



Valeurs toxicologiques de référence

L'acroléine

Avis de l'Anses
Rapport d'expertise collective

Janvier 2020 - Édition scientifique

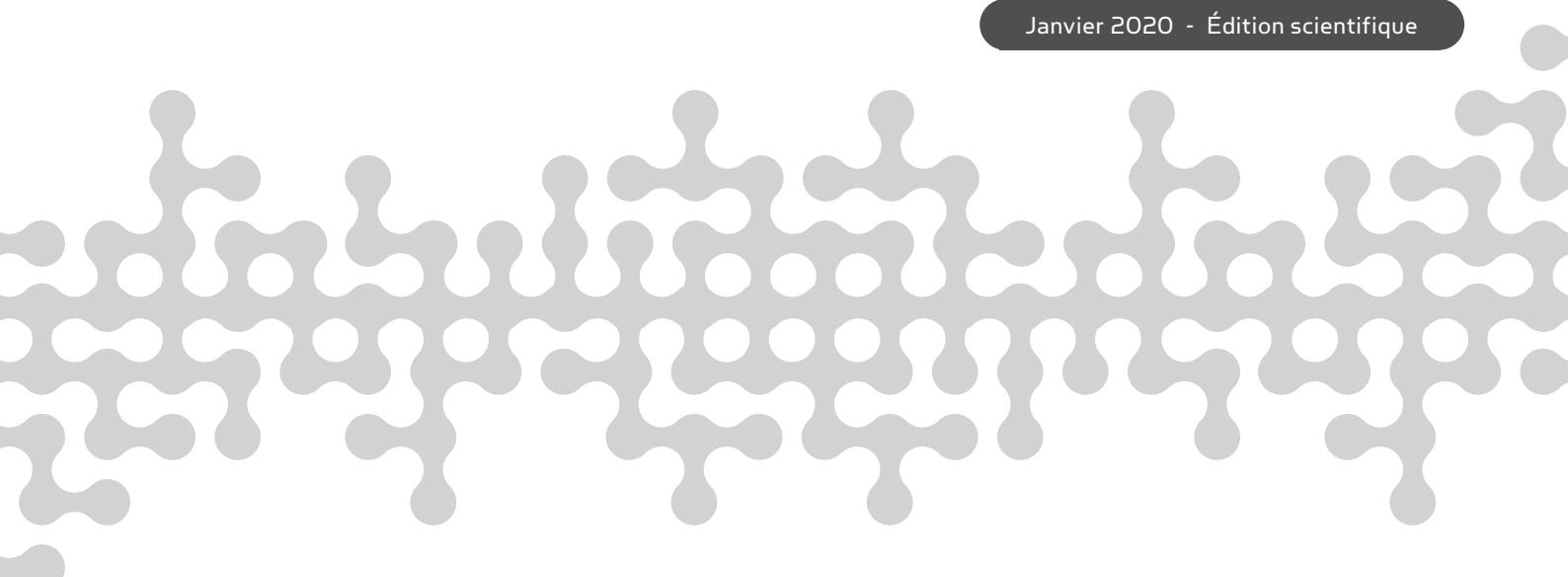


Valeurs toxicologiques de référence

L'acroléine

Avis de l'Anses
Rapport d'expertise collective

Janvier 2020 - Édition scientifique





Le directeur général

Maisons-Alfort, le 22 janvier 2020

AVIS
de l'Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation,
de l'environnement et du travail

relatif à l'élaboration de VTR aiguë et chronique par voie respiratoire pour l'acroléine (CAS n°107-02-8)

L'Anses met en œuvre une expertise scientifique indépendante et pluraliste.

L'Anses contribue principalement à assurer la sécurité sanitaire dans les domaines de l'environnement, du travail et de l'alimentation et à évaluer les risques sanitaires qu'ils peuvent comporter.

Elle contribue également à assurer d'une part la protection de la santé et du bien-être des animaux et de la santé des végétaux et d'autre part à l'évaluation des propriétés nutritionnelles des aliments.

Elle fournit aux autorités compétentes toutes les informations sur ces risques ainsi que l'expertise et l'appui scientifique technique nécessaires à l'élaboration des dispositions législatives et réglementaires et à la mise en œuvre des mesures de gestion du risque (article L.1313-1 du code de la santé publique).

Ses avis sont publiés sur son site internet.

L'Anses s'est autosaisie en 2018 pour élaborer des valeurs toxicologiques de référence (VTR) pour l'acroléine, en lien avec l'autosaisine relative à la construction de valeurs guides de qualité d'air intérieur (VGAI).

1. CONTEXTE ET OBJET DE LA SAISINE

Une valeur toxicologique de référence, ou VTR, est un indice toxicologique qui permet de qualifier ou de quantifier un risque pour la santé humaine. Elle établit le lien entre une exposition à une substance毒ique et l'occurrence d'un effet sanitaire indésirable. Les VTR sont spécifiques d'une durée d'exposition (aiguë, subchronique ou chronique) et d'une voie d'exposition (orale ou respiratoire). La construction des VTR diffère en fonction des connaissances ou des hypothèses formulées sur les mécanismes d'action des substances. Actuellement, l'hypothèse par défaut est de considérer une relation monotone entre l'exposition, ou la dose, et l'effet, ou la réponse. En l'état actuel des connaissances et par défaut, on considère généralement que, pour les effets non cancérogènes, la toxicité ne s'exprime qu'au-delà d'un seuil de dose (Anses, 2017).

En pratique, la construction de la VTR à seuil comprend les étapes suivantes :

- recenser et analyser les données de toxicité disponibles, sur la base d'études épidémiologiques et/ou expérimentales,
- identifier le ou les organes cibles et l'effet critique ;
- identifier l'hypothèse de construction, à seuil ou sans seuil de dose, en fonction du mode d'action de la substance,

- choisir une étude clé de bonne qualité scientifique permettant généralement d'établir une relation dose – réponse ;
- définir une dose critique chez l'Homme ou l'animal à partir de cette étude, éventuellement dans le cas d'une dose critique obtenue chez l'animal, ajuster cette dose à l'Homme ;
- pour une VTR à seuil, appliquer des facteurs d'incertitude à cette dose critique de manière à dériver une VTR applicable à l'ensemble de la population ;
- pour une VTR sans seuil, réaliser une extrapolation linéaire à l'origine afin de déterminer un excès de risque unitaire.

