

## ACROLÉINE – N° CAS : 107-02-8

### IDENTIFICATION DE LA SUBSTANCE

Substance chimique	Acroléine
Autres dénominations/synonymes	Acraldéhyde, 2-propéнал, aldéhyde acrylique
Numéro CAS	107-02-8
Formule moléculaire	C <sub>3</sub> H <sub>4</sub> O
Structure moléculaire	CH <sub>2</sub> =CH-CH=O

### VTR RETENUES

Substances chimiques (n° CAS)	Facteur d'incertitude	Valeur de référence	Indice de confiance	Source, année de révision
<b>Effet à seuil</b>				
<i>Inhalation (aiguë)</i>				
	100	MRL = 6,9 µg.m <sup>-3</sup>	Fort	Anses, 2022 ; ATSDR, 2007
<i>Inhalation (sub-chronique)</i>				
	25	VTR = 0,44 µg.m <sup>-3</sup>	Fort	Anses, 2022
<i>Inhalation (chronique)</i>				
	75	VTR = 0,15 µg.m <sup>-3</sup>	Fort	Anses, 2022
<i>Orale (sub-chronique)</i>				
	100	MRL = 0,004 mg.kg <sup>-1</sup> .j <sup>-1</sup>	Moyen	ATSDR, 2007
<i>Orale (chronique)</i>				
	100	RfD = 0,0005 mg.kg <sup>-1</sup> .j <sup>-1</sup>	Faible	US EPA, 2003

## **PRINCIPALES ÉTUDES**

Le paragraphe rapporte les études sur lesquelles s'appuient les Valeurs Toxicologiques de Référence (VTR).

### **Effets à seuil**

- **Inhalation**

*Pour les études chez l'homme*

#### **Weber-Tschopp et al., 1977**

**Type d'étude** : Volontaires sains.

**Lieu** : Zurich, Suisse.

**Nombre de personnes étudiées** : Traitement a : 54 sujets (31 hommes et 22 femmes),  
Traitement b : 42 sujets (17 hommes et 25 femmes),  
Traitement c : 46 sujets (21 hommes et 25 femmes).

**Voie d'exposition** : Inhalation.

**Niveaux d'exposition / formes chimiques** :

Traitement a : 40 minutes d'exposition continue à des concentrations croissantes d'acroléine comprises en 0 et 0,60 ppm,

Traitement b : 90 minutes à différentes concentrations d'acroléine (0 – 0,15 – 0,30 – 0,45 – 0,60 ppm),

Traitement c : 60 minutes d'exposition continue à une concentration de 0,3 ppm d'acroléine.

**Groupe témoin** : Les différentes mesures ont été réalisées chez les sujets avant le début de l'exposition.

**Symptômes observés** : L'irritation, une gêne, la fréquence de clignement des paupières et la fréquence respiratoire ont été suivies de manière périodique au cours des expositions.

**Méthode développée dans l'étude** : Différents protocoles opératoires ont permis d'évaluer les effets d'une exposition aiguë chez des volontaires exposés dans une chambre d'exposition.

**Résultat de l'étude** : L'irritation, la gêne ainsi que le clignement des yeux ont augmenté en fonction de la concentration en acroléine et en fonction de la durée de l'exposition jusqu'à un certain degré. Les fréquences respiratoires diminuent de manière inverse à l'augmentation de la concentration en acroléine. Les modifications sont significatives pour des expositions comprises entre 0,09 et 0,3 ppm. Des irritations aiguës sont observées pour des expositions à 0,3 ppm pendant 10 à 20 minutes.

**Qualité de l'étude** : 2 L'étude est publiée en allemand avec un résumé en anglais. Le protocole de l'étude est recevable. Néanmoins, les essais réalisés avec des concentrations croissantes d'acroléine sont non fiables du fait de difficultés métrologiques (écart-types des mesures non connus avec des mesures des concentrations par colorimétrie).

**Darley et al., 1960**

**Type d'étude :** Expérimentale chez le volontaire sain et les plantes (la partie de l'étude relative aux plantes n'est pas décrite ci-dessous).

**Lieu :** Californie, Etats Unis.

**Nombre de personnes étudiées :** 36 volontaires (26 hommes et 10 femmes)

**Voie d'exposition :** uniquement oculaire, les volontaires étant équipés de masques reliés à des respirateurs avec des filtres de carbone.

**Niveaux d'exposition / formes chimiques :** une seule exposition de 5 minutes à 0,06 ppm – 1,3/1,6 ppm – 2,0/2,3 ppm.

**Groupe témoin :** non.

**Symptômes observés :** mesure de l'irritation oculaire.

**Méthode développée dans l'étude :** La mesure de l'irritation oculaire est réalisée par les sujets eux-mêmes par une évaluation des symptômes toutes les 30 secondes au moyen d'une échelle à trois niveaux : absence d'effet, effet moyen ou effet sévère.

**Résultat de l'étude :** L'irritation oculaire est observée dès la plus faible concentration de 0,06 ppm.

**Qualité de l'étude :** 2. L'étude est peu décrite et l'effet est mesuré de manière subjective.

*Pour les études expérimentales*

**Cassee et al., 1996**

**Espèce étudiée :** Rat Wistar.

**Sexe et nombre d'animaux par lot :** mâles, le nombre d'animaux par groupe n'est pas clairement précisé ; il semble qu'il soit au moins de 5 individus.

**Voie d'exposition :** inhalation (nez seul)

**Substance - forme chimique :** acroléine (pureté non précisée)

**Temps et fréquence d'exposition :** 6 h/j, selon deux schéma différents 1 jour (pour les deux doses les plus élevées) ou 3 jours consécutifs pour les trois doses.

**Doses d'exposition / formes chimiques :** 0,25 – 0,67 – 1,40 ppm.

**Lot témoin :** oui.

**Protocole :** Dans cette étude, des expositions à d'autres composés ou à un mélange contenant de l'acroléine ont été testés. Seule la partie de l'étude consacrée à l'acroléine seule est rapportée ici. Cette étude a analysé les effets d'une exposition sur les voies respiratoires hautes. A l'issue de l'exposition les têtes des rats ont été prélevées et des analyses histopathologiques de proliférations cellulaires et biochimiques de l'épithélium respiratoire et olfactif nasal ont été pratiquées. Une analyse statistique des résultats a été menée.

**Résultats / effets observés :**

Les effets sont essentiellement observés après 3 jours d'exposition. L'analyse des résultats est délicate car les résultats à la dose la plus élevée ne sont pas présentés.

L'acroléine induit des désordres et un épaissement de l'épithélium respiratoire sans effets sur le septum.

Une diminution des activités de la glutathion S transférase et de la glutathion réductase est observée après 3 jours d'exposition alors que l'activité glutathion peroxydase est augmentée.

**Dose critique** : Il est difficile de conclure dans la mesure où les effets semblent plus importants à la dose intermédiaire mais qu'ils ne sont pas rapportés à la dose la plus élevée.

**Qualité de l'étude** : 2 L'étude présente des limites en termes de précision quant à la pureté de l'acroléine, le nombre exact d'animaux par concentration et l'absence de résultats pour la concentration la plus élevée.

**Dorman et al., 2008**

**Espèce étudiée** : rats F344.

**Sexe et nombre d'animaux par lot** : 360 mâles à raison de 12 rats/concentration d'exposition/ temps de sacrifice.

**Voie d'exposition** : Exposition corps entier.

**Substance - forme chimique** : acroléine (pureté > 99 %)

**Temps et fréquence d'exposition** : 6 h/j, 5 j/semaine pendant 13 semaines.

**Doses d'exposition / formes chimiques** : 0,02 – 0,06 – 0,2 – 0,6 – 1,8 ppm.

**Lot témoin** : oui.

**Protocole** : Le protocole a été réalisé selon les lignes directrices relatives à la santé et à l'utilisation des animaux de laboratoire (NRC, 1996) et l'exposition bien contrôlée. L'état général de la santé des animaux a été suivi lors de l'arrivée au laboratoire puis une fois par semaine pendant toute la durée de l'étude. Des lots d'animaux ont été autopsiés à différents temps après 4 – 14 – 30 et 65 jours d'exposition ainsi que 60 jours après la fin de la période d'exposition. Une analyse histopathologique du tractus respiratoire a été pratiquée. Une analyse statistique des résultats a été réalisée.

