3493	976
240	2026	566
480	1175	328

TEMPS (min)	SELS	
	mg/m <sup>3</sup>	ppm
1	204399	57095
10	33444	9342
20	19394	5417
30	14100	3939
60	8176	2284
120	4741	1324
240	2749	768
480	1594	445

◆ **Seuils d'effets irréversibles**

TEMPS (min)	SEI	
	mg/m <sup>3</sup>	ppm
1	16732	4674
10	2738	765
20	1588	443
30	1154	322
60	669	187
120	388	108
240	225	63
480	131	36

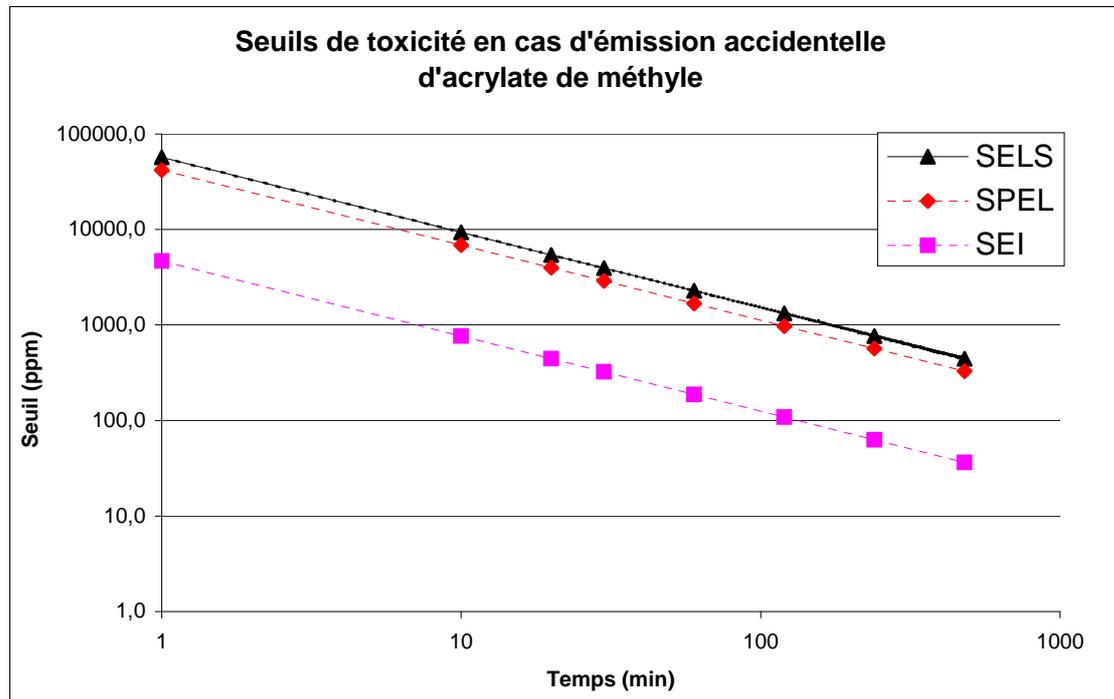
◆ **Seuils d'effets réversibles**

Les données actuelles sont insuffisantes pour déterminer des SER.

◆ **Seuil de perception**

Le seuil de perception est estimé à 0,0048 ppm (Amoore and Hautala, 1983).

## Grappe 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'acrylate de méthyle sont rassemblées dans le tableau ci-dessous :

<b>Paramètre</b>	<b>Valeur/description</b>	<b>Référence</b>
Nom chimique	Acrylate de méthyle	INRS, 1987
Numéro CAS	96-33-3	INRS, 1987
Numéro EINECS	202-500-6	ECB
Formule chimique	C <sub>4</sub> H <sub>6</sub> O <sub>2</sub>	INRS, 1987
Etat physique	Liquide incolore	INRS, 1987
Poids moléculaire	86,1 g.mol <sup>-1</sup>	INRS, 1987
Tension de vapeur	9,07 kPa (20°C)	INRS, 1987
Concentration de vapeur saturante	320,73 mg/l (89 804 ppm) à 20°C et 1033 hPa	calculée
Solubilité	5,5 g/100 mL (20°C, eau)	INRS, 1987
Températures d'ébullition/fusion	80°C / -75°C	INRS, 1987
Point d'éclair	7,8 °C (coupelle fermée)	INRS, 1987
Limites d'explosibilité	Limite inférieure : 2,8% Limite supérieure : 25%	INRS, 1987
Facteurs de conversion à 20°C et 1013 hPa	1 ppm = 3,58 mg/m <sup>3</sup> 1 mg/m <sup>3</sup> = 0,28 ppm	ECETOC, 1998

L'acrylate de méthyle est principalement utilisé dans la fabrication de fibres acryliques et de copolymères destinés aux industries des papiers, cuirs textiles, peintures et adhésifs.

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

#### **Seuils d'effets létaux et irréversibles**

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

Des valeurs s'apparentant aux ERPGs mais basés sur une méthodologie spécifique, sont 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 suit:

- 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'acrylate de méthyle, ces seuils sont :

TEEL-0	2 ppm
TEEL-1	2 ppm
TEEL-2	7,5 ppm
TEEL-3	150 ppm

**Rappel** : Il existe également une valeur seuil I.D.L.H. (NIOSH, 1994). Cette valeur représente la valeur maximale de matière dangereuse à laquelle un travailleur peut être exposé pendant 30 minutes, lors d'une défaillance de son équipement respiratoire, sans subir d'effets qui l'empêcheraient de quitter les lieux ou d'effets irréversibles pour la santé. Pour l'acrylate de méthyle, cette valeur est de 250 ppm.

#### **Classement de la substance :**

La substance est classée selon la directive D. 67/548/CEE modifiée par D. 98/73/CE (24<sup>e</sup> ATP) :

Xn	Nocif
R20/21/22	Nocif par inhalation, contact avec la peau et par ingestion
R36/37/38	Irritant pour les yeux, les voies respiratoires et la peau
R43	Peut entraîner une sensibilisation par contact avec la peau

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

### **4.1 DONNEES EPIDEMIOCLINIQUES**

Les vapeurs d'acrylate de méthyle sont irritantes pour les voies respiratoires et pour les yeux (INRS, 1987). La plus faible concentration rapportée, ayant un effet irritant chez l'homme, serait de 75 ppm, mais il n'a pas été possible de retrouver l'étude de référence (Patty, 1981).

Elles possèdent une odeur piquante, détectable à partir de 0,0048 ppm et sont lacrymogènes (Amoore and Hautala, 1983).

Aucun cas d'intoxication accidentelle aux vapeurs d'acrylate de méthyle n'a été rapporté dans la littérature.

Aucune étude épidémiologique pertinente n'a été menée sur l'exposition aux vapeurs d'acrylate de méthyle.

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

Il n'existe pas d'informations disponibles chez des volontaires sains sur l'exposition aiguë par inhalation aux vapeurs d'acrylate de méthyle.