L'élaboration des VTR suit une approche très structurée et exigeante qui implique des évaluations collectives par des groupes de spécialistes.

Dans le cadre du programme de travail de la mission d'expertise sur les valeurs guides de qualité d'air intérieur (VGAI) de l'Anses, un travail d'expertise en vue de la fixation de VGAI court et long terme a été réalisé en 2013 pour l'acroléine. L'Anses a souhaité valoriser le travail réalisé en proposant des VTR aiguë, subchronique et chronique par inhalation pour l'acroléine.

2. ORGANISATION DE L'EXPERTISE

L'expertise a été réalisée dans le respect de la norme NF X 50-110 « Qualité en expertise – Prescriptions générales de compétence pour une expertise (Mai 2003) ».

L'Anses a confié au comité d'experts spécialisé (CES) « Valeurs sanitaires de référence » l'instruction de cette saisine. Deux rapporteurs issus du CES « Valeurs sanitaires de référence » ont été nommés pour suivre ces travaux. Les travaux d'expertise ont été soumis régulièrement au CES « Valeurs sanitaires de référence » tant sur les aspects méthodologiques que scientifiques. Le rapport tient compte des observations et éléments complémentaires transmis par les membres du CES « Valeurs sanitaires de référence ». Le rapport d'expertise ainsi que le présent avis ont été validés par le CES « Valeurs sanitaires de référence » le 28 novembre 2019.

Ces travaux sont ainsi issus d'un collectif d'experts aux compétences complémentaires.

La synthèse des données toxicologiques a été rédigée sur la base des rapports de synthèse réalisés par des organismes reconnus au niveau international (ATSDR, 2007 ; Ontario Ministry of the Environment, 2009 ; NRC, 2010 ; INRS, 1999 ; Anses, 2014) complétés par une recherche bibliographique réalisée de 2014 à septembre 2019.

3. ANALYSE ET CONCLUSIONS DU CES

- **Synthèse des données toxicologiques**
- Toxicocinétique

L'acroléine est faiblement absorbée par inhalation. Des études menées chez le chien indiquent que l'acroléine est retenue dans le tractus respiratoire supérieur (75-80 %). Environ 20 % de la concentration inhalée atteint l'arbre respiratoire inférieur. Par inhalation, l'acroléine réagit directement au point de contact avec l'organisme, cette forte réactivité entraîne une distribution systémique limitée.

La distribution locale de l'acroléine au sein de la cavité nasale jusqu'au nasopharynx doit dépendre comme pour les autres gaz très réactifs (catégorie 1), de la surface de contact, de la répartition du flux d'air inspiré dans les différentes zones rencontrées du nez vers le poumon, de la résistance à l'écoulement dans ces différents compartiments.

Les informations sur le métabolisme de l'acroléine sont limitées. L'acroléine est rapidement métabolisée. Les métabolites conjugués ont un potentiel toxique fortement réduit par rapport à l'acroléine. La principale voie d'élimination est la conjugaison avec le glutathion (GSH) dans les tissus.

- Toxicité aiguë

Quelques études anciennes chez l'Homme ont rapporté des décès suite à l'inhalation d'acroléine (350 mg.m⁻³ pendant 10 minutes).

Les données humaines disponibles sont pour la plupart issues de travaux relativement anciens sur volontaires sains. L'irritation oculaire est l'effet le plus souvent décrit chez l'Homme suite à une exposition aiguë à l'acroléine (à partir de 0,14 mg.m⁻³). Des effets sur l'arbre respiratoire ont également été observés chez ces volontaires tels qu'une irritation du nez et de la gorge après 5 secondes (2,8 mg.m⁻³), une irritation nasale au bout de 10 minutes (0,35 mg.m⁻³) et une diminution significative de la fréquence respiratoire au bout de 35 minutes (1,4 mg.m⁻³).

Chez l'animal, de nombreuses études expérimentales décrivent l'acroléine comme un toxique respiratoire important. Une irritation nasale, des difficultés respiratoires ainsi que des lésions de l'arbre respiratoire et des poumons ont en effet été observées. Des modifications histologiques au niveau de la cavité nasale, de l'épithélium respiratoire, des poumons, des bronches ou de la trachée ont de plus été mises en évidence chez le rat, la souris, le hamster, le cobaye, le chien et le lapin (dégénérescence de l'épithélium respiratoire et olfactif, réactions inflammatoires aiguës). L'acroléine est considérée comme un irritant sensoriel communément décrit par la mesure de la concentration qui entraîne une diminution de 50 % du débit respiratoire (RD₅₀ : 2,4 – 6,8 mg.m⁻³ chez la souris et 11 - 21 mg.m⁻³ chez le rat). L'acroléine entraîne également chez le rat une hypersécrétion de mucus impliquée dans le développement de pathologies respiratoires obstructives chroniques. Une hyperréactivité bronchique, caractéristique des maladies réactives des voies aériennes telles que l'asthme, a été mise en évidence chez des cobayes exposés à l'acroléine.

Effets oculaires

L'exposition chronique à des vapeurs d'acroléine (4 - 8 mg.m⁻³) entraîne des irritations oculaires chez le chien et le singe, se manifestant par des larmoiements et la fermeture des paupières. Les rats et les cobayes semblent moins sensibles.

Les effets oculaires chez l'Homme après une exposition aiguë sont qualitativement similaires à ceux observés dans les études animales après une exposition aiguë.

- Toxicités subchronique et chronique

Effets respiratoires

Deux études épidémiologiques relatives à la pollution de l'air intérieur suggèrent un lien entre l'exposition à l'acroléine et la survenue d'effets respiratoires (Annesi-Maesano *et al.*, 2011 ; DeCastro, 2014).