**Résultats / effets observés** : L'exposition à l'acroléine a induit une diminution du poids corporel par rapport aux témoins notamment pour des expositions  $\geq 0,06$  ppm. L'examen histopathologique a montré un épithélium olfactif inflammatoire dans la cavité nasale et une perte de neurones olfactifs après une exposition à 1,8 ppm. Les expositions à l'acroléine sont associées avec une inflammation, une hyperplasie et une métaplasie squameuse de l'épithélium respiratoire. La paroi latérale est le site le plus sensible et une augmentation de la prolifération cellulaire de l'épithélium respiratoire survient pour des expositions de 4 à 30 jours pour des concentrations  $\geq 0,6$  ppm. Les auteurs proposent une NOAEC de 0,2 ppm pour les effets nasaux.

**Dose critique** : Inflammation respiratoire LOAEC = 0,6 ppm, NOAEC = 0,2 ppm.

**Qualité de l'étude** : 1, étude bien décrite et suivant les lignes directrices du National Research Council (USA, 1996).

**Feron et al., 1978**

**Espèce étudiée** : hamster Syrien doré, rats Wistar et lapins.

**Sexe et nombre d'animaux par lot** : 20 hamsters, 12 rats et 4 lapins par sexe/ et par lot.

**Voie d'exposition** : inhalation, corps entier.

**Substance - forme chimique** : vapeur d'acroléine.

**Temps et fréquence d'exposition** : 6 h/j, 5 j/semaine pendant 13 semaines.

**Doses d'exposition / formes chimiques** : 0,4 – 1,4 – 4,9 ppm.

**Lot témoin** : oui.

**Protocole** : Les animaux bénéficient d'un suivi régulier de leur poids corporel, de leur consommation de nourriture. Un bilan hématologique et urinaire a été pratiqué à 12 semaines. Le jour suivant la fin de l'exposition, les animaux ont été autopsiés pour une analyse des différents organes. Une analyse statistique des résultats a été pratiquée.

**Résultats / effets observés** : Les effets les plus marqués sont observés à la concentration la plus élevée : mortalité des rats, irritation nasale et oculaire, diminution du poids corporel, altérations histopathologiques du tractus respiratoire chez toutes les espèces. Les altérations histopathologiques correspondent à une destruction et à des hyperplasies et des métaplasies de l'épithélium des voies respiratoires accompagnées par des altérations inflammatoires. Les rats sont les plus sensibles et les effets dose-dépendants apparaissent dès 0,4 ppm. Cette concentration est sans effet chez les deux autres espèces.

**Dose critique** : LOAEC de 0,4 ppm pour les effets sur le tractus respiratoire chez le rat.

**Qualité de l'étude** : 2, étude de bonne qualité qui suit les protocoles habituels, cependant les données individuelles ne sont pas toutes disponibles.

- **Voie orale**

**NTP, 2006**

L'étude a été réalisée en 1995, mais le rapport a été publié en 2006. Il semble qu'une première version du rapport ait été disponible dès 1998.

**Espèce étudiée** : Rats F344/N et souris B6C3F1.

**Sexe et nombre d'animaux par lot** : mâles et femelles, 10 animaux/sexe/dose.

**Voie d'exposition** : orale par gavage.

**Substance - forme chimique** : acroléine (pureté 98,8 %) dans 0,5 % de méthyl cellulose.

**Temps et fréquence d'exposition** : 5 j.sem<sup>-1</sup> pendant 14 semaines.

**Doses d'exposition / formes chimiques** : chez les rats : 0,75 – 1,25 – 2,5 – 5 – 10 mg.kg<sup>-1</sup>.j<sup>-1</sup> et chez les souris : 1,25 – 2,5 – 5 – 10 – 20 mg.kg<sup>-1</sup>.j<sup>-1</sup>.

**Lot témoin** : 0,5 % de méthyl cellulose.

**Protocole** : Les animaux ont bénéficié d'un suivi hebdomadaire tout au long de l'étude. Des analyses hématologiques et biochimiques cliniques ont été réalisées ainsi que l'histopathologie des animaux témoins et de ceux exposés à la dose la plus élevée. L'étude a été réalisée en conformité avec les bonnes pratiques de laboratoire et une analyse statistique des données a été réalisée.

**Résultats / effets observés :** Des lésions macroscopiques du pré-estomac et de l'estomac sont observées à 10 mg.kg<sup>-1</sup>.j<sup>-1</sup> chez les rats mâles et femelles et à 20 mg.kg<sup>-1</sup>.j<sup>-1</sup> chez les souris femelles. L'analyse histopathologique a révélé une augmentation statistiquement significative de l'incidence des hyperplasies squameuses de l'épithélium du pré-estomac à 5 et 10 mg.kg<sup>-1</sup>.j<sup>-1</sup> chez les rats mâles à 2,5 mg.kg<sup>-1</sup>.j<sup>-1</sup> et au-delà chez les rats femelles et à 2,5 - 5 et 10 mg.kg<sup>-1</sup>.j<sup>-1</sup> chez les souris mâles et femelles. Les rats mâles et femelles exposés à 10 mg.kg<sup>-1</sup>.j<sup>-1</sup> et les souris mâles et femelles exposées à 20 mg.kg<sup>-1</sup>.j<sup>-1</sup> présentent une augmentation statistiquement significative des hémorragies de l'estomac glandulaire. Les souris femelles exposées à 20 mg.kg<sup>-1</sup>.j<sup>-1</sup> présentent également une augmentation statistiquement significative de l'inflammation et des nécroses épithéliales de l'estomac glandulaire.

**Dose critique :** Le LOAEL le plus bas est observé pour les hyperplasies du pré-estomac à 2,5 mg.kg<sup>-1</sup>.j<sup>-1</sup> chez les souris mâles et chez les femelles rat et souris, il est associé avec un NOAEL de 1,25 mg.kg<sup>-1</sup>.j<sup>-1</sup>. Chez les rats mâles, le LOAEL est de 5 mg.kg<sup>-1</sup>.j<sup>-1</sup> et le NOAEL de 2,5 mg.kg<sup>-1</sup>.j<sup>-1</sup>.

**Qualité de l'étude :** 1 L'étude est réalisée selon les recommandations de suivi de la qualité, le nombre de doses, d'animaux et les différents éléments du protocole sont cohérents avec la pratique des lignes directrices de l'OCDE.

#### **Parent et al., 1992**

**Espèce étudiée :** Rat Sprague Dawley.

**Sexe et nombre d'animaux par lot :** 70 animaux/sexe/dose.

**Voie d'exposition :** voie orale par gavage.

**Substance - forme chimique :** acroléine (pureté de 94,9 à 98,5 % avec des taux de d'hydroquinone compris entre 0,25 et 0,31 %).

**Temps et fréquence d'exposition :** quotidienne pendant 2 ans.

**Doses d'exposition / formes chimiques :** 0,05 – 0,5 – 2,5 mg.kg<sup>-1</sup>.j<sup>-1</sup> acroléine en solution dans l'eau.

**Lot témoin :** oui.

**Protocole :** Dix animaux par sexe et par dose ont été euthanasiés au bout d'un an. Pour tous les autres animaux, des observations quotidiennes et des mesures de différents paramètres cliniques, hématologiques et urinaires ont été pratiquées à 3, 6, 12 et 18 mois de traitement et immédiatement à la fin de l'exposition. Les poids absolu et relatif des différents organes ont été mesurés lors de l'euthanasie des animaux. Un examen histopathologique des différents organes (cœur, foie, reins, cerveau, glandes thyroïde et parathyroïde, glande surrénale, rate, ovaires, pituitaire et testicules) a également été pratiqué.

**Résultats / effets observés :** Les seuls effets observés chez les rats traités sont une diminution statistiquement significative des niveaux de créatinine phosphokinase associée à une augmentation prématurée de la mortalité chez les mâles et les femelles. Il n'y a aucune augmentation statistiquement significative des lésions histopathologiques chez les rats traités.