## 5. DONNEES DE TOXICITE CHEZ L'ANIMAL

### 5.1 ETUDE DES EFFETS LETAUX

La cotation de la validité des études selon les critères de classification de Klimisch (Annexe 7) est reportée à la suite de la référence bibliographique (cotation "x") associée à une brève justification de la valeur de l'indice retenue.

#### 5.1.1 CHEZ LES RONGEURS

La plupart des études de détermination de la toxicité aiguë (CL<sub>50</sub>) par inhalation sont effectuées sur des rongeurs. Les espèces les plus souvent étudiées pour l'acrylate de méthyle sont le rat, la souris et le hamster. Les principaux résultats disponibles sont reportés ci-après :

##### ◆ **Oberly and Tansy (1985) – cotation 2** (Etude publiée)

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

Cinquante rats mâles Sprague-Dawley ont été exposés corps entier par groupes de 10 à des concentrations en acrylate de méthyle comprises entre 1086 et 2715 ppm pendant 4 heures. La mortalité des animaux a été suivie pendant 14 jours.

Les rats ont présenté des signes de confusion, d'irritation oculaire et respiratoire ; la mort est attribuable à un collapsus cardio-pulmonaire. A l'autopsie, aucune anomalie majeure des principales viscères n'a été observée.

La CL<sub>50</sub>/4h a été estimée à 1350 ppm.

##### ◆ **BASF (1979)- cotation 2**

*Ces études, non BPL, ont été réalisées selon une méthode similaire à la ligne directrice n°403 de l'OCDE.*

##### Etude n°1 (Annexe 5):

Cent-vingt rats Sprague-Dawley à jeun ont été exposés corps entier par groupes de 20 (10 mâles, 10 femelles) à des concentrations en acrylate de méthyle comprises entre 868 et 5292 ppm pendant 4 heures. La mortalité des animaux a été suivie pendant 14 jours.

La CL<sub>50</sub>/4h a été estimée à 1820 ppm.

##### Etude n°2 (Annexe 6):

Cent rats Sprague-Dawley non à jeun ont été exposés corps entier par groupes de 20 (10 mâles, 10 femelles) à des concentrations en acrylate de méthyle comprises entre 784 et 2744 ppm pendant 4 heures. La mortalité des animaux a été suivie pendant 14 jours.

La CL<sub>50</sub>/4h a été estimée à 1596 ppm

Etude n°3:

Cent-vingt souris (souche NMRI) à jeun ont été exposées corps entier par groupes de 20 (10 mâles, 10 femelles) à des concentrations en acrylate de méthyle comprises entre 336 et 2744 ppm pendant 4 heures. La mortalité des animaux a été suivie pendant 14 jours.

La CL<sub>50</sub>/4h a été estimée à 1590 ppm

Etude n°4:

Cent-vingt souris (souche NMRI) non à jeun ont été exposées corps entier par groupes de 20 (10 mâles, 10 femelles) à des concentrations en acrylate de méthyle comprises entre 280 et 3052 ppm pendant 4 heures. La mortalité des animaux a été suivie pendant 14 jours.

La CL<sub>50</sub>/4h a été estimée à 1423 ppm

Etude n°5:

Cent hamsters à jeun ont été exposés corps entier par groupes de 20 (10 mâles, 10 femelles) à des concentrations en acrylate de méthyle comprises entre 532 et 2100 ppm pendant 4 heures. La mortalité des animaux a été suivie pendant 14 jours.

La CL<sub>50</sub>/4h a été estimée à 893 ppm

Etude n°6:

Cent hamsters non à jeun ont été exposés corps entier par groupes de 20 (10 mâles, 10 femelles) à des concentrations en acrylate de méthyle comprises entre 532 et 1596 ppm pendant 4 heures. La mortalité des animaux a été suivie pendant 14 jours.

La CL<sub>50</sub>/4h a été estimée à 698 ppm.

Dans toutes ces études, les rats, les souris et les hamsters ont présenté des signes d'irritation nasale et oculaire, puis une dyspnée. L'examen des animaux morts a mis en évidence une hyperhémie et un œdème pulmonaire.

## 5.1.2 CHEZ LE LAPIN

### ◆ Treon et col. (1949) - cotation 3

Quatre lapins ont été exposés à 2620 ppm pendant 165 min, et sont tous morts. A 2522 ppm pendant 60 min, 2 lapins sur 4 sont morts.

## 5.1.3 CHEZ LE CHIEN

Il n'existe pas de données de mortalité en cas d'exposition aiguë, publiées dans les bases de données bibliographiques et/ou toxicologiques.

#### **5.1.4 CHEZ LES PRIMATES NON HUMAINS**

Il n'existe pas de données de mortalité en cas d'exposition aiguë, publiées dans les bases de données bibliographiques et/ou toxicologiques.

### **5.2 ETUDE DES EFFETS NON LÉTAUX**

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

Les effets observés chez les rongeurs pour des concentrations non létales sont d'abord des irritations nasale et conjonctivale. La toxicité primaire de l'acrylate de méthyle au niveau de l'épithélium olfactif est principalement liée à l'un de ses produits d'hydrolyse, l'acide acrylique. A de plus fortes concentrations, l'acrylate de méthyle entraîne une dyspnée, une vasodilatation, des convulsions, et une sédation. L'anoxie est la phase ultime avant la mort de l'animal (ECETOC, 1998; INRS, 1987).

Une étude de BASF (1980) menée chez des rats et exposés de façon sub-chronique (6 heures par jour, 5 jours sur 7, pendant 12 semaines), a déterminé une concentration sans effets toxiques observés de 23 ppm (effets cliniques, poids des organes). A 124 ppm, les seuls effets observés étaient une diminution du poids des organes et du poids corporel, mais sans modification histologiques. Les premiers effets d'irritation sont apparus à 242 ppm.

#### **5.2.2 CHEZ LE LAPIN**

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

En revanche, Treon et col. (1949) ont mis en évidence que des lapins exposés à 30 ppm, 7h par jour, pendant 130 jours ne présentaient aucun signe clinique d'intoxication.

#### **5.2.3 CHEZ LE CHIEN**

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

#### **5.2.4 CHEZ LES PRIMATES NON HUMAINS**

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

## 6. ANALYSE DES DONNEES DE TOXICITE

### 6.1 ANALYSE DES DONNEES DE MORTALITE

#### 6.1.1 ETUDES QUALITATIVES

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

- ◆ **Oberly and Tansy (1979)** **cotation 2**
- ◆ **BASF (2 études) (1979)** **cotation 2**

Un résumé détaillé des études de BASF est présenté en annexes 5 et 6.

Ces 3 études ont été réalisées avec des expositions corps-entier aux vapeurs d'acrylate de méthyle, chez la même souche de rat, et avec des contrôles analytiques comparables. L'étude d'Oberly et col. (1979) s'est intéressée uniquement à des rats mâles, alors que les études de BASF ont mis en jeu à la fois des rats mâles et femelles à jeun ou pas.