Les différentes études chez l'animal indiquent que l'appareil respiratoire est l'organe cible de l'acroléine. La muqueuse nasale est la cible la plus sensible. La sévérité des effets respiratoires s'accroît avec la concentration en acroléine. Des effets irritants et inflammatoires sur l'appareil respiratoire et des modifications histopathologiques sont aussi bien observés chez le rat (à partir de 0,9 mg.m⁻³), le hamster (à partir de 3,3 mg.m⁻³), le cobaye (à partir de 1,6 mg.m⁻³) que chez le

lapin (à partir de 1,6 mg.m⁻³). Le rat apparaît comme l'espèce la plus sensible parmi toutes les espèces, y compris l'Homme, avec une apparition des effets au niveau de la cavité nasale dès les plus faibles doses.

- Génotoxicité

Aucune étude n'a rapporté d'effet génotoxique de l'acroléine chez l'Homme ou chez l'animal, quelle que soit la voie d'administration.

L'acroléine est faiblement mutagène *in vitro* en absence d'activation métabolique chez la bactérie, et non mutagène en présence d'activation métabolique.

Concernant le potentiel génotoxique *in vitro* de l'acroléine, des lésions primaires de l'ADN (cassures simple-brin et liaison à l'ADN et aux protéines) ont été observées dans les fibroblastes humains et les cellules épithéliales bronchiques. **En conclusion, le CES considère sur la base des études *in vitro* que l'acroléine est faiblement génotoxique en l'état actuel des connaissances.**

- Cancérogénicité

Aucune publication sur la cancérogénicité chez l'Homme n'a été recensée.

Le Centre international de recherche sur le cancer (CIRC) en 1995 et l'Agence américaine de protection de l'environnement (US EPA) en 2003 ont évalué les effets cancérogènes de l'acroléine et ont considéré que les données étaient insuffisantes pour caractériser son potentiel cancérogène chez l'Homme (CIRC : groupe 3). L'acroléine est au programme de travail du CIRC en 2020. En conséquence, ce chapitre pourra être mise à jour en fonction des nouvelles conclusions.

En conclusion, les experts du CES considèrent que l'acroléine n'est pas cancérogène en l'état actuel des connaissances.

- Mécanismes d'action

L'acroléine est fortement réactive, principalement avec les composés nucléophiles, induisant des modifications des protéines et de l'ADN. En particulier elle se lie rapidement et irréversiblement aux molécules possédant un groupement thiol (-SH) tel le glutathion, provoquant une déplétion des défenses anti-oxydantes, l'induction d'un stress oxydant et une altération de la signalisation cellulaire. Ainsi, dans les cellules pulmonaires, l'acroléine peut activer les voies des protéines kinase stress-dépendantes, induire la production de médiateurs de l'inflammation et de protéases, modifier la réponse immunitaire innée, induire une hypersécrétion de mucus et provoquer des lésions épithéliales. La co-exposition avec du glutathion ou d'autres composés contenant des groupements SH protège contre les effets biologiques de l'acroléine, et inversement, une déplétion en glutathion, provoquée par un autre xénobiotique par exemple, augmente la toxicité de l'acroléine. L'irritation respiratoire de l'acroléine peut être due à la réactivité avec les groupements SH des protéines constitutives des récepteurs des cellules de l'épithélium nasal.

- Populations sensibles

Certaines populations semblent être plus sensibles à l'acroléine, en particulier les très jeunes enfants, du fait de l'immaturité de leurs voies respiratoires et les personnes présentant certaines pathologies (oculaires, cutanées, respiratoires telles que l'asthme) ou allergies.

- **Élaboration de VTR aiguë, subchronique et chronique par inhalation**
 1. **VTR aiguë par inhalation**

Choix de l'effet critique

L'acroléine est un irritant des voies respiratoires et/ou des muqueuses oculaires. Les symptômes précoces observés suite à une exposition aiguë par inhalation sont une irritation sensorielle, puis des lésions (brûlures chimiques) des voies respiratoires. Le tissu nasal semble être la cible la plus sensible à l'irritation sensorielle, avec une apparition d'une sensation d'irritation notable après une exposition de quelques secondes à 0,3 ppm. Des concentrations plus importantes (2-5 ppm) entraînent des irritations plus sévères sur l'ensemble du tractus respiratoire, puis des brûlures chimiques.

Ainsi, le CES a décidé de retenir comme effet critique les effets irritants sensoriels sur l'appareil respiratoire supérieur.

Analyse des VTR

Deux VTR aiguës par inhalation sont disponibles : celle de l'OEHHA (2008) de **2,5 µg.m⁻³** (0,001 ppm) et celle de l'ATSDR (2007) de **6,9 µg.m⁻³** (0,003 ppm).

Le CES n'a pas retenu la VTR de l'OEHHA. Il a considéré la LOAEC issue d'une expérience réalisée avec des concentrations croissantes d'acroléine (Weber-Tschopp *et al.*, 1977) non fiable du fait de difficultés métrologiques (écart-type des mesures non connu avec des mesures des concentrations par colorimétrie).

L'ATSDR a retenu la même étude clé que l'OEHHA mais a considéré l'expérience réalisée à concentration constante, ce qui permet d'être sûr de la concentration mesurée dans l'étude de Weber-Tschopp *et al.* (1977). Plusieurs points ont été discutés par les membres du CES :

- L'application d'un facteur d'incertitude de 10 pour l'utilisation d'une LOAEC (UF_L) n'est pas clairement explicitée dans le rapport de l'ATSDR mais le CES a considéré que cet UF_L de 10 pouvait être justifié puisque des effets apparaissent à des doses inférieures à la LOAEC retenue dans l'étude de Weber-Tschopp *et al.* menée à des concentrations croissantes (irritation oculaire dès 0,09 ppm).
- L'éventuelle application d'un ajustement temporel réalisé par l'application de la loi de Haber simplifiée. Selon cette loi, la concentration et le temps sont considérés comme des paramètres d'influence équivalente sur la toxicité. Ceci conduit à considérer que l'incidence et/ou la sévérité d'un effet dépend de l'exposition totale à une substance potentiellement毒ique sans faire de distinction entre les pics d'exposition et les expositions plus étalées dans le temps. Cependant, il est communément admis que les effets irritants sensoriels seraient dépendants de la concentration plutôt que de la dose totale et/ou de la durée d'exposition (Belkebir *et al.*, 2011). Ainsi, il ne serait pas nécessaire d'appliquer un ajustement temporel. La VTR de l'ATSDR étant basée sur des sensations d'irritation nasale et de la gorge, l'ATSDR n'a donc pas, à juste titre, appliqué d'ajustement temporel.