Le paramètre le plus sensible est une augmentation précoce de la mortalité cumulée chez les mâles et les femelles. Ces données sont issues des courbes de survie. La survie est réduite de manière statistiquement significative chez les mâles après un an d'exposition à la dose la plus élevée (p<0,05), la diminution n'est pas statistiquement significative à la dose intermédiaire. Les résultats chez les femelles sont relativement similaires.

**Dose critique** : LOAEL = 0,5 mg.kg<sup>-1</sup>.j<sup>-1</sup> et NOAEL 0,05 mg.kg<sup>-1</sup>.j<sup>-1</sup>.

**Qualité de l'étude** : 1 Le protocole de l'étude est en cohérence avec les recommandations des lignes directrices de l'OCDE.

## **CLASSIFICATION**

Les classifications du CLP, de l'IARC et de l'US EPA sont rapportées. Elles peuvent être complétées si besoin par des éléments d'informations.

	<b>Classement Cancérogène Mutagène Reprotoxique</b>	<b>Année</b>
<b>Cancérogénèse</b>	<b>CLP</b> : non classé	ECHA, 2012
	<b>IARC</b> : groupe 2A, l'agent (ou le mélange) est probablement cancérogène pour l'homme.	IARC, 2021
	<b>US EPA</b> : Non évalué en l'absence de données inadéquates chez l'homme et l'animal.	US EPA, 2003
<b>Mutagenèse</b>	<b>CLP</b> : non classé	ECHA, 2012
<b>Toxicité pour la reproduction</b>	<b>CLP</b> : non classé	ECHA, 2012

En 2021, l'IARC a procédé à une révision de la classification de l'acroléine en raison notamment des effets cancérogènes mis en évidence à partir de données expérimentales par inhalation d'acroléine à la fois chez la souris (lymphomes malins) et le rat (augmentation de l'incidence combinée de tumeurs des fosses nasales, rhabdomyomes, et de carcinomes épidermoïdes) (JBRC, 2016) (IARC, 2021). A noter toutefois, que l'Anses dans son analyse réalisée postérieurement à celle de l'IARC n'a pas identifié d'effets cancérogènes statistiquement significatifs dans une étude de cancérogénèse de 2 ans réalisée en 2021 chez la souris (Matsumoto *et al.*, 2021) et non évaluée par l'IARC (Anses, 2022).

L'IARC souligne par ailleurs que plusieurs des mécanismes pouvant conduire à la cancérogénicité ont été démontrés pour l'acroléine avec notamment de fortes propriétés électrophiles et la formation d'adduits à l'ADN dans divers échantillons biologiques à la fois chez l'humain et l'animal. L'acroléine est génotoxique, induisant des cassures de brins d'ADN, des liaisons transversales entre protéines et ADN, des mutations et des altérations chromosomiques. L'acroléine induit des marqueurs de stress oxydatif *in vitro* et *in vivo*, et induit également une inflammation chronique chez les rongeurs. L'acroléine a une fonction immunosuppressive en modifiant la mortalité induite par les bactéries, l'activité bactéricide et la fonction immunitaire innée chez les rongeurs exposés. L'acroléine modifie la prolifération cellulaire, la mort cellulaire ou l'apport de nutriments en inhibant les gènes suppresseurs de tumeurs et en activant les proto-oncogènes dans des cultures cellulaires humaines et chez les rongeurs.

L'Anses rappelle qu'en l'absence de données permettant d'établir que les effets cancérogènes de l'acroléine sont à seuil de dose, une absence de seuil pour l'acroléine est retenue. Toutefois, sur la base des données disponibles, il n'a pas été possible de construire une VTR sans seuil pour un effet cancérogène de l'acroléine (Anses, 2022).

**VALEURS TOXICOLOGIQUES DE RÉFÉRENCE ET CHOIX DE VTR**• **VTR disponibles**

Substances chimiques (n° CAS)	Facteur d'incertitude	Valeur de référence	Indice de confiance	Source, année de révision
<b>Effet à seuil</b>				
Acroléine (107-02-8)	<b>Inhalation (aiguë)</b>			
	100	MRL = 6,9 µg.m <sup>-3</sup>		ATSDR, 2007
	100	VTR = 6,9 µg.m <sup>-3</sup>	Fort	Anses, 2022
	60	REL = 2,5 µg.m <sup>-3</sup> (1 h)		OEHHA, 2014
	63	ReV = 11 µg.m <sup>-3</sup> (1 h)		TECQ, 2010
	<b>Inhalation (sub-chronique)</b>			
	300	MRL = 0,09 µg.m <sup>-3</sup>		ATSDR, 2007
	25	VTR = 0,44 µg.m <sup>-3</sup>	Fort	Anses, 2022
	200	REL = 0,7 µg.m <sup>-3</sup> (8 h)		OEHHA, 2014
	<b>Inhalation (chronique)</b>			
	1 000	RfC = 0,02 µg.m <sup>-3</sup>	Moyen	US EPA, 2003
	100	TC = 0,4 µg.m <sup>-3</sup>		OMS CICAD, 2002
	75	VTR = 0,15 µg.m <sup>-3</sup>	Fort	Anses, 2022
	200	REL = 0,35 µg.m <sup>-3</sup>		OEHHA, 2014
	<b>Orale (sub-chronique)</b>			
	100	MRL = 4 µg.kg <sup>-1</sup> .j <sup>-1</sup>		ATSDR, 2007
	<b>Orale (chronique)</b>			
	100	RfD = 0,5 µg.kg <sup>-1</sup> .j <sup>-1</sup>		US EPA, 2003
	100	TC provisoire = 1,5 µg.mL <sup>-1</sup> soit 7,5 .10 <sup>-3</sup> mg.kg <sup>-1</sup> .j <sup>-1</sup>		OMS CICAD, 2002



## Justification scientifique des valeurs toxicologiques de référence

### VTR à seuil

- **Inhalation**

*Exposition aiguë*

#### ATSDR

**L'ATSDR propose un MRL 6,9 µg.m<sup>-3</sup> pour une exposition aiguë par inhalation à l'acroléine (ATSDR, 2007)**

Cette valeur est basée sur une étude chez le volontaire sain (homme et femme) exposé pendant 60 minutes à 0,3 ppm d'acroléine (Weber-Tschopp *et al.*, 1977). Les effets critiques retenus sont la diminution de 10 % de la fréquence ventilatoire, l'irritation du nez et de la gorge qui surviennent à 0,3 ppm (LOAEC) pour 1 heure d'exposition.

**Facteurs d'incertitude** : Un facteur d'incertitude de 100 a été appliqué correspondant à un facteur de 10 pour la variabilité au sein de l'espèce humaine et un facteur de 10 pour l'utilisation d'une LOAEC à la place d'une NOAEC.

**Calcul** : 0,3 ppm x 1/100 = 0,003 ppm soit 0,007 µg.m<sup>-3</sup>

**Indice de confiance** : Cet organisme ne détermine pas d'indice de confiance.

#### Anses

**L'Anses propose une VTR de 6,9 µg.m<sup>-3</sup> pour une exposition aiguë (24 h) par inhalation à l'acroléine (Anses, 2022)**

Après analyse des données disponibles, l'Anses a considéré que la valeur de l'ATSDR était pertinente et correspondait bien aux critères de construction de l'Anses. Ainsi l'Anses n'a pas jugé nécessaire d'en développer une différente. La valeur de l'ATSDR a été adoptée par l'Anses comme VTR aiguë pour une durée d'application de 24 heures en raison de son caractère irritant.

**Indice de confiance** : L'Anses accorde un niveau de confiance global fort pour sa valeur (fort pour la qualité des données, le choix de l'effet critique, le choix de l'étude clé et le choix de la dose critique).

#### OEHHA

**L'OEHHA propose un REL 2,5 µg.m<sup>-3</sup> pour une exposition aiguë par inhalation à l'acroléine (OEHHA, 2014)**

Cette valeur est basée sur deux études menées chez le volontaire sain (homme et femme) : celle de Weber-Tschopp *et al.* (1977) et celle de Darley *et al.* (1960). Ces deux études mesurent le même paramètre d'irritation oculaire, et nasale pour celle de Weber-Tschopp. Un calcul de REL a été réalisé à partir de chacune des deux études pour l'irritation oculaire :

Darley *et al.*, 1960 : LOAEC de 0,06 ppm retenue pour une irritation oculaire pour une exposition de 5 minutes.