Au vu des conditions expérimentales comparables pour chacune de ces études, le choix de l'étude de référence pour le calcul des SEI et SEL s'est porté sur l'étude la plus riche quantitativement en résultats.

L'étude n°2 de BASF sur animaux non à jeun (Annexe 6) a de ce fait été retenue. La valeur de la CL<sub>50</sub>/4h dans l'étude de BASF n°2 (1596 ppm) est par ailleurs un bon compromis entre celle d'Oberly et col. (1350 ppm) et celle de l'étude n°1 de BASF (1820 ppm).

#### 6.1.2 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, caractérisée 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 :

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

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

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

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

- $B$  : le nombre de groupe d'animaux (ou d'individus)
- $C_i$  : la concentration d'exposition des animaux du groupe  $i$
- $b_i$  : le nombre d'animaux (ou d'individus) dans le groupe  $i$  et exposés à la concentration  $C_i$
- $y_i$  : le nombre d'animaux (ou d'individus) affectés par le traitement parmi les  $n_i$  exposés à la concentration  $C_i$
- $\tau_i$  : le temps d'exposition du groupe  $i$ .

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.

Dans un premier temps l'analyse a été réalisée à l'aide du modèle Probit PKPD, comme cela est préconisé lorsqu'une seule durée d'exposition est disponible. Le modèle PKPD, contrairement au modèle 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/>

Les résultats obtenus avec le modèle PKPD ont montré une valeur du « n » élevée et par conséquent des seuils d'effets létaux très bas pour des durées d'exposition courtes.

Ces seuils ne sont pas cohérents avec les seuils obtenus pour l'acrylate d'éthyle, alors que les mécanismes de toxicité sont comparables et qu'il est prévisible que les seuils de toxicité diffèrent peu entre l'acrylate d'éthyle et l'acrylate de méthyle, comme cela est d'ailleurs le cas pour la durée d'exposition de 4h. Il semble donc que le modèle PKPD ne soit pas adapté dans le cas présent.

L'analyse a donc parallèlement été effectuée avec le logiciel probit standard pour déterminer la  $CL_{50}/4h$ , puis couplée avec la loi de Haber en choisissant « n » = 1,272. Cette valeur du « n » est celle calculée avec le modèle Probit standard dans le cas de l'acrylate d'éthyle ; ce choix est justifié par les données relatives au mécanisme de toxicité des acrylates d'éthyle et de méthyle et en particulier à leur hydrolyse. La toxicité aiguë par inhalation des acrylates d'éthyle et de méthyle est majoritairement liée à libération d'acide acrylique par hydrolyse des esters, avec des vitesses d'hydrolyse comparables dans la muqueuse nasale.

Ces éléments justifient donc que la valeur du « n » de l'acrylate d'éthyle soit appliquée à l'acrylate de méthyle (voir aussi § 7.1), et non pas un « n » =3, comme cela est proposé dans la méthodologie ACUTEX pour extrapoler vers les faibles durées d'exposition, ou « n »=1 pour extrapoler vers les durées d'exposition plus importantes.

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

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

La substance est fortement irritante pour les voies respiratoires et est lacrymogène.

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

Aucune analyse histologique de la muqueuse nasale après exposition aiguë à l'acrylate d'éthyle n'est rapportée dans la littérature scientifique.

Une étude de BASF (1980) menée chez des rats et exposés de façon sub-chronique (6 heures par jour, 5 jours sur 7, pendant 12 semaines), a déterminé à 23 ppm la concentration sans effets toxiques observés et à 124 ppm la concentration sans effets irritants mais avec diminution du poids corporel et du poids des organes.

Les résultats de cette étude sont cohérents avec ceux de Treon et col. (1949) qui a observé les signes cliniques d'intoxication à l'acrylate de méthyle chez quelques

animaux : à 30 ppm en exposition sub-chronique, ni les cobayes, ni les rats, ni les lapins ni le singe n'ont présenté de signes cliniques. A 95 ppm, les lapins présentaient les 1<sup>ers</sup> signes d'irritation oculaire et nasale, alors que les 2 rats étudiés et les cobayes ne présentaient aucun signe d'irritation respiratoire.

Le tableau suivant regroupe l'ensemble de ces données :

Etude	Animaux	Concentration (ppm)	Durée d'exposition	Effets observés
BASF (1980)	20 rats	23	6h/j, 5j/7, 12 semaines	Aucun signe clinique. Pas de signes histologiques
	20 rats	124		Réduction du poids corporel et du poids des organes. Pas de signes histologiques
	20 rats	242		Légères irritations nasale et oculaire. Signes histologiques
Treon et col. (1949)	4 lapins 2 cobayes 2 rats 1 singe	31	7h/j, 130 j	Aucun signe clinique
	2 cobayes 2 rats	95	7h/j, 50 j	Aucun signe clinique
	4 lapins	95	7h/j, 50 j	Légères irritations nasale et conjonctivale
	5 lapins	236	7h/j, 11 j	Irritation nasale et conjonctivale marquée, difficultés à respirer, léthargie
	2 cobayes 2 rats	236	7h/j, 11 j	Irritation nasale et conjonctivale marquée, léthargie

## **7. REVUE DES RESULTATS**

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

Les effets toxiques décrits plaident en faveur d'une toxicité essentiellement locale.

Dans la muqueuse nasale du rat et de la souris, l'acrylate de méthyle est rapidement hydrolysé en acide acrylique et en méthanol, limitant le passage de l'acrylate de méthyle dans le sang (ECETOC 1998). En outre la demi-vie de l'acrylate de méthyle dans le poumon est très faible. Ces éléments peuvent expliquer pourquoi la toxicité de l'acrylate de méthyle est essentiellement locale.

Dans la muqueuse nasale, les vitesses d'hydrolyse de l'ester sont relativement comparables chez la souris et le rat, et environ 10 fois plus faibles chez le lapin (Stoot et col., 1985). Chez la souris, la carboxy-estérase nasale est un peu plus

performante vis à vis de l'acrylate de méthyle que de l'acrylate d'éthyle : une différence d'activité de 20 % environ est observée (Stott and McKenna, 1985). Peu de données concernant la vitesse d'hydrolyse de l'acrylate de méthyle chez l'homme sont disponibles, mais on sait que la vitesse d'hydrolyse de l'acrylate d'éthyle est bien plus élevée chez le rat que chez l'homme ou le singe (Frederick et col., 2002). Il est vraisemblable que, également chez le rat, la carboxy-estérase soit plus performante vis à vis de l'acrylate de méthyle que de l'acrylate d'éthyle. L'ensemble des données métaboliques autorise donc à penser que l'hydrolyse de l'acrylate de méthyle est beaucoup plus importante chez le rat que chez l'homme.