- Bien que plus récente, l'étude réalisée par Dwivedi *et al.*, (2015) ne remet pas en question l'étude de Weber-Tscopp *et al.*, (1977) qui a été retenue par l'ATSDR pour construire sa valeur. En effet, l'étude de Dwivedi *et al.*, (2015) est réalisée sur un nombre limité d'individus (n=18), et ne montre pas d'effet fonctionnel respiratoire et rapporte seulement une sensation d'irritation oculaire mineure à 0,1 ppm mais qui n'est pas cliniquement objectivée.

Les experts de l'Anses ont retenu la VTR de l'ATSDR de 6,9 µg.m⁻³ (0,003 ppm) jugeant celle-ci de bonne qualité. Pour les substances irritantes telles que l'acroléine, le CES décide de retenir une durée d'application de 24 h.

2. VTR subchronique par inhalation

Choix de l'effet critique

L'effet critique retenu suite à une exposition subchronique à l'acroléine est la lésion de l'épithélium respiratoire des voies aériennes supérieures. En effet, ces lésions sont bien décrites avec une relation causale établie à partir de nombreuses données animales et mécanistiques.

Les experts de l'Anses retiennent comme effet critique la lésion de l'épithélium de l'appareil respiratoire supérieur pour des expositions subchroniques.

Analyse des VTR subchroniques

Deux VTR subchroniques par inhalation sont disponibles, proposées par l'OEHHA (2008), et l'ATSDR (2007).

L'ATSDR a retenu l'étude de Feron *et al.*, (1978) qui ne met en évidence des effets à la LOAEC que chez 1 rat sur 12. Les experts considèrent qu'au vu du faible nombre de rats atteints et en absence d'étude statistique réalisée, 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 subchronique de l'ATSDR basée sur l'étude de Feron *et al.*, (1978) n'est pas retenue du fait de la qualité de l'étude.

La VTR subchronique de l'OEHHA, ne peut également pas être retenue, bien que basée sur une étude de bonne qualité (Dorman *et al.*, 2008). En effet, l'OEHHA réalise une ajustement allométrique basé sur l'utilisation d'un modèle de dynamique des fluides dans la cavité nasale, la construction de cette valeur ne suit pas les recommandations méthodologiques de l'Anses pour la construction des VTR (Anses, 2017).

Les experts de l'Anses ne retiennent pas les VTR existantes et proposent de construire une VTR subchronique.

Construction de la VTR subchronique

- Choix de l'étude clé et de la concentration critique

Deux études, Dorman *et al.* (2008) et Feron *et al.* (1978), ont été choisies par des organismes internationaux reconnus dans le cadre de construction de VTR.

Les 2 études ont exposé le corps entier des animaux pendant 13 semaines et ont évalué de nombreux paramètres dont des modifications histopathologiques. Elles mettent en évidence des effets sur l'appareil respiratoire, et plus particulièrement au niveau de la cavité nasale, avec une relation dose-réponse. Les méthodes analytiques utilisées par les auteurs sont satisfaisantes et ne conduisent pas à écarter l'une et/ou l'autre des études. Feron *et al.* (1978) ont injecté directement dans le chromatographe, couplé à un détecteur par ionisation de flamme, les mélanges de gaz

auxquels étaient exposés les animaux. Dorman *et al.* (2008) ont contrôlé les concentrations d'exposition par des prélèvements actifs sur 2,4 DNPH (après passage sur un filtre ozone pour empêcher les interférences), extraits ensuite à l'acétonitrile et analysés par HPLC. Ces deux études peuvent donc être retenues pour la construction d'une VTR.

Le choix de l'étude de Dorman *et al.*, (2008) par les experts de l'Anses par rapport à celle de Feron *et al.*, (1978) est basé sur différents paramètres :

Dans l'étude de Dorman *et al.*, (2008) des rats mâles Fisher (n=360) ont été exposés 13 semaines (6h/j, 5j/semaine) par inhalation à des concentrations égales à 0 – 0,02 – 0,06 – 0,2 – 0,6 et 1,8 ppm. Les auteurs ont mis en évidence des lésions de l'épithélium respiratoire supérieur (hyperplasie, métaplasie squameuse, inflammation) dépendantes de la dose et de la localisation suite à une exposition d'au moins 4 jours à des concentrations supérieures à 0,6 ppm. Une NOAEC de 0,2 ppm est indiquée par les auteurs.

- un plus grand nombre d'animaux par test (60 mâles/dose vs 6 animaux/sexe/dose),
- un plus grand nombre de doses testées (5 doses vs 3 doses),
- un plus grand nombre de sections de la cavité nasale examinées (6 sections vs 3),
- la description des données d'incidence contrairement à l'étude de Feron *et al.*, 1978,
- la fiabilité de la dose critique : dans l'étude de Feron *et al.*, (1978) les effets observés à la LOAEC n'apparaissent que chez 1 rat sur 12. Au vu du faible nombre de rats atteints et en l'absence d'étude statistique réalisée, cette concentration ne peut pas être considérée comme une LOAEC mais apporte une indication d'effets possibles à une concentration de cet ordre de valeur,
- la date de la publication (2008 vs 1978).

Cependant, Feron *et al.*, (1978) ont exposé des rats Wistar (n = 6/sexe/groupe), des hamsters syriens (n = 10/sexe/groupe) et des lapins hollandais (n = 2/sexe/groupe) 13 semaines (6 heures/jour, 5 jour/semaine) dans des chambres d'inhalation à 0 – 0,9 - 3,3 -11,5 mg.m⁻³ (0 – 0,4 – 1,4 – 4,9 ppm) (Feron *et al.*, 1978). Des effets irritants et inflammatoires sur l'appareil respiratoire et des modifications histopathologiques ont été observés chez le rat, le hamster que chez le lapin indiquant que le rat est l'espèce la plus sensible. Les résultats de cette étude, et principalement ceux rapportés chez le rat, permettent de supporter le choix de l'étude de Dorman *et al.*, (2008) comme étude source.