Weber-Tschopp *et al.*, 1977 : LOAEC de 0,07 ppm pour une irritation oculaire pour une exposition croissante de 40 minutes.

**Facteurs d'incertitude** : Un facteur d'incertitude de 60 correspondant à un facteur de 10 pour tenir de la variabilité au sein de la population et notamment de la plus grande sensibilité des enfants dans l'exacerbation de l'asthme et un facteur de 6 pour l'utilisation d'une LOAEC.

**Calcul :**

Etude de Darley :  $0,06 \text{ ppm} \times 1/60 = 0,001 \text{ ppm}$  soit  $2,3 \mu\text{g.m}^{-3}$

Etude de Weber-Tschopp :  $0,07 \text{ ppm} \times 1/60 = 0,0012 \text{ ppm}$  soit  $2,7 \mu\text{g.m}^{-3}$

La moyenne géométrique de ces deux REL a été réalisée pour le calcul du REL aigu soit  $2,5 \mu\text{g.m}^{-3}$

**Indice de confiance :** Cet organisme ne détermine pas d'indice de confiance.

**TCEQ**

**Le TCEQ propose un ReV de  $11 \mu\text{g.m}^{-3}$  (4,8 ppb) pour une exposition aiguë de 1 heure à l'acroléine par inhalation (2010).**

Cette valeur a été établie à partir de la même étude que l'ATSDR, réalisée sur des volontaires sains (Weber-Tschopp *et al.*, 1977). Le TCEQ retient le même effet critique, à savoir la baisse significative de la fréquence ventilatoire ( $p < 0,01$ ), l'irritation du nez et de la gorge observées après une exposition, à  $0,3 \text{ ppm}$  pendant 1 heure. La dose critique, une LOAEC de  $0,3 \text{ ppm}$  est également retenue comme POD (point de départ) du calcul de la valeur.

Aucun ajustement dosimétrique n'est réalisé dans la mesure où les sujets ont été exposés pendant 1 heure, ce qui correspond à la durée d'application de la valeur élaborée par le TCEQ.

$\text{POD}_{\text{ADJ}} = 0,3 \text{ ppm}$

**Facteurs d'incertitude :** un facteur global de 63 est retenu correspondant à un facteur d'incertitude 6,3 en raison de l'utilisation d'une LOAEC, et un facteur 10 pour la variabilité au sein de l'espèce humaine.

**Calcul :**  $\text{ReV}_{\text{aiguë}} = 0,3 \text{ ppm} / 63 = 0,00476 \text{ ppm}$  arrondi à  $4,76 \text{ ppb}$  soit  $11 \mu\text{g.m}^{-3}$

**Indice de confiance :** cet organisme n'accorde pas d'indice de confiance.

**L'Anses retient pour une exposition aiguë (24 h) à l'acroléine par inhalation la VTR aiguë de  $6,9 \mu\text{g.m}^{-3}$  de l'ATSDR (Anses, 2022).**

Trois valeurs ont été développées par les différents organismes : une par l'ATSDR (2007), le TCEQ (2010) et l'OEHHA (2014). En raison de la qualité de la valeur de l'ATSDR, l'Anses (2022) n'a pas jugé utile de développer une nouvelle valeur et a retenu celle de l'ATSDR.

La valeur de l'ATSDR et du TCEQ sont construites à partir d'une étude humaine chez des volontaires sains (Weber-Tschopp *et al.*, 1977) de qualité recevable. Dans cette étude décrite plus haut, plusieurs protocoles expérimentaux ont été menés notamment un pour des expositions croissantes et un autre pour des expositions constantes, c'est ce dernier protocole qui est retenu par l'ATSDR et le TCEQ. La valeur de l'OEHHA repose également sur deux études humaines : la première est celle retenue par l'ATSDR (Weber-Tschopp *et al.*, 1977) pour le protocole en exposition croissante, la seconde, plus ancienne et peu décrite, présente des résultats qui peuvent être biaisés du fait de l'utilisation d'une autoévaluation (Darley *et al.*, 1960).

La valeur de l'OEHHA, consistant à retenir deux études différentes chez l'homme puis à faire la moyenne géométrique des deux valeurs n'est pas recevable d'une part car ce type de calcul n'est pas recommandé et d'autre part parce qu'il y a une incertitude sur les expositions à des concentrations croissantes.

Pour l'approche de l'ATSDR et du TCEQ, l'effet critique retenu est pertinent, de même que le choix de la dose critique, identique pour les deux organismes. Le choix des facteurs d'incertitude utilisés par l'ATSDR est plus pertinent (facteur 10 pour l'utilisation d'une LOAEC, au lieu de 6,3 par le TCEQ). Dans ces conditions, c'est la valeur de l'ATSDR qui a été retenue par l'Anses pour une durée d'application de 24 heures.

**Indice de confiance :** l'Anses accorde un indice de confiance est fort, en raison de la nature et la qualité des données (fort), du choix de l'effet critique et le mode d'action (fort), le choix de l'étude clé (fort).

*Exposition sub-chronique***ATSDR****L'ATSDR propose un MRL 0,09  $\mu\text{g}\cdot\text{m}^{-3}$  pour une exposition sub-chronique par inhalation (ATSDR, 2007)**

Cette valeur est basée sur une étude expérimentale chez des rats, des hamsters et des lapins exposés à 0 - 0,44 - 1,4 - 4,9 ppm d'acroléine 6 h.j<sup>-1</sup>, 5 j.sem<sup>-1</sup> pendant 13 semaines (Feron *et al.*, 1978). L'effet critique retenu est la survenue d'une métaplasie de l'épithélium nasal chez le rat qui survient à 0,4 ppm (LOAEC). Une approche par benchmark dose n'a pas pu être appliquée en l'absence des données individuelles.

Un ajustement à une durée d'exposition continue (6 h/24 h, 5 j/7 j) a été pratiqué :

$$\text{LOAEC}_{\text{ADJ}} = \text{LOAEC} \times 6 \text{ h/24 h, } 5 \text{ j/7 j} = 0,71 \text{ ppm}$$

Une LOAEC équivalente chez l'homme a été calculée en tenant compte des différences entre le rat et l'homme en prenant un rapport de dépôt<sup>1</sup> « Regional Gas Dose Ratio » (RGDR) de 0,17 sur la base des recommandations de l'US EPA, 1994 :

$$\text{LOAEC}_{\text{HEC ADJ}} = \text{LOAEC}_{\text{ADJ}} \times 0,17 = 0,012 \text{ ppm}$$

**Facteurs d'incertitude** : Un facteur d'incertitude 300 a été appliqué correspondant à un facteur 10 pour la variabilité au sein de l'espèce humaine, un facteur 3 pour tenir compte des extrapolations de l'animal à l'homme après utilisation des ajustements dosimétriques et un facteur 10 pour l'utilisation d'une LOAEC à la place d'une NOAEC.

**Calcul** :  $0,012 \text{ ppm} \times 1/300 = 0,00004 \text{ ppm}$  soit  $0,09 \mu\text{g}\cdot\text{m}^{-3}$

**Indice de confiance** : Cet organisme ne détermine pas d'indice de confiance.

**Anses****L'Anses propose une VTR de 0,44  $\mu\text{g}\cdot\text{m}^{-3}$  pour une exposition sub-chronique par inhalation à l'acroléine (Anses, 2022)**

Cette valeur a été établie à partir de l'étude de Dorman *et al.* (2008), pour laquelle des effets irritants sur l'appareil respiratoire ont été observés chez les rats après une exposition sub-chronique pendant 13 semaines par inhalation. Les rats (n = 360) ont été exposés à l'acroléine 6 h/j, 5 j/semaine par inhalation à des concentrations de 0 - 0,02 - 0,06 - 0,2 - 0,6 et 1,8 ppm. L'effet critique retenu est l'apparition de lésions de l'épithélium respiratoire supérieur (hyperplasie, métaplasie squameuse, inflammation) survenant à partir de 4 jours d'exposition à des concentrations supérieures à 0,6 ppm. L'Anses a donc établi sa VTR à partir d'une NOAEC de 0,2 ppm déterminée à partir de cette étude.