De plus, les toxicités par inhalation de l'acrylate d'éthyle et celle de l'acrylate de méthyle sont majoritairement liées à l'acide acrylique, avec des vitesses d'hydrolyse dans la muqueuse nasale comparables. Ces éléments justifient que la valeur du « n » de l'acrylate d'éthyle soit appliquée à l'acrylate de méthyle.

Ainsi, bien que le rat ne soit pas l'espèce la plus sensible vis à vis de l'acrylate de méthyle, il reste un bon modèle pour extrapoler les données animales à l'homme, en dehors du fait qu'il est l'espèce de choix pour les irritants respiratoires (ECETOC 2006).

En conclusion, les données épidémiocliniques et expérimentales disponibles chez l'homme et le rat permettent de penser que le mécanisme d'action toxique de cette substance est semblable chez les 2 espèces et que l'action principale de l'acrylate de méthyle est locale.

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

L'étude retenue est celle de BASF (n°2), 1979.  
Les calculs ont été effectués :

### **1/ avec le logiciel PKPD pour information**

Les résultats obtenus avec le modèle PKPD ont montré une valeur du « n » élevée et par conséquent des seuils d'effets très bas pour des durées d'exposition courtes. Ces seuils n'étaient pas cohérents avec les données de toxicité relatives à l'acrylate d'éthyle, alors que ces deux produits sont très proches d'un point de vue chimique et toxicologique. Le modèle PKPD ne semble donc pas adapté dans le cas présent.

Pour information, le tableau en Annexe 4 donne les  $CL_{01}$ ,  $CL_{05}$  et  $CL_{50}$  pour le rat ainsi que leurs intervalles de confiance, calculées avec ce modèle, pour des durées d'exposition de 1, 10, 20, 30, 60, 120, 240 et 480 minutes.

**2/ avec le logiciel probit standard pour t = 240 min, couplé avec la loi de Haber** avec  $n=1,272$  pour l'extrapolation aux autres durées d'exposition (cf § 6.1.1 pour la justification de la valeur du « n »)

<b>RAT</b>		
<b>Temps (min)</b>	<b>CL<sub>01</sub> (ppm)</b>	<b>CL<sub>05</sub> (ppm)</b>
1	42063	57095
10	6882	9342
20	3991	5417
30	2902	3939
60	1683	2284
120	976	1324
240	566	768
480	328	445

Au vu de la conclusion établie en § 7.1, il n'est pas nécessaire d'utiliser de facteurs de sécurités lors de l'extrapolation des données chez le rat à l'homme puisque la toxicité est principalement locale. Il est donc proposé de retenir les valeurs des CL1 % et 5 % pour la fixation des seuils des effets létaux en cas d'émission accidentelle d'acrylate de méthyle :

<b>TEMPS (min)</b>	<b>SPEL</b>	
	<b>mg/m<sup>3</sup></b>	<b>ppm</b>
1	150585	42063
10	24639	6882
20	14288	3991
30	10388	2902
60	6024	1683
120	3493	976
240	2026	566
480	1175	328

<b>TEMPS (min)</b>	<b>SELS</b>	
	<b>mg/m<sup>3</sup></b>	<b>ppm</b>
1	204399	57095
10	33444	9342
20	19394	5417
30	14100	3939
60	8176	2284
120	4741	1324
240	2749	768
480	1594	445

### **7.3 SEUILS DES EFFETS IRREVERSIBLES**

Aucune étude n'a permis d'estimer les SEI. Il est proposé de s'inspirer de la méthode ACUTEX et de diviser la CL1% par 3 pour estimer le seuil des effets irréversibles chez le rat, puis par 3 pour tenir compte de la variabilité intra-espèce.

Chez l'homme, SEI = 1/9 CL1%

TEMPS (min)	SEI	
	mg/m <sup>3</sup>	ppm
1	16732	4674
10	2738	765
20	1588	443
30	1154	322
60	669	187
120	388	108
240	225	63
480	131	36

Les données de toxicité sub-chronique ont montré qu'à 23 ppm, aucun effet n'était observé chez le rat, et qu'à 124 ppm les premiers effets apparaissaient (diminution du poids corporel et du poids des organes, sans signes d'irritation et sans changements visibles au microscope). Il est par conséquent probable que les SEI proposés soient sous-estimés.

#### **7.4 SEUILS DES EFFETS REVERSIBLES**

Les données disponibles ne permettent pas de définir des SER.

#### **7.5 SEUIL DE PERCEPTION**

Le seuil de perception est estimé à 0,0048 ppm (Amoore and Hautala, 1983).

## 8. CONCLUSION

### ◆ Seuils d'effets létaux

TEMPS (min)	SPEL	
	mg/m <sup>3</sup>	ppm
1	150585	42063
10	24639	6882
20	14288	3991
30	10388	2902
60	6024	1683
120	3493	976
240	2026	566
480	1175	328

TEMPS (min)	SELS	
	mg/m <sup>3</sup>	ppm
1	204399	57095
10	33444	9342
20	19394	5417
30	14100	3939
60	8176	2284
120	4741	1324
240	2749	768
480	1594	445

### ◆ Seuils d'effets irréversibles

TEMPS (min)	SEI	
	mg/m <sup>3</sup>	ppm
1	16732	4674
10	2738	765
20	1588	443
30	1154	322
60	669	187
120	388	108
240	225	63
480	131	36

### ◆ Seuils d'effets réversibles

Les données actuelles sont insuffisantes pour déterminer des SER.

### ◆ Seuil de perception

Le seuil de perception est estimé à 0,0048 ppm (Amoore and Hautala, 1983).

## 9. REFERENCES

Amoore E. and 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 and water dilution, Journal of applied toxicology, Vol3, No6

BASF AG (1979) Department of Toxicology, unpublished study, Determination of the acute inhalation toxicity, (78/622), 14 February 1979

BASF AG (1980), Department of Toxicology, Report on the study of the subacute toxicity of methyl acrylate in the 12-week inhalation study on Sprague-Dawley rats, unpublished studies (XXVI/351), English translation 19 Dec. 1986 (Date of the original reports in German, 30 May 1978 and 30 Sept. 1980)

ECB <http://ecb.jrc.it/esis/>

ECETOC (1998) Joint Assessment of Commodity Chemicals N°37

ECETOC (2006) Contribution to the methodology for the development of Acute Exposure Threshold Levels in case of accidental chemical release, technical report No 100

Frederick CB, Lomax LG, Black LG, Finch L, Scribner HE, Kimbell JS, Morgan KT, Subramaniam RP, Morris JB; Use of a hybrid computational fluid dynamics and physiologically based inhalation model for interspecies dosimetry comparisons of ester vapors; Toxicol Appl Pharmacol 2002 Aug 15;183 (1):23-40

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

INRS (1987) Fiche toxicologique 181 (Acrylate de méthyle)

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.