Ainsi, les experts de l'Anses retiennent l'étude de Dorman *et al.* (2008) comme étude clé. Les experts de l'Anses ont décidé de retenir comme concentration critique la NOAEC de 0,2 ppm (0,46 mg/m³) proposée par Dorman *et al.*, 2008.

- Ajustement temporel

Dans l'étude de Dorman *et al.*, (2008), des rats mâles Fisher (n=360) ont été exposés 13 semaines (6h/j, 5j/semaine) par inhalation. 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 :

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

○ Ajustement allométrique

Une NOAEC équivalente chez l'Homme (NOAEC_{HEC}) a été calculée à partir de la NOAEC issue de l'étude source pour tenir compte des différences dosimétriques entre l'espèce animale et l'Homme. L'acroléine étant considérée comme un gaz de catégorie 1 qui, selon l'US EPA entraîne des effets respiratoires avec une localisation extra-thoracique. Conformément à la méthode de construction de VTR établie par l'Anses, les experts ont appliqué la formule suivante :

$$\text{NOAEC}_{\text{HEC}} = \text{NOAEC}_{\text{ADJ}} \times \text{Regional Gas Dose Ratio} = \text{NOAEC} \times (V_{\text{A}}/\text{SA}_{\text{A}})/(V_{\text{H}}/\text{SA}_{\text{H}})$$

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

Avec : NOAEC_{HEC} = NOAEC chez l'Homme

NOAEC_{ADJ} = NOAEC ajustée chez l'animal

V_A = taux de ventilation chez le rat = 0,20 m³/j

SA_A = surface de la région extra-thoracique des rats = 15 cm²

V_H = taux de ventilation chez l'Homme = 20 m³/j

SA_H = surface de la région extra-thoracique chez l'Homme = 200 cm²

○ Choix des facteurs d'incertitude

Le calcul de la VTR à partir de la NOAEC_{HEC} a été effectué à l'aide des facteurs d'incertitude suivants (Anses, 2017) :

- Variabilité inter-espèces (UF_A) : **2,5**

Pour tenir compte de la variabilité inter-espèces, un ajustement allométrique a été réalisé et a permis de calculer une concentration équivalente humaine, à l'aide de l'équation précédemment citée. Pour tenir compte de la variabilité toxicodynamique et d'incertitudes résiduelles, un facteur d'incertitude supplémentaire a été fixé à 2,5 selon les recommandations de l'IPCS (IPCS, 2005) et sur la base de la méthodologie de l'Anses (Anses, 2017).

- Variabilité intra-espèce (UF_H) : **10**

Le facteur 10 est conservé par défaut lors de l'utilisation d'études réalisées chez l'animal, pour tenir compte de la variabilité au sein de l'espèce humaine et des populations sensibles (enfants, notamment, en lien avec l'asthme).

Un facteur d'incertitude global de 25 est donc utilisé pour la construction de la VTR subchronique.

○ Proposition de VTR subchronique et niveau de confiance

$$\text{VTR} = \text{NOAEC}_{\text{HEC}} / \text{UF} = 0,01 \text{ mg.m}^{-3}/25 = \mathbf{0,44 \mu\text{g.m}^{-3} (2.10^{-4}\text{ppm})}$$

Un niveau de confiance global **fort** a été attribué à cette VTR en se basant sur les 4 critères suivants : la nature et la qualité des données (fort), le choix de l'effet critique et le mode d'action (fort), le choix de l'étude clé (fort) et le choix de la dose critique (fort).

3. VTR chronique par inhalation

Choix de l'effet critique

L'effet critique retenu suite à une exposition chronique à l'acroléine est la lésion de l'épithélium respiratoire des voies aériennes supérieures. En effet, ces lésions sont bien décrites avec une relation causale établi à partir de nombreuses données animales et mécanistiques.

Les experts de l'Anses retiennent comme effet critique la lésion de l'épithélium de l'appareil respiratoire supérieur.

Analyse des VTR

Quatre VTR chroniques par inhalation sont disponibles, proposées par l'OEHHA (2008), l'US EPA (2003), Santé Canada (2000) et l'OMS (2002).

Les VTR de **Santé Canada et de l'OMS** n'ont pas été retenues car elles se basent sur une étude aiguë (Cassee *et al.*, 1996a).

La VTR chronique de **l'US EPA** basée sur l'étude de Feron *et al.*, (1978) n'est pas retenue du fait de la faible qualité de l'étude.

La VTR chronique de **l'OEHHA**, pour laquelle un ajustement temporel a été appliqué, ne peut être retenue, bien que basée sur une étude de bonne qualité (Dorman *et al.*, 2008). En effet, l'OEHHA réalise une ajustement allométrique basé sur l'utilisation d'un modèle de dynamique des fluides dans la cavité nasale, la construction de cette valeur ne suit pas les recommandations méthodologiques de l'Anses pour la construction des VTR (Anses, 2017).

Les experts de l'Anses ne retiennent pas les VTR existantes et proposent de construire une VTR chronique.

Construction de la VTR chronique

- Choix de l'étude clé et de la concentration critique

Deux études, Dorman *et al.* (2008) et Feron *et al.* (1978), ont été également choisies par des organismes internationaux reconnus dans le cadre de construction de VTR.

Les experts de l'Anses retiennent l'étude de Dorman *et al.*, (2008) pour les raisons présentées au chapitre 2. Les experts de l'Anses ont décidé de retenir comme concentration critique la NOAEC de 0,2 ppm (0,46 mg.m⁻³) proposée par les auteurs.