Considérant que l'acroléine est une substance irritante induisant par exposition répétée des lésions tissulaires des voies aériennes supérieures, et afin de tenir compte de la discontinuité de l'exposition, un ajustement temporel a été effectué :

$$\text{NOAEC} = 0,2 \text{ ppm} (0,46 \text{ mg}\cdot\text{m}^{-3})$$

$$\text{NOAEC}_{\text{ADJ}} = 0,2 \times (6\text{h}/24\text{h}) \times (5\text{j}/7\text{j}) = 0,2 \times 0,18 = 0,036 \text{ ppm} (0,08 \text{ mg}\cdot\text{m}^{-3})$$

<sup>1</sup> Rapport entre le volume de gaz inhalé par minute et la surface des voies respiratoires d'une des trois régions du système respiratoire (extrathoracique, trachéo-bronchique et pulmonaire), qui permet d'établir entre l'animal et l'humain un rapport d'équivalence des doses d'exposition aux gaz.

Une concentration équivalente chez l'homme a ensuite été calculée en considérant l'acroléine comme un gaz de catégorie 1 selon l'US EPA c'est-à-dire pouvant induire des effets respiratoires avec une localisation extra-thoracique. En tenant compte des volumes inhalés et du facteur de correction pour tenir compte des différences entre l'homme et l'animal. :

$$\text{NOAEC}_{\text{HEC}} = \text{NOAEC} \times \text{Regional Gas Dose Ratio} = \text{NOAEC} \times (V_A/\text{SA}_A)/(V_H/\text{SA}_H)$$

$$\text{NOAEC}_{\text{HEC}} = 0,036 \times [(0,2/15) / (20/200)] = 0,036 \times 0,133 = 0,0048 \text{ ppm (0,01 mg.m}^{-3}\text{)}$$

Avec :  $\text{NOAEC}_{\text{HEC}} = \text{NOAEC}$  chez l'Homme

$\text{NOAEC}_{\text{ADJ}}$  = NOAEC ajusté chez l'animal

$V_A$  = taux de ventilation chez le rat = 0,20 m<sup>3</sup>.j<sup>-1</sup>

$\text{SA}_A$  = surface de la région extra-thoracique des rats = 15 cm<sup>2</sup>

$V_H$  = taux de ventilation chez l'Homme = 20 m<sup>3</sup>.j<sup>-1</sup>

$\text{SA}_H$  = surface de la région extra-thoracique chez l'Homme = 200 cm<sup>2</sup>

**Facteur d'incertitude** : un facteur d'incertitude global 25 est retenu, il correspond à un facteur d'incertitude 10 pour la variabilité au sein de l'espèce humaine et d'un facteur d'incertitude de 2,5 pour l'extrapolation des données animales chez l'homme pour tenir compte de la variabilité toxicodynamique et d'incertitudes résiduelles.

**Calcul** : 0,0048 ppm / 25 = 1,92. 10<sup>-4</sup> ppm arrondi à 2. 10<sup>-4</sup> ppm soit 0,44 µg.m<sup>-3</sup>

**Indice de confiance** : L'Anses accorde un niveau de confiance global fort pour sa valeur (fort pour la nature et la qualité des données, le choix de l'effet critique et le mode d'action, le choix de l'étude clé).

### OEHHA

**L'OEHHA propose un REL 0,7 µg.m<sup>-3</sup> pour une exposition (8 h) par inhalation à l'acroléine (OEHHA, 2014)**

Cette valeur est basée sur une étude expérimentale de 13 semaines chez le rat (Dorman *et al.*, 2008). De cette étude, une NOAEC de 0,2 ppm et une LOAEC de 0,6 ppm ont été déterminées pour les lésions de l'épithélium respiratoire.

L'effet critique n'étant pas un effet irritant sensoriel, un ajustement à une durée d'exposition continue a été calculé (6 h/24 h x 5 j/7 j). L'exposition a ensuite été rapportée à une exposition répétée 8 h/j en prenant un taux de conversion du débit respiratoire sur 8 h (20/10) :

$$\text{NOAEL}_{\text{ADJ}} = 0,2 \times 6 \text{ h}/24 \text{ h} \times 5 \text{ j}/7 \text{ j} \times 20 \text{ m}^3/10 \text{ m}^3 = 0,071 \text{ ppm}$$

Une concentration équivalente chez l'homme a ensuite été calculée avec un facteur d'ajustement dosimétrique (DAF) à partir d'un modèle de dynamique des fluides du formaldéhyde (Homme/rat/singe) pour tenir compte des différences entre l'homme et l'animal :

$$\text{NOAEL}_{\text{ADJ HEC}} = 0,071 \text{ ppm} \times 0,85 = 0,06 \text{ ppm}$$

**Facteurs d'incertitude** :

Un facteur d'incertitude 200 a été appliqué correspondant à un facteur de 6 pour l'extrapolation des données de l'animal à l'homme (2 pour les paramètres toxicocinétiques et 3 pour les paramètres toxicodynamiques), un facteur 10 pour la variabilité au sein de l'espèce humaine (pour les paramètres toxicodynamiques du fait d'une plus grande sensibilité à une potentielle exacerbation de l'asthme chez les enfants) et un facteur 3 pour l'utilisation d'une étude sub-chronique pour l'élaboration d'une VTR chronique.

**Calcul** : 0,06 ppm x 1/200 = 0,0003 ppm soit 0,7 µg.m<sup>-3</sup>

**Indice de confiance** : Cet organisme ne détermine pas d'indice de confiance.

**L'Anses retient pour une exposition sub-chronique à l'acroléine par inhalation la valeur de 0,44  $\mu\text{g}\cdot\text{m}^{-3}$  (Anses, 2022).**

Trois organismes proposent des valeurs, l'ATSDR (2007), l'OEHHA (2014) et l'Anses (2022). Les trois valeurs s'appuient sur des études expérimentales d'exposition sub-chronique de 13 semaines par inhalation, l'une plus ancienne, Feron *et al.* (1978) pour l'ATSDR et l'autre, plus récente de Dorman *et al.* (2008) pour l'OEHHA et l'Anses. Les deux études sont de qualité acceptable, bien que l'étude de Dorman présente l'avantage d'être réalisée sur un plus grand nombre de doses (5 doses *versus* 3 doses) et à des niveaux plus faibles. Le même effet critique retenu dans les deux études, à savoir une altération de l'épithélium respiratoire est pertinent. L'ATSDR construit sa valeur à partir d'une LOAEC, qui correspond à la plus faible concentration testée dans l'étude de Feron, alors que l'Anses retient une NOAEC à partir de l'étude de Dorman, réalisée sur une gamme de concentration plus étendue. L'Anses précise par ailleurs, qu'au vu du faible nombre de rats atteints (1 rat sur 12) dans l'étude de Feron et en absence d'étude statistique, cette concentration ne peut pas être considérée comme une LOAEC mais apporte une indication de possibilité d'effet à une concentration proche de cette valeur. La VTR de l'ATSDR n'est donc pas retenue.

L'OEHHA réalise un ajustement allométrique basé sur l'utilisation d'un modèle de dynamique des fluides dans la cavité nasale, en considérant que l'acroléine et le formaldéhyde se déposent de la même manière dans les voies nasales. Ce modèle ne suit pas les méthodes habituelles relatives aux constructions de valeurs pour des expositions sub-chroniques (en continu) car elle retient l'idée d'expositions répétées discontinues sur 8h/j. La valeur de l'OEHHA n'est donc pas retenue.

Les ajustements dosimétriques et temporels réalisés par l'Anses à partir de la NOAEC sont justifiés, ainsi que les facteurs d'incertitude.