Oberly R. and Tansy M.F. (1985)., LC50 Values for Rats Acutely Exposed to Vapors of Acrylic and Methacrylic Acid Esters. Journal of Toxicology and Environmental Health,16:811-822

Patty's industrial hygiene and toxicology (1981), 3<sup>rd</sup> revised edition, Vol 2A (p 2295)

Silver, E.H. and Murphy, S.D., Potentiation of Acrylate Ester Toxicity by Prior Treatment with the Carboxylesterase Inhibitor Triorthotolyl Phosphate (TOTP). Toxicology and Applied Pharmacology, 57, 208-219 (1981)

Stott W.T. and McKenna M.J., Hydrolysis of several glycol ether acetates and acrylate esters by nasal mucosal carboxylesterase *in vitro*. Fundamental and applied toxicology 5, 399-104 (1985)

Treon J.F., sigmon H., Wright H., Kitzmiller K.v., The toxicity of methyl and ethyl acrylate J. Ind. hyg. toxicol 31 317-326 (1949)

## **10. LISTE DES ANNEXES**

Annexe 1 : Données expérimentales sur la mortalité induite par l'acrylate de méthyle et utilisées pour la modélisation.....	24
Annexe 2 : Seuils des effets létaux déterminés pour l'acrylate de méthyle chez le rat.....	25
Annexe 3 : Résultats obtenus en sortie du logiciel Probit Standard .....	28
Annexe 4 : Résultats obtenus en sortie du logiciel probit PKPD (pour information) .....	30
Annexe 5 : Résumé détaillé de l'étude BASF 1979 (étude n°1) .....	35
Annexe 6 : Résumé détaillé de l'étude BASF 1979 (étude n°2) .....	36
Annexe 7 : Critères pour la détermination de la cotation d'une étude .....	37

**Annexe 1 : Données expérimentales sur la mortalité induite par l'acrylate de méthyle et utilisées pour la modélisation.**

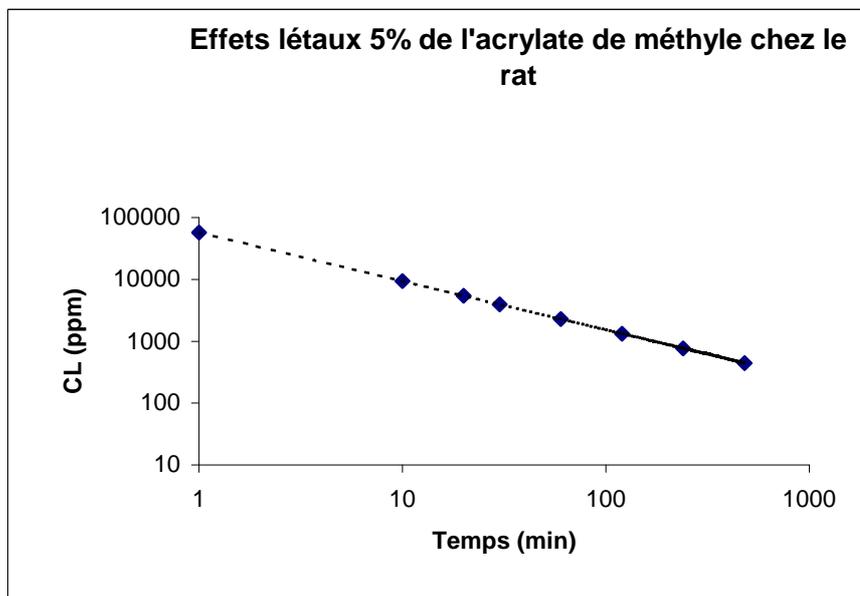
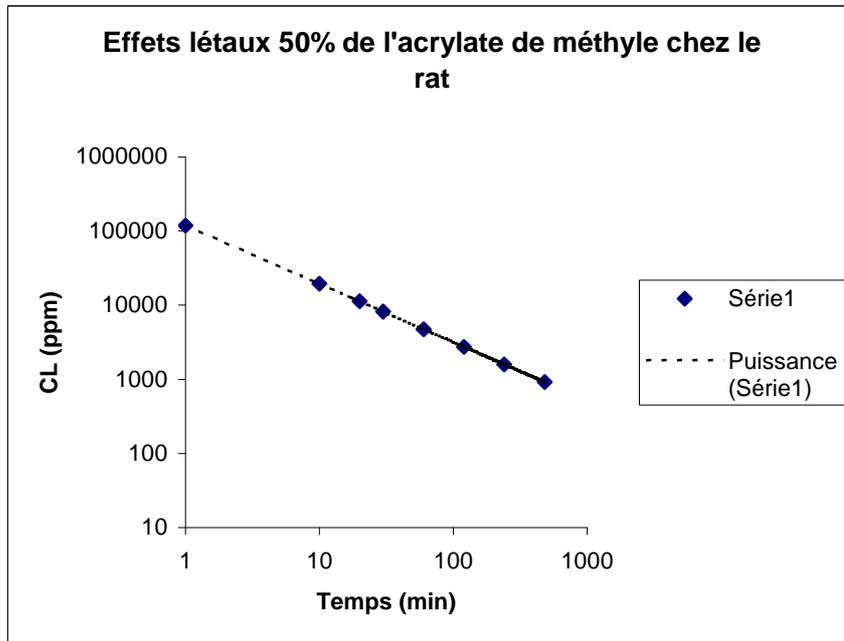
Etudes	Espèces	Durée d'exposition (min)	Concentration (ppm)	Nombre de morts	Nombre d'animaux par lot	Cotation
BASF, 1979, étude n°2	Rat	240	784	0	20	2
			1344	8	20	
			1624	13	20	
			2100	10	20	
			2128	17	20	
			2744	20	20	
			<b>CL<sub>50</sub> = 1350 ppm</b>			

**Annexe 2 : Seuils des effets létaux déterminés pour l'acrylate de méthyle chez le rat**

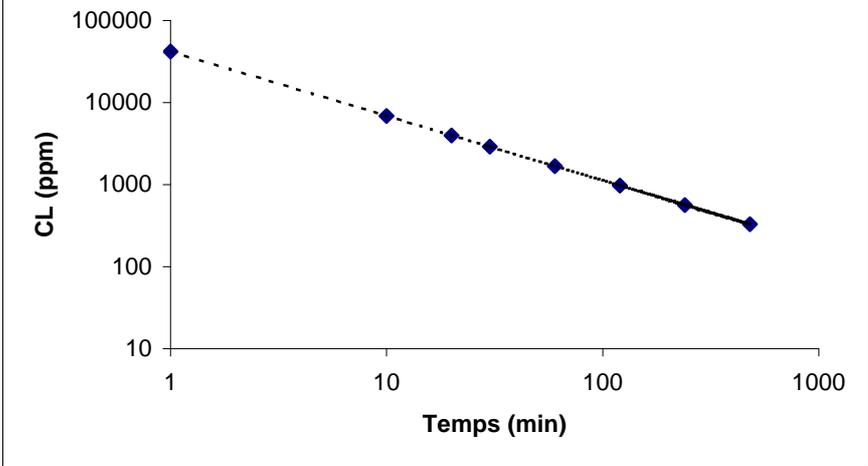
Le tableau suivant présente pour chaque durée d'exposition, la valeur du mode des concentrations létales 1%, 5% et 50%.