- Ajustement temporel

Dans l'étude de Dorman *et al.*, des rats mâles Fisher (n = 360) ont été exposés 13 semaines (6h/j, 5j/semaine) par inhalation. 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 :

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

○ Ajustement allométrique

Une NOAEC équivalente chez l'Homme (NOAEC_{HEC}) a été calculée à partir de la NOAEC issue de l'étude source pour tenir compte des différences dosimétriques entre l'espèce animale et l'Homme. L'acroléine étant considérée comme un gaz de catégorie 1, qui, selon l'US EPA entraîne des effets respiratoires avec une localisation extra-thoracique. Conformément à la méthode de construction de VTR établie par l'Anses, les experts ont appliqué la formule suivante :

$$\text{NOAEC}_{\text{HEC}} = \text{NOAEC} \times \text{Regional Gas Dose Ratio} = \text{NOAEC} \times (V_{\text{A}}/\text{SA}_{\text{A}})/(V_{\text{H}}/\text{SA}_{\text{H}})$$

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

Avec : NOAEC_{HEC} = NOAEC chez l'Homme

NOAEC_{ADJ} = NOAEC ajustée chez l'animal

V_{A} = taux de ventilation chez le rat = 0,20 m³/j

SA_{A} = surface de la région extra-thoracique des rats = 15 cm²

V_{H} = taux de ventilation chez l'Homme = 20 m³/j

SA_{H} = surface de la région extra-thoracique chez l'Homme = 200 cm²

○ Choix des facteurs d'incertitude

Le calcul de la VTR à partir de la NOAEC_{HEC} a été effectué à l'aide des facteurs d'incertitude suivants (Anses, 2017) :

- Variabilité inter-espèces (UF_A) : **2,5**

Pour tenir compte de la variabilité inter-espèces, un ajustement allométrique a été réalisé et a permis de calculer une concentration équivalente humaine, à l'aide de l'équation précédemment citée. Pour tenir compte de la variabilité toxicodynamique et d'incertitudes résiduelles, un facteur d'incertitude supplémentaire a été fixé à 2,5 selon les recommandations de l'OMS-IPCS (OMS-IPCS, 2005) et sur la base de la méthodologie de l'Anses (Anses, 2017).

- Variabilité intra-espèce (UF_H) : **10**

Le facteur 10 est conservé par défaut lors de l'utilisation d'études réalisées chez l'animal, pour tenir compte de la variabilité au sein de l'espèce humaine et des populations sensibles (enfants, notamment, en lien avec l'asthme).

- Transposition d'une exposition subchronique à chronique (UF_S) : **3**

L'insuffisance de données relatives aux effets liés à une exposition chronique a conduit à réaliser une extrapolation à partir d'effets subchroniques. La durée de l'étude clé sélectionnée, considérée en toxicologie comme « subchronique » (les animaux ont été exposés 5 jours par semaine pendant 13 semaines), correspond approximativement à 10 % de la vie des animaux, ce qui, chez l'Homme, correspondrait à environ 7 ans d'exposition selon les conventions.

De même, les données sont insuffisantes pour évaluer si des effets similaires pourraient apparaître suite à une exposition chronique à des concentrations inférieures à celles testées dans les études subchroniques. De plus, d'autres effets, non observés dans les études d'exposition subchronique,

pourraient apparaître suite à une exposition répétée à long terme (pathologies respiratoires chroniques).

Ainsi, les experts de l'Anses ont décidé d'appliquer une valeur de 3 pour ce facteur.

Un facteur d'incertitude global de 75 est donc utilisé pour la construction de la VTR chronique.

- Proposition de VTR chronique et niveau de confiance

$$\text{VTR} = \text{NOAEC}_{\text{HEC}} / \text{UF} = 0,15 \text{ } \mu\text{g.m}^{-3} (6.10^{-5} \text{ ppm})$$

Un niveau de confiance global **fort** a été attribué à cette VTR en se basant sur les 4 critères suivants : la nature et la qualité des données (fort), le choix de l'effet critique et le mode d'action (fort), le choix de l'étude clé (fort) et le choix de la dose critique (fort).

4. CONCLUSIONS ET RECOMMANDATIONS DE L'AGENCE

L'Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail endosse les conclusions et recommandations du CES « Valeurs sanitaires de référence » qui portent sur l'élaboration de VTR aiguë, subchronique et chronique par inhalation pour l'acroléine.

Pour rappel, dans le cadre des VTR et en lien avec les scénarios généralement pris en compte en évaluation des risques sanitaires chez l'Homme, l'Anses distingue trois types de durée d'exposition :

- Pour les expositions aiguës, de 1 à 14 jours. Pour les substances irritantes telles que l'acroléine, le CES décide de retenir une durée d'application de 24 h ;
- Pour les expositions subchroniques, de 15 à 364 jours ;
- Pour les expositions chroniques, à partir de 365 jours.

Il est à noter que l'acroléine est au programme de travail du CIRC en 2020 pour une réévaluation de son potentiel cancérogène. L'Anses pourra être amener à mettre à jour la VTR chronique au regard des conclusions du CIRC.

Une mise à jour de la VGAI long terme pour l'acroléine pourra être réalisée au vu des conclusions de cette expertise.

Tableau 1 : VTR aiguë, subchronique et chronique par voie respiratoire pour l'acroléine

Type de VTR	Organisme (année)	Effet critique (étude clé)	Concentration critique	UF	VTR
VTR aiguë	ATSDR (2007)	Irritation nasale et de la gorge, diminution de la fréquence respiratoire Weber-Tschopp <i>et al.</i> (1977) : étude réalisée chez l'Homme	LOAEC = 0,3 ppm	100 UF _H = 10 UF _L = 10	6,9 µg.m ⁻³ (3.10 ⁻³ ppm)
					Niveau de confiance Fort
VTR subchronique	Anses (2019)	Lésion de l'épithélium respiratoire supérieur chez des rats Fisher adultes Dorman <i>et al.</i> (2008)	LOAEC = 0,6 ppm NOAEC = 0,2 ppm <u>Ajustement temporel</u> NOAEC _{ADJ} = 0,036 ppm (0,08 mg.m ⁻³) <u>Ajustement allométrique</u> NOAEC _{HEC} = 0,0048 ppm	25 UF _A = 2,5 UF _H = 10 UF _S = 1	0,44 µg.m ⁻³ (2.10 ⁻⁴ ppm)
					Niveau de confiance Fort
VTR chronique	Anses (2019)	Lésion de l'épithélium respiratoire supérieur chez des rats Fisher adultes Dorman <i>et al.</i> (2008)	LOAEC = 0,6 ppm NOAEC = 0,2 ppm <u>Ajustement temporel</u> NOAEC _{ADJ} = 0,036 ppm (0,08 mg.m ⁻³) <u>Ajustement allométrique</u> NOAEC _{HEC} = 0,0048 ppm	75 UF _A = 2,5 UF _H = 10 UF _S = 3	0,15 µg.m ⁻³ (6.10 ⁻⁵ ppm)
					Niveau de confiance Fort

Dr Roger Genet

MOTS-CLES

Valeur toxicologique de référence, VTR, acroléine, inhalation, aiguë, subchronique, chronique.