**Indice de confiance :** l'Anses accorde un indice de confiance global fort à sa valeur.

### Exposition chronique

#### US EPA

#### **L'US EPA propose une RfC 0,02 µg.m<sup>-3</sup> pour une exposition chronique par inhalation à l'acroléine (US EPA, 2003)**

Cette valeur est basée sur la même étude expérimentale que celle retenue par l'ATSDR pour l'élaboration de sa VTR sub-chronique (Feron *et al.*, 1978). L'effet critique retenu est une métaplasie de l'épithélium nasal chez le rat qui survient à 0,4 ppm soit 0,9 mg.m<sup>-3</sup> (LOAEL). Une benchmark dose n'a pas pu être calculée en l'absence des données individuelles.

Un ajustement à une durée d'exposition continue (6 h/24 h, 5 j/7 j) a été pratiqué :

$$\text{LOAEC}_{\text{ADJ}} = \text{LOAEC} \times 6 \text{ h/24 h, } 5 \text{ j/7 j} = 0,16 \text{ mg.m}^{-3}$$

Une LOAEC équivalente chez l'homme a été calculée en tenant compte des différences entre le rat et l'homme en prenant un RGDR de 0,14 sur la base des recommandations de l'US EPA (1994) :

$$\text{LOAEC}_{\text{HEC ADJ}} = \text{LOAEC}_{\text{ADJ}} \times 0,14 = 0,02 \text{ mg.m}^{-3}$$

**Facteurs d'incertitude** : Un facteur d'incertitude 1 000 a été appliqué correspondant à un facteur 10 pour la variabilité au sein de l'espèce humaine, un facteur 3 pour tenir compte des extrapolations de l'animal à l'homme après utilisation des ajustements dosimétriques, un facteur 3 pour l'utilisation d'une LOAEC à la place d'une NOAEC et un facteur 10 pour l'utilisation d'une étude sub-chronique pour l'élaboration d'une VTR chronique.

**Calcul** :  $0,02 \text{ mg.m}^{-3} \times 1/1\ 000 = 0,00002 \text{ mg.m}^{-3}$  soit  $0,02 \text{ µg.m}^{-3}$

**Indice de confiance** : L'US EPA accorde un indice de confiance moyen dans l'étude retenue, faible à moyen dans la base de données et moyen dans la valeur qu'il a élaborée.

#### **OMS**

#### **L'OMS CICAD propose une TC de 0,4 µg.m<sup>-3</sup> pour une exposition chronique par inhalation à l'acroléine (OMS CICAD, 2002)**

Cette valeur est basée sur une étude expérimentale de 3 jours chez le rat (Cassee *et al.*, 1996). De cette étude, une benchmark concentration (BMC) a été calculée pour l'augmentation de l'incidence des altérations, de l'épaississement, des nécroses, des desquamations et de l'hyperplasie de l'épithélium nasal BMCL<sub>05</sub> de 0,14 mg.m<sup>-3</sup>.

Un ajustement à une durée d'exposition continue a été calculé (6 h/24 h) :

$$\text{BMCL}_{05\text{ADJ}} = 0,14 \times 6 \text{ h/24 h} = 0,035 \text{ mg.m}^{-3}$$

**Facteurs d'incertitude** : Un facteur d'incertitude de 100 a été appliqué correspondant à un facteur 10 pour l'extrapolation des données de l'animal à l'homme et un facteur 10 pour la variabilité au sein de l'espèce humaine.

**Calcul** :  $0,035 \text{ mg.m}^{-3} \times 1/100 = 0,00035 \text{ mg.m}^{-3}$  soit  $0,35 \text{ µg.m}^{-3}$  arrondi à  $0,4 \text{ µg.m}^{-3}$

**Indice de confiance** : Cet organisme ne détermine pas d'indice de confiance.

## Anses

### L'Anses propose une VTR de 0,15 $\mu\text{g.m}^{-3}$ pour une exposition chronique par inhalation à l'acroléine (Anses, 2022).

Cette valeur est basée sur la même étude expérimentale de 13 semaines chez le rat que celle retenue par l'Anses pour la construction de sa valeur sub-chronique (Dorman *et al.*, 2008). De cette étude, une NOAEC de 0,2 ppm soit 0,5  $\text{mg.m}^{-3}$  a été retenue pour les lésions de l'épithélium respiratoire supérieur.

Les ajustements temporels et dosimétriques sont identiques à ceux décrits pour la construction de la valeur sub-chronique.

Les calculs aboutissent à la même NOAEC équivalente chez l'homme de 0,0048 ppm (0,01  $\text{mg.m}^{-3}$ ).

**Facteurs d'incertitude** : Un facteur d'incertitude global 75 a été appliqué : un facteur 2,5 pour l'extrapolation des données de l'animal à l'homme (pour la variabilité toxicodynamique et les incertitudes résiduelles), un facteur 10 pour la variabilité au sein de l'espèce humaine et un facteur 3 pour l'utilisation d'une étude sub-chronique pour l'élaboration d'une VTR chronique.

**Calcul** :  $0,048 \text{ ppm} \times 1/75 = 6,4 \cdot 10^{-5} \text{ ppm}$  arrondi à  $6 \cdot 10^{-5} \text{ ppm}$  soit 0,15  $\mu\text{g.m}^{-3}$ .

**Indice de confiance** : L'Anses accorde un niveau de confiance global fort pour sa valeur (fort pour la nature et la qualité des données, le choix de l'effet critique et le mode d'action et le choix de la dose critique).

## OEHHA

### L'OEHHA propose un REL de 0,35 $\mu\text{g.m}^{-3}$ pour une exposition chronique par inhalation à l'acroléine (OEHHA, 2014)

Cette valeur est basée sur la même étude expérimentale de 13 semaines chez le rat que celle retenue par l'Anses et l'OEHHA pour la construction de la valeur sub-chronique (Dorman *et al.*, 2008). De cette étude, une NOAEC de 0,2 ppm et une LOAEC de 0,6 ppm ont été déterminées pour les lésions de l'épithélium respiratoire 65 jours après la fin de l'exposition.

Un ajustement à une durée d'exposition continue a été calculé (6 h/24 h x 5 j/7 j) :

$$\text{NOAEC}_{\text{ADJ}} = 0,2 \times 6 \text{ h}/24 \text{ h} \times 5 \text{ j}/7 \text{ j} = 0,036 \text{ ppm}$$

Une concentration équivalente chez l'homme a ensuite été calculée à partir du facteur d'ajustement dosimétrique (DAF) selon le modèle de dynamique des fluides du formaldéhyde en considérant que l'acroléine et le formaldéhyde induisent leurs effets localement au niveau de l'épithélium respiratoire et se déposent de la même manière dans les voies nasales :

$$\text{NOAEC}_{\text{HEC ADJ}} = 0,036 \text{ ppm} \times 0,85 = 0,0306 \text{ ppm}$$

**Facteurs d'incertitude** : Un facteur d'incertitude arrondi à 200 a été appliqué correspondant à un facteur 6 pour l'extrapolation des données de l'animal à l'homme (2 pour les paramètres toxicocinétiques et 3 pour les paramètres toxicodynamiques), un facteur 10 pour la variabilité au sein de l'espèce humaine (prenant en compte notamment une plus grande sensibilité à une potentielle exacerbation de l'asthme chez les enfants) et un facteur 3 pour l'utilisation d'une étude sub-chronique pour l'élaboration d'une VTR chronique.

**Calcul** :  $0,06 \text{ ppm} \times 1/200 = 0,0003 \text{ ppm}$  soit 0,35  $\mu\text{g.m}^{-3}$

**Indice de confiance** : Cet organisme ne détermine pas d'indice de confiance.

**L'Anses retient pour une exposition chronique à l'acroléine par inhalation la valeur de 0,15 µg.m<sup>-3</sup> (Anses, 2022).**

Quatre organismes proposent des VTR l'US EPA (2003), OMS CICAD (2002), l'OEHHA (2008) et l'Anses (2022). Les différents organismes utilisent une étude expérimentale : Feron *et al.*, (1978) pour l'US EPA, Cassee *et al.* (1996) pour l'OMS CICAD et Dorman *et al.* (2008) pour l'OEHHA et l'Anses.