<b>Temps</b>	<b>CL1% (ppm)</b>	<b>CL5% (ppm)</b>	<b>CL50% (ppm)</b>
	<b>Probit standard + loi de Haber avec "n"= 1,272</b>	<b>Probit standard + loi de Haber avec "n"= 1,272</b>	<b>Probit standard + loi de Haber avec "n"= 1,272</b>
<b>1</b>	42063	57095	118724
<b>10</b>	6882	9342	19426
<b>20</b>	3991	5417	11265
<b>30</b>	2902	3939	8190
<b>60</b>	1683	2284	4749
<b>120</b>	976	1324	2754
<b>240</b>	566	768	1597
<b>480</b>	328	445	926

**Graphique 1: seuils des effets létaux déterminés par le Probit standard couplé avec la loi de Haber avec « n »=1,272 pour l'acrylate de méthyle chez le rat (étude BASF, 1979)**



### Effets létaux 1% de l'acrylate de méthyle chez le rat



## Annexe 3 : Résultats obtenus en sortie du logiciel Probit Standard

### The data

Substance : Acrylate de méthyle ; Study reference : BASF n°2

Specie : rats ; Number of groups : 6; Array of data :

C	T	n_obs	n_incid
784	240	20	0
1344	240	20	8
1624	240	20	13
2100	240	20	10
2128	240	20	17
2744	240	20	18

### Model parameter estimates

	Estimate*	95% Confidence Interval
$\mu$	7.376	[ 7.22 , 7.49 ]
$\sigma$	0.445	[ 0.343 , 0.838 ]

\* The estimate is obtained from maximum posterior vector.

Effective toxic dose equation :

$$2.247 \ln(C) - 16.575$$

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

Exposure duration (min)	Estimate*	95% Confidence Interval
240	565.823	[ 207 , 742 ]

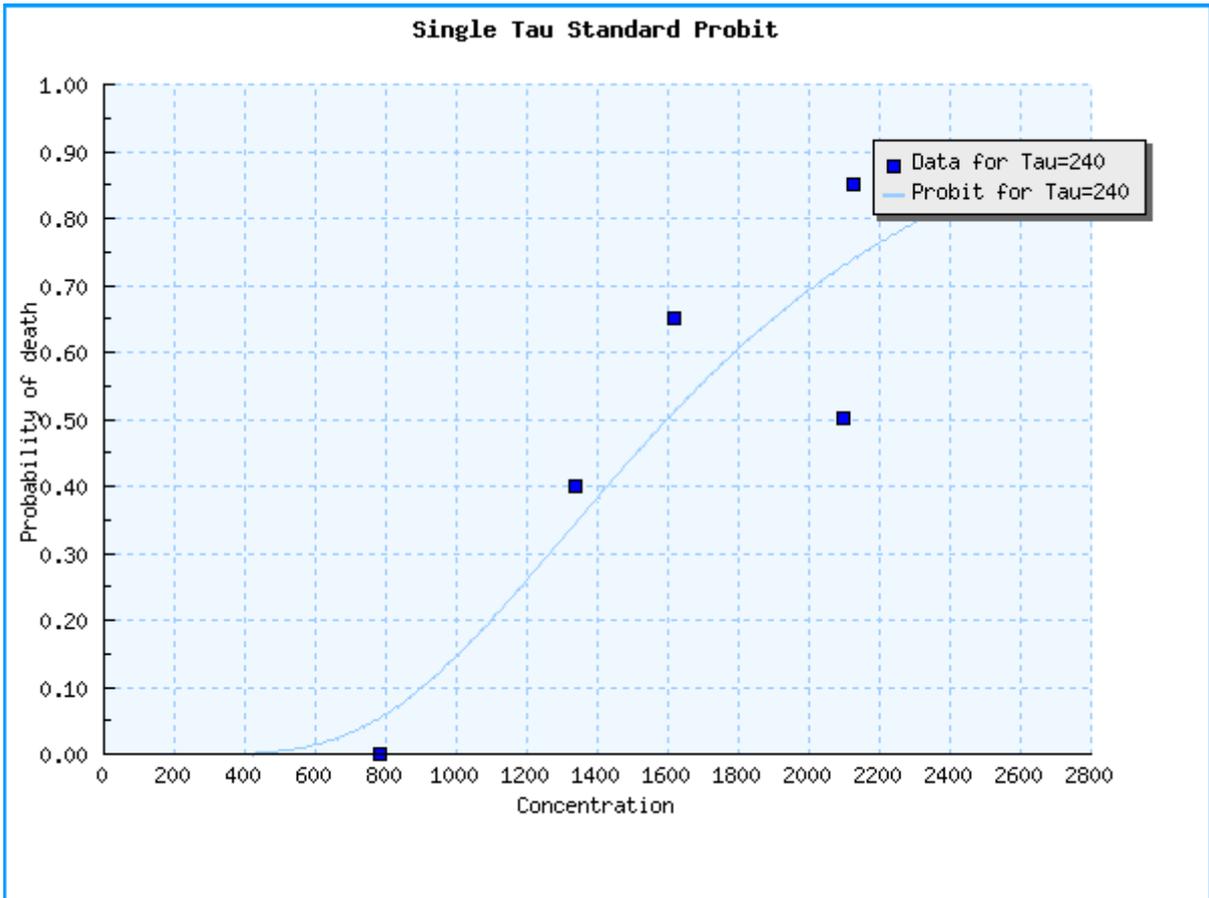
### Reference concentrations LC5% and their 95% confidence intervals

Exposure duration (min)	Estimate*	95% Confidence Interval
240	767.703	[ 370 , 945 ]

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

Exposure duration (min)	Estimate*	95% Confidence Interval
240	1597.41	[ 1360 , 1800 ]

### Probability of an adverse response



## Annexe 4 : Résultats obtenus en sortie du logiciel probit PKPD (pour information)

### Etude de BASF, 1979, N°2

#### The data

Substance : acrylate de méthyle

Species : rats

Study reference : BASF, 1979, N°2

Number of groups : 6

Array of data :

C	T	n_obs	n_incid
784	240	20	0
1344	240	20	8
1624	240	20	13
2100	240	20	10
2128	240	20	17
2744	240	20	18

#### Model parameter estimates

	Estimate*	95% Confidence Interval
k	6.961	[ 0.239 , 14.4 ]
kr	0.669	[ 0.067 , 0.964 ]
n	4.729	[ 3.48 , 5.73 ]
$\mu$	42.718	[ 32.9 , 49.6 ]
$\sigma$	1.997	[ 1.39 , 3.38 ]