Toxicological reference value, TRV, acrolein, inhalation, acute, subchronic, chronic.

Valeurs toxicologiques de référence (VTR)

Elaboration de VTR aiguë et chronique par voie respiratoire pour l'acroléine (CAS n°107-02-8)

Mission permanente « Valeurs toxicologiques de référence »

**Saisine «2018-SA-0205»
Saisine liée n°2011-SA-0354**

**RAPPORT
d'expertise collective
Comité d'experts spécialisé
« Valeurs sanitaires de référence »**

Novembre 2019



Mots clés

Valeur toxicologique de référence, VTR, acroléine, inhalation, aiguë, subchronique, chronique.

Key words

Toxicological reference value, TRV, acrolein, inhalation, acute, subchronic, chronic.



Présentation des intervenants

PREAMBULE : Les experts externes, membres de comités d'experts spécialisés, de groupes de travail ou désignés rapporteurs sont tous nommés à titre personnel, *intuitu personae*, et ne représentent pas leur organisme d'appartenance.

COMITE D'EXPERTS SPECIALISE « VALEURS SANITAIRES DE REFERENCE » (CES VSR) (2017-2020)

Président

M. Fabrice MICHIELS – Médecin du travail / toxicologue à l'Association Interentreprises pour la Santé au Travail 19 – Compétences : Médecine du travail, toxicologie

Vice-président

M. Raymond VINCENT - Retraité (anciennement Chargé de mission à la Direction Déléguée aux Applications (INRS)) - Compétences : chimie, métrologie des polluants, évaluation des risques professionnels

Membres

M. Marc BARIL – Professeur associé à l'Université de Montréal – Compétences : Chimiste toxicologue, hygiène industrielle

M. Stéphane BINET – Pharmacien toxicologue à la Direction des Études et Recherches à l'INRS – Compétences : toxicologie générale et industrielle

Mme Michèle BISSON – Responsable d'étude à l'INERIS – Compétences : Pharmacien toxicologue, toxicologie générale

Mme Anne CHEVALIER – Retraitée de l'Institut de Veille Sanitaire - Compétences : épidémiologie

Mme Fatiha EL-GHISASSI – Scientifique, Section des Monographies du CIRC (IMO). Centre International de Recherche sur le Cancer - Compétences : biochimie spécialiste en cancérogénèse et génotoxicité

Mme Mounia EL-YAMANI – Responsable d'unité à Santé publique France – Compétences : biochimie, toxicologie – démission juin 2019

M. Claude EMOND – Professeur adjoint de clinique à l'Université de Montréal – Compétences : Toxicologie, modèle PBPK, toxicocinétique, nanotoxicologie, perturbateurs endocriniens

M. Rex FITZGERALD – Expert en toxicologie réglementaire au Centre Suisse de Toxicologie Humaine Appliquée - Compétences : toxicologie de la reproduction, neurotoxicité du développement, évaluation des risques humains

M. Robert GARNIER – Médecin toxicologue, Centre antipoison de Paris - Compétences : Toxicologie médicale, médecine du travail

Mme Perrine HOET – Professeur à l'Université Catholique de Louvain. IREC – Compétences : médecine, toxicologie industrielle et environnementale

Mme Yuriko IWATSUBO – Médecin épidémiologiste à Santé publique France – Compétences : épidémiologie des risques professionnels

Mme Cécile KAIRO – Évaluateur de risques sanitaires à Santé publique France - Compétences : Docteur en pharmacie spécialisé en environnement, toxicologie générale et évaluation des risques



Mme Laila LAKHAL – Ingénieur INRA unité Toxalim - Compétences : Toxicologie, métabolisme, perturbateurs endocriniens

M. Frédéric LIRUSSI – Maître de Conférences des Universités– Praticien Hospitalier (MCU-PH) à l'UFR des Sciences de Santé & CHU de Dijon - Compétences : Toxicologie Clinique, Toxicologie analytique, Immunité Innée, Reprotoxicité

Mme Anne MAITRE – Professeur des Universités – Praticien Hospitalier (PU-PH) au Laboratoire de Toxicologie Professionnelle et Environnementale, CHU de Grenoble ; Responsable de l'équipe « Environnement et prédition de la santé des populations », Laboratoire TIMC, Université Grenoble Alpes – Compétences : médecine, toxicologie, IBE, métrologie des polluants, hygiène industrielle

Mme Florence PILLIERE – Conseiller médical en toxicologie à l'INRS – Compétences : médecine du travail, toxicologie, IBE – décédée en mars 2019

Mme Anne PLATEL – Maître de conférences à la Faculté des Sciences Pharmaceutiques et Biologiques de Lille – Laboratoire de Toxicologie Génétique, Institut Pasteur de Lille - Compétences : Toxicologie, Génotoxicité, QSAR

M. Henri SCHROEDER – Professeur associé à la Faculté des Sciences et Technologies de l'Université de Lorraine– Laboratoire CALBINOTOX, EA 7488 - Pharmacien neurobiologiste - Compétences : Neurotoxicité, polluants environnementaux, taux, comportement animal, développement cérébral, exposition périnatale

M. Olivier SORG – Chef de groupe de recherche à l'Université de Genève - Compétences : Docteur en science en biochimie, toxicologie expérimentale, dermatotoxicologie

M. Jérôme THIREAU – Chargé de recherche au CNRS - Compétences : Docteur en science, physiologie animale, biologie cellulaire, cardiotoxicité

M. Claude VIAU – Professeur titulaire retraité, actuellement Professeur associé du Département de santé environnemental et santé au travail, École de santé publique à l'université de Montréal – Compétences : Toxicologie, Indicateurs Biologiques d'Exposition, hygiène industrielle, métrologie des polluants