L'étude retenue par l'OMS CICAD est une exposition aiguë ce qui ne correspond pas à la durée pour laquelle la valeur est à élaborer. De plus, cette étude présente des limites notamment en ce qui concerne le degré de pureté de la substance d'essai. Les deux autres études sont de bonne qualité pour une exposition sub-chronique par inhalation, mais celle de Dorman est plus complète car elle est réalisée sur une plus large gamme de concentrations et à de plus faibles concentrations, et rapporte l'ensemble des données individuelles. Les effets critiques sont une hyperplasie et une métaplasie squameuse de l'épithélium respiratoire et la gamme de concentration est à peu près la même sauf que l'étude de Dorman étudie une concentration plus basse ce qui permet de déterminer une NOAEC alors que celle de Feron ne permet de déterminer qu'une LOAEC. L'US EPA construit sa valeur à partir d'une LOAEC (étude de Feron), alors que l'OEHHA et l'Anses retiennent la même NOAEC déterminée à partir de l'étude de Dorman.

L'OEHHA, l'US EPA et l'Anses ont réalisé un ajustement temporel.

L'US EPA et l'Anses utilisent ensuite une démarche classique et similaire pour le calcul de la dose critique équivalente chez l'homme, avec toutefois une différence dans le facteur pour le calcul de la concentration équivalente pour l'homme (environ 0,14). L'OEHHA réalise un ajustement allométrique basé sur l'utilisation d'un modèle de dynamique des fluides dans la cavité nasale, qui ne suit pas les recommandations méthodologiques normalement appliquées.

Enfin, pour le choix des facteurs d'incertitude, présenté dans le tableau ci-dessous, les trois organismes utilisent un facteur de 10 pour tenir de la variabilité au sein de l'espèce humaine. Pour les autres facteurs, les trois organismes retiennent un facteur pour l'extrapolation des données de l'animal à l'homme mais il est de 3 pour l'US EPA, 2,5 pour l'Anses et 6 pour l'OEHHA (avec un facteur 2 en plus de l'US EPA pour tenir compte des différences toxicocinétiques), les trois organismes retiennent également un facteur pour l'extrapolation d'une exposition sub-chronique à chronique de 10 pour l'US EPA et de 3 pour l'OEHHA et l'Anses. Enfin, l'US EPA retient un facteur de plus puisqu'il utilise une LOAEC au lieu d'une NOAEC.

Les trois organismes utilisent des facteurs d'incertitude appropriés au regard de l'étude source et de la méthode de calcul retenues.

Facteurs d'incertitude	Anses	US EPA	OEHHA
<b>Total des UF</b>	<b>75</b>	<b>1 000</b>	<b>200</b>
<b>UF<sub>H</sub></b>	10	10	10
<b>UF<sub>A</sub></b>	2,5	3	6
<b>UF<sub>L</sub></b>	Pas utile	3	Pas utile
<b>UF<sub>S</sub></b>	3	10	3

UF : facteur d'incertitude, UF<sub>H</sub> : facteur prenant en compte la variabilité au sein de la population humaine, UF<sub>L</sub> : facteur prenant en compte l'utilisation d'une LOAEC, UF<sub>S</sub> : facteur prenant en compte une durée d'exposition sub-chronique.

**Indice de confiance** : L'Anses accorde un indice de confiance fort dans sa valeur.



- **Voie orale**

*Exposition sub-chronique*

**ATSDR**

**L'ATSDR propose un MRL 0,004 mg.kg<sup>-3</sup>.j<sup>-1</sup> pour une exposition sub-chronique par voie orale à l'acroléine (ATSDR, 2007)**

Cette valeur est basée sur une étude expérimentale chez les rats et les souris, exposés à l'acroléine par gavage pendant 14 semaines (NTP, 2006). L'effet critique retenu est la survenue d'une hyperplasie squameuse de l'épithélium du pré-estomac chez les rats et les souris des deux sexes (tableau 1).

Tableau 1 : incidence des hyperplasies squameuses du pré-estomac chez les souris mâles et femelles et chez les rats femelles (NTP, 2006)

Sexe	Dose quotidienne par gavage (mg.kg <sup>-1</sup> .j <sup>-1</sup> )					
	témoin	1,25	2,5	5	10	20
<b>Souris</b>						
<b>mâle</b>	0/10	2/10	6/10 <sup>(a)</sup>	7/10 <sup>(a)</sup>	10/10 <sup>(a)</sup>	0/10
<b>femelle</b>	0/10	0/10	4/10 <sup>(b)</sup>	7/10 <sup>(a)</sup>	8/10 <sup>(a)</sup>	2/10
<b>Rat</b>						
<b>femelle</b>	1/10	3/10	5/10 <sup>(a)</sup>	8/10 <sup>(a)</sup>	10/10 <sup>(a)</sup>	-(c)

(a) : différence statistiquement significative par rapport aux témoins ( $p \leq 0,01$ ) par le test exact de Fisher

(b) : différence statistiquement significative par rapport aux témoins ( $p \leq 0,05$ ) par le test exact de Fisher

(c) : Non disponible

A partir de ces données, une benchmarkdose a été calculée pour les rats femelles, BMDL<sub>10</sub> de 0,88 mg.kg<sup>-1</sup>.j<sup>-1</sup>, et pour les souris mâles et femelles, BMDL<sub>10</sub> de 0,36 mg.kg<sup>-1</sup>.j<sup>-1</sup>. *In fine*, c'est celle calculée pour les souris mâles et femelles qui a été retenue : BMDL<sub>10</sub> de 0,36 mg.kg<sup>-1</sup>.j<sup>-1</sup>.

**Facteurs d'incertitude** : Un facteur d'incertitude 100 a été appliqué correspondant à un facteur 10 pour la variabilité au sein de l'espèce humaine, un facteur 10 pour tenir compte des extrapolations de l'animal à l'homme.

**Calcul** :  $0,36 \text{ mg.kg}^{-1}.\text{j}^{-1} \times 1/100 = 0,0036 \text{ mg.kg}^{-1}.\text{j}^{-1}$  arrondi à  $0,004 \text{ mg.kg}^{-1}.\text{j}^{-1}$

**Indice de confiance** : Cet organisme ne détermine pas d'indice de confiance.

➤ **CHOIX DE L'INERIS**

**L'Ineris propose de retenir pour une exposition sub-chronique à l'acroléine par voie orale la VTR de 0,004 mg.kg<sup>-1</sup>.j<sup>-1</sup> de l'ATSDR, 2007.**

Un seul organisme propose une valeur : l'ATSDR (2007). Cette valeur est établie à partir d'une étude de bonne qualité (NTP, 2006) pour une exposition sub-chronique par voie orale. Cette valeur repose sur un effet critique correspondant à des lésions du pré-estomac chez le rat. Cet effet est difficilement transposable à l'homme. La construction de la valeur utilise une modélisation des données par benchmarkdose. Les facteurs d'incertitude sont pertinents. Cette valeur est de qualité recevable. Elle est retenue.

**Indice de confiance** : L'indice de confiance est moyen. L'étude est de bonne qualité, l'effet retenu est pertinent, mais la transposition chez l'humain reste discutable en l'absence de pré-estomac chez l'homme.

### Exposition chronique

#### US EPA

**L'US EPA propose une RfD 0,0005 mg.kg<sup>-1</sup>.j<sup>-1</sup> pour une exposition chronique par voie orale (US EPA, 2003)**

Cette valeur est basée sur une étude expérimentale de deux ans chez le rat exposé par gavage à 0 – 0,05 – 0,5 – 2,5 mg.kg<sup>-1</sup>.j<sup>-1</sup> d'acroléine (Parent *et al.*, 1992). L'effet critique retenu est la diminution statistiquement significative de la survie à 0,5 mg.kg<sup>-1</sup>.j<sup>-1</sup>. L'US EPA détermine deux niveaux : un « niveau d'effet franc » (FEL<sup>2</sup>) de 0,5 mg.kg<sup>-1</sup>.j<sup>-1</sup> et un NOAEL de 0,05 mg.kg<sup>-1</sup>.j<sup>-1</sup>.

Il n'a pas été possible de calculer une benchmark dose car seules les courbes de résultats sont disponibles.

**Facteurs d'incertitude** : Un facteur d'incertitude 100 a été appliqué correspondant à un facteur 10 pour la variabilité au sein de l'espèce humaine, et un facteur 10 pour tenir compte des extrapolations de l'animal à l'homme.