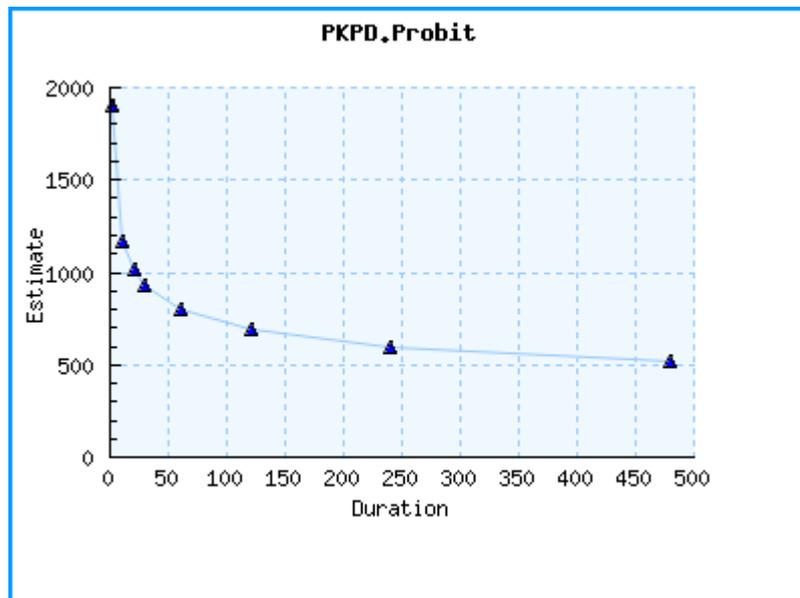
\* The estimate is obtained from maximum posterior vector.

Effective toxic dose is approximately :

$$2.368 \ln ( C ) + 0.501 \ln ( 0.669 T ) -20.017$$

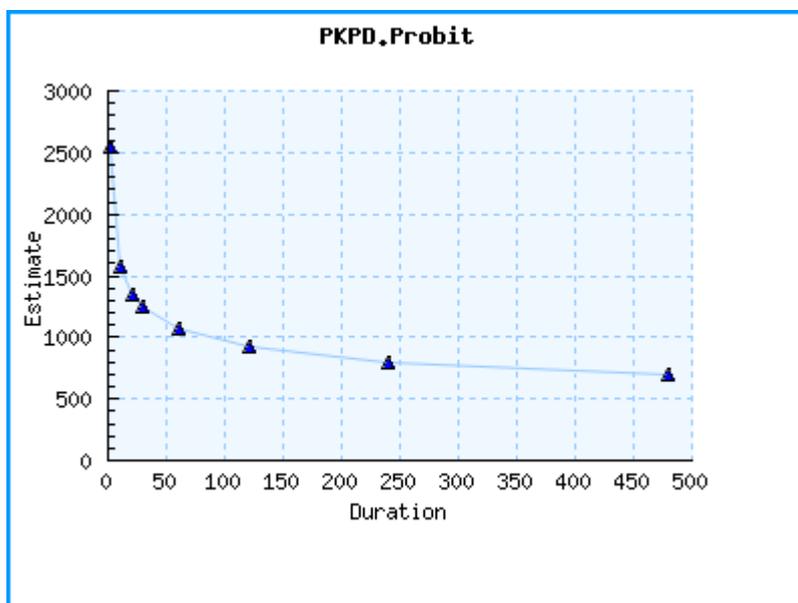
### Reference concentrations LC1% and their 95% confidence intervals

Exposure duration (min)	Estimate*	95% Confidence Interval
1	1907.56	[ 949 , 2960 ]
10	1172.27	[ 593 , 1620 ]
20	1012.45	[ 516 , 1360 ]
30	929.269	[ 474 , 1230 ]
60	802.58	[ 408 , 1050 ]
120	693.164	[ 352 , 899 ]
240	598.664	[ 304 , 776 ]
480	517.048	[ 262 , 671 ]



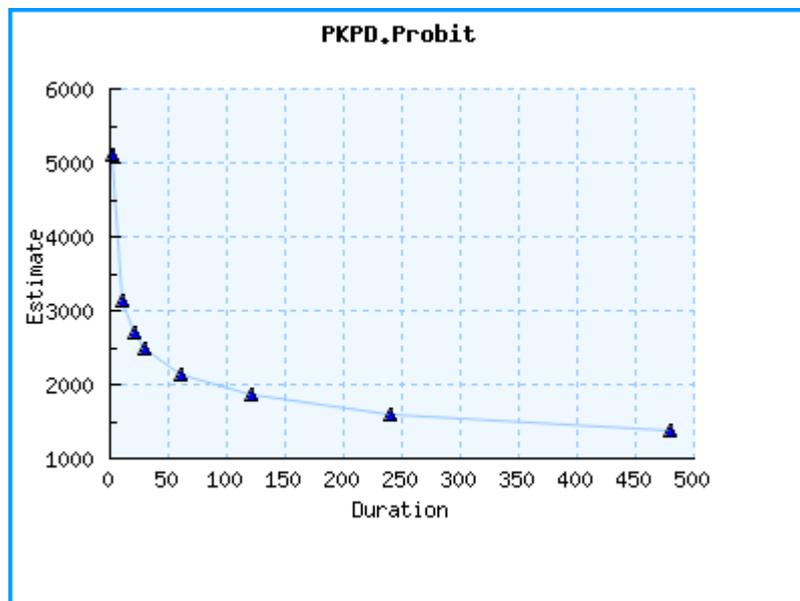
## Reference concentrations LC5% and their 95% confidence intervals

Exposure duration (min)	Estimate*	95% Confidence Interval
1	2547.43	[ 1480 , 3880 ]
10	1565.5	[ 941 , 2080 ]
20	1352.07	[ 815 , 1740 ]
30	1240.98	[ 750 , 1570 ]
60	1071.8	[ 650 , 1330 ]
120	925.679	[ 562 , 1130 ]
240	799.481	[ 486 , 977 ]
480	690.487	[ 417 , 846 ]

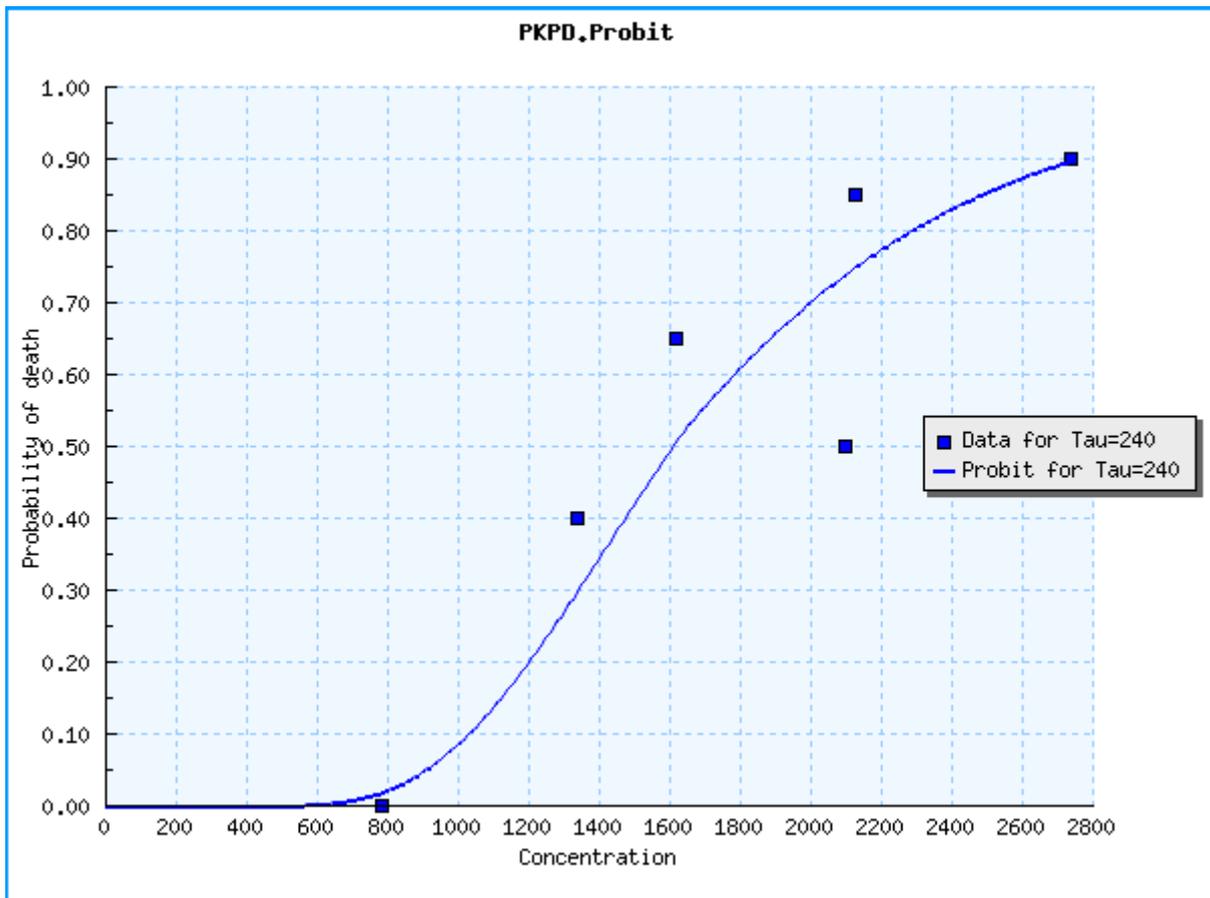


## Reference concentrations LC50% and their 95% confidence intervals

Exposure duration (min)	Estimate*	95% Confidence Interval
1	5102.53	[ 3880 , 7900 ]
10	3135.71	[ 2560 , 4100 ]
20	2708.21	[ 2260 , 3390 ]
30	2485.7	[ 2090 , 3030 ]
60	2146.82	[ 1830 , 2510 ]
120	1854.14	[ 1600 , 2100 ]
240	1601.37	[ 1390 , 1790 ]
480	1383.05	[ 1180 , 1550 ]



## Probability of an adverse response



## Annexe 5 : Résumé détaillé de l'étude BASF 1979 (étude n°1, Cotation 2)

Type: CL50  
Valeur (IC95) 1820 ppm (1624 ; 2016)  
Espèce: rat  
Souche : Sprague Dawley  
Sexe : mâle/femelles  
Nombre d'animaux : 100  
Véhicule : air  
Durée d'exposition : 240 min  
Concentrations : de 0 à 5292 ppm  
Pureté : 99,5%  
Méthode : comparable avec la ligne directrice n°4 03 de l'OCDE  
BPL : Non  
Remarques :  
Conditions: Animaux :  
Age : non connu  
Poids : 185 ± 15 g  
Nombre d'animaux testés pour chaque concentration : 20 (10 mâles, 10 femelles)  
Contrôles  
Exposition :  
Type d'exposition : corps entier  
Concentrations testées : 0 à 5292 ppm  
Contrôles analytiques des concentrations : Non renseignés  
Température : Non renseignée  
Humidité : Non renseignée  
Résultats : Mortalité :  
Tous les animaux sont morts dans les 3 premiers jours suivant l'exposition.

Concentration (ppm)	Sexe	Incidence de mortalité
0	F/M	0/20
868	F/M	0/20
1596	M	4/10
1596	F	6/10
1876	M	9/10
1876	F	4/10
2408	M	4/10
2408	F	10/10
5292	M/F	20/20

### Signes cliniques :

forte irritation nasale et oculaire et dyspnée. Mortalité jusqu'à 3 jours après l'exposition. Entre 1 et 7 jours, les animaux survivants ne présentaient pas de signe clinique

### Pathologie :

Congestion cardiaque, hyperhémie et œdème pulmonaire. Rien de notable chez les survivants.

## Annexe 6 : Résumé détaillé de l'étude BASF 1979 (étude n°2, Cotation 2)

Type: LC50  
Valeur : 1596 ppm (IC 95 non déterminé)  
Espèce: rat  
Souche : Sprague Dawley  
Sexe : mâle/femelles  
Nombre d'animaux : 120  
Véhicule : air  
Durée d'exposition : 240 min  
Concentrations : de 0 à 2744 ppm  
Pureté : 99,5%  
Méthode : comparable avec la ligne directrice n°4 03 de l'OCDE  
BPL : Non  
Remarques :  
Conditions: Animaux :  
Age : non connu  
Poids : 185 ± 15 g  
Nombre d'animaux testés pour chaque concentration : 20 (10 mâles, 10 femelles)  
Contrôles  
Exposition :  
Type d'exposition : corps entier  
Concentrations testées : 0 à 5292 ppm  
Contrôles analytiques des concentrations : Non renseignés  
Température : Non renseignée  
Humidité : Non renseignée  
Résultats : Mortalité :  
Tous les animaux sont morts dans les 3 premiers jours suivant l'exposition.

Concentration (ppm)	Sexe	Incidence de mortalité
0	F/M	0/20
784	F/M	0/20
1344	M	6/10
1344	F	2/10
1624	M	4/10
1624	F	9/10
2100	M	3/10
2100	F	7/10
2128	M	7/0
2128	F	10/10
2744	M	8/10
2744	F	10/10

### Signes cliniques:

Forte irritation nasale et oculaire et dyspnée. Mortalité jusqu'à 8 jours après l'exposition. Entre 1 et 7 jours, les animaux survivants exposés jusqu'à 1624 ppm ne présentaient pas de signe clinique

### Pathologie :

Congestion cardiaque, hyperhémie et œdème pulmonaire que les animaux morts. Rien de notable chez les survivants.

## Annexe 7 : Critères pour la détermination de la cotation d'une étude

Adapté de Klimisch et col. (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