PARTICIPATION ANSES

Coordination scientifique

M. François POUZAUD – Chef de projet scientifique – Anses

Contribution scientifique

Mme Aurélie MATHIEU-HUART – Chef de projet scientifique – Anses

M. François POUZAUD – Chef de projet scientifique – Anses

M. Christophe ROUSSELLE – Chef de l'unité d'évaluation des substances chimiques – Anses

Secrétariat administratif

Mme Patricia RAHYR – Anses





SOMMAIRE

Présentation des intervenants	3
Sigles et abréviations	9
Liste des tableaux.....	11
Liste des figues.....	11
1 Contexte, objet et modalités de traitement de la saisine.....	12
1.1 Contexte.....	12
1.2 Objet de la saisine.....	12
1.3 Modalités de traitement : moyens mis en œuvre et organisation.....	13
1.4 Prévention des risques de conflit d'intérêt	13
2 Informations générales.....	14
2.1 Identification de la substance	14
2.2 Propriétés physico-chimiques	14
2.3 Classification.....	15
2.4 Sources et utilisations	16
2.5 Sources liées au milieu intérieur.....	16
2.6 Sources liées au milieu extérieur.....	17
3 Synthèse des données toxicologiques.....	19
3.1 Toxicocinétique	19
3.1.1 Absorption respiratoire	19
3.1.2 Distribution	20
3.1.3 Métabolisme	20
3.1.4 Excrétion	21
3.2 Toxicité aiguë	21
3.2.1 Effets aigus et subaigus	21
3.2.1.1 Données chez l'Homme	21
3.2.1.2 Données chez l'animal	25
3.2.2 Irritation oculaire	28
3.2.3 Autres effets	28
3.3 Toxicité subchronique et chronique	31
3.3.1 Données chez l'Homme.....	31

3.3.2	Données chez l'animal.....	32
3.4	Effets sur la reproduction et le développement.....	38
3.4.1	Données chez l'Homme.....	38
3.4.2	Données chez l'animal.....	38
3.5	Génotoxicité	39
3.6	Cancérogénicité	40
3.7	Mécanismes d'action	41
3.8	Populations sensibles	43
4	Recueil des valeurs toxicologiques de référence	45
4.1	VTR pour des expositions aiguës	47
4.2	VTR pour des expositions subchroniques	49
4.3	VTR pour des expositions chroniques	51
5	Proposition de VTR aiguë par voie inhalée	58
5.1	Choix de l'effet critique.....	58
5.2	Analyse des VTR aiguës existantes.....	58
6	Proposition de VTR subchronique par voie inhalée	61
6.1	Choix de l'effet critique.....	61
6.2	Analyse des VTR subchroniques existantes.....	61
7	Construction d'une VTR subchronique par voie inhalée	62
7.1	Choix de l'effet critique.....	62
7.2	Choix de la concentration critique.....	62
7.3	Ajustement temporel.....	63
7.4	Ajustement allométrique.....	63
7.5	Choix des facteurs d'incertitude	64
7.6	Proposition de VTR subchronique par voie respiratoire	64
7.7	Niveau de confiance.....	64
8	Proposition de VTR chronique par voie inhalée	66
8.1	Choix de l'effet critique.....	66
8.2	Analyse des VTR chroniques existantes.....	66

9	Construction d'une VTR chronique par voie inhalée.....	67
9.1	Choix de l'effet critique.....	67
9.2	Choix de la concentration critique.....	67
9.3	Ajustement temporel.....	67
9.4	Ajustement allométrique.....	68
9.5	Choix des facteurs d'incertitude	68
9.6	Proposition de VTR chronique par voie respiratoire	69
9.7	Niveau de confiance.....	69
10	Conclusions du CES.....	70
11	Bibliographie.....	72

Annexe 1 : Recherche bibliographique complémentaire sur la période 2014 → 2019 – mots clés..... 79



Sigles et abréviations

AAL	Acceptable Ambient Level
AAS	Ambient Air Standard
ACGIH	American Conference of Governmental Industrial Hygienists
AFSSET	Agence française de sécurité sanitaire de l'environnement et du travail
ANSES	Agence nationale de sécurité sanitaire alimentation environnement travail
ATSDR	Agency for Toxic Substances and Disease Registry
BMD	Benchmark Dose
BMDL	Limite inférieure de l'intervalle de confiance de la benchmark dose
BMR	Benchmark Response
CE	Commission européenne
CES	Comité d'Experts Spécialisés
CIRC	Centre international de recherche sur le cancer
CITEPA	Centre Interprofessionnel Technique d'Etudes de la Pollution Atmosphérique
CLP	Classification, Labelling, Packaging
ECHA	Agence européenne des produits chimiques
ERS	Evaluation de Risques Sanitaires
GT	Groupe de Travail
HEAST	Health Effects Assessment Summary Tables
HEC	Concentration équivalent humaine (= Human Equivalent Concentration)
HSDB	Hazardous Substances Data Bank
INRS	Institut national de recherche et de sécurité
LOAEL	Lowest Observed Adverse Effect Level (= Dose minimale entraînant un effet néfaste observé)
MPR	Maximum Permissible Risk
MRL	Minimal Risk Level
NOAEL	No Observed Adverse Effect Level (= Dose maximale n'entraînant pas d'effet néfaste observé)
NTP	National Toxicology Program
OEHHA	Office of Environmental Health Hazard Assessment (Californie - États-Unis)
OMS	Organisation Mondiale de la Santé
RD50	Dose d'un composé absorbé par voie respiratoire induisant une diminution de 50% de la fréquence respiratoire
RfC	Reference Concentration
SD	Standard Deviation
SNC	Système nerveux central
SNP	Système nerveux périphérique
REACH	enRegistrement, Evaluation et Autorisation des produits Chimiques
REL	Risk Exposure Level
RIVM	The Netherlands National Institute for Public Health and the Environment
TCEQ	Texas Commission on Environmental Quality

TVL	Threshold Limit Value
UF	Facteur d'incertitude (= Uncertainty Factor)
UF _A	Facteur d'incertitude inter-espèces
UF _D	Facteur d'incertitude au manque de données
UF _H	Facteur d'incertitude interindividuel
UF _{H-TK}	Composante toxicocinétique du facteur d'incertitude interindividuel
UF _{H-TD}	Composante toxicodynamique du facteur d