**Calcul** :  $0,05 \text{ mg.m}^{-3} \times 1/100 = 0,0005 \text{ mg.kg}^{-1}.\text{j}^{-1}$

**Indice de confiance** : L'US EPA accorde un indice de confiance moyen dans l'étude retenue, élevé dans la base de données et moyen à élevé dans la valeur qu'il a élaborée.

#### OMS CICAD

**L'OMS CICAD propose une concentration tolérable (TC) provisoire 1,5 mg.mL soit 7,5.10<sup>-3</sup> mg.kg<sup>-1</sup>.j<sup>-1</sup> pour une exposition chronique par voie orale (OMS CICAD, 2002)**

Cette valeur est basée sur l'étude expérimentale du NTP chez les rats et les souris, exposés à l'acroléine par gavage pendant 14 semaines. Il s'agit de la même étude que celle retenue par l'ATSDR pour l'élaboration de sa valeur sub-chronique. L'effet critique retenu est la survenue d'une hyperplasie squameuse de l'épithélium du pré-estomac chez les rats et les souris des deux sexes. La dose critique retenue est le NOAEL de 0,15 mg.mL<sup>-1</sup> chez le rat qui correspond à 0,75 mg.kg<sup>-1</sup>.j<sup>-1</sup>.

**Facteurs d'incertitude** : Un facteur d'incertitude 100 a été appliqué correspondant à un facteur 10 pour la variabilité au sein de l'espèce humaine, un facteur 10 pour tenir compte des extrapolations de l'animal à l'homme.

**Calcul** :  $0,15 \text{ mg.mL}^{-1} \times 1/100 = 0,0015 \text{ mg.mL}^{-1}$  soit  $0,0075 \text{ mg.kg}^{-1}.\text{j}^{-1}$

**Indice de confiance** : Cet organisme ne détermine pas d'indice de confiance.

<sup>2</sup> Niveau d'effet cliniquement évident mesuré de manière objective.

➤ **CHOIX DE L'INERIS**

**L'INERIS propose de retenir pour une exposition chronique à l'acroléine par voie orale la VTR chronique de  $5.10^{-4}$  mg.kg<sup>-1</sup>.j<sup>-1</sup> de l'US EPA (2003).**

Deux organismes proposent des valeurs : l'US EPA (2003) et l'OMS CICAD (2002).

La valeur de l'OMS CICAD est une valeur provisoire qui correspond à la construction d'une concentration tolérable dans l'eau de boisson. Cette valeur est construite comme la valeur sub-chronique de l'ATSDR mais n'a pas utilisé de modélisation par le calcul d'une benchmark dose. Cette valeur n'est pas retenue.

La valeur de l'US EPA repose sur une étude de qualité recevable par gavage chez le rat. Cette étude ne rapporte pas de lésions spécifiques mais une réduction de la survie des animaux à la dose la plus élevée.

Cet effet n'est pas spécifique mais il a été retenu afin de protéger les populations à la dose de 0,05 mg.kg<sup>-1</sup>.j<sup>-1</sup>. Le calcul de la valeur est recevable ainsi que le choix des facteurs d'incertitude. Cette valeur de l'US EPA est retenue.

**Indice de confiance** : Faible. L'étude critique est recevable mais présente des limites dans la mesure où l'effet critique retenu n'est pas spécifique.

**VTR sans seuil**

Sans objet

**BIBLIOGRAPHIE**

**Anses** (2022) - AVIS révisé relatif à l'élaboration de valeur toxicologique de référence (VTR) par voie respiratoire pour l'acroléine (CAS n°107-02-8). Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail  
<https://www.anses.fr/system/files/VSR2021MPEX0149Ra.pdf>.

**ATSDR** (2007) - Toxicological Profile for Acrolein. Agency for Toxic Substances and Disease Registry. Atlanta. <http://www.atsdr.cdc.gov/ToxProfiles/tp.asp?id=557&tid=102>.

**Cassee F.R., Groten J.P. and Feron V.J.** (1996) - Changes in the Nasal Epithelium of Rats Exposed by Inhalation to Mixtures of Formaldehyde, Acetaldehyde, and Acrolein. *Toxicological Sciences*, **29**, 2, 208-218.

**Darley E.F., Middleton J.T. and Garber M.J.** (1960) - Phytotoxicity of Gas Mixtures, Plant Damage and Eye Irritation from Ozone-Hydrocarbon Reactions. *Journal of Agricultural and Food Chemistry*, **8**, 6, 483-485.

**Dorman D.C., Struve M.F., Wong B.A., Marshall M.W., Gross E.A. and Willson G.A.** (2008) - Respiratory Tract Responses in Male Rats Following Subchronic Acrolein Inhalation. *Inhalation Toxicology*, **20**, 3, 205-216. 18300043

**ECHA** (2012) - Opinion of the Committee for risk on assessment on a dossier proposing harmonised classification and labelling at EU level. European Chemicals Agency. <http://echa.europa.eu/fr/information-on-chemicals/cl-inventory-database/-/cl-inventory/view-notification-summary/95928>.

**Feron V.J., Kruyse A., Til H.P. and Immel H.R.** (1978) - Repeated exposure to acrolein vapour: Subacute studies in hamsters, rats and rabbits. *Toxicology*, **9**, 1-2, 47-57.

**IARC** (2021) - Monographs on the Identification of Carcinogenic Risks to Humans. Volume 128: Acrolein, Crotonaldehyde, and Arecoline. International Agency for Research on Cancer. [https://publications.iarc.fr/\\_publications/media/download/6774/6995853b2b93371d6f0f7a91d1dec1c2b73d277e.pdf](https://publications.iarc.fr/_publications/media/download/6774/6995853b2b93371d6f0f7a91d1dec1c2b73d277e.pdf).

**JBRC** (2016) - Summary of inhalation carcinogenicity study of acrolein in B6D2F1 mice. apan Bioassay Research Center, Japan Industrial Safety and Health Association. Hadano, Japan.

**Matsumoto M., Yamano S., Senoh H., Umeda Y., Hirai S., Saito A., et al.** (2021) - Carcinogenicity and chronic toxicity of acrolein in rats and mice by two-year inhalation study. *Regulatory Toxicology and Pharmacology*, **121**, 104863.

**NTP** (2006) - Technical Report on the comparative toxicity studies of allyl acetate (CAS No. 591-87-7), allyl alcohol (CAS No. 107-18-6) and acrolein (CAS No. 107-02-8) administered by gavage to F344/N rats and B6C3F1 mice. National Toxicology Programm.

**OEHHA** (2014) - Acrolein - Appendix D1. Individual Acute, 8-Hour, and Chronic Reference Exposure Level Summaries (update of June 2014). Office of Environmental Health Hazard Assessment. <https://oehha.ca.gov/chemicals/acrolein>.

**OMS CICAD** (2002) - Concise International Chemical Assessment Document 43 - Acrolein. World Health Organization. [http://www.who.int/ipcs/publications/cicad/cicads\\_alphabetical/en/](http://www.who.int/ipcs/publications/cicad/cicads_alphabetical/en/).

**Parent R.A., Caravello H.E. and Long J.E.** (1992) - Two-year toxicity and carcinogenicity study of acrolein in rats. *Journal of Applied Toxicology*, **12**, 2, 131-139.

**TECQ** (2010) - Development Support Document - Acrolein. Texas C ommission on environmental Quality. <https://www.tecq.texas.gov/downloads/toxicology/dsd/final/acrolein.pdf>

**US EPA** (1994) - Methods for derivation of inhalation reference and concentration and application of inhalation dosimetry. EPA/600/8-90/066F. Environmental Criteria and Assessment Office. Office of Health and Environmental Assessment. Washington, DC. 389p

**US EPA** (2003) - Toxicological review of acrolein. Report EPA/635/R-03/003. US Environmental Protection Agency. Washington, DC.

**Weber-Tschopp A., Fischer T., Gierer R. and Grandjean E.** (1977) - Experimentelle reizwirkungen von akrolein auf den menschen. *International Archives of Occupational and Environmental Health*, **40**, 2, 117-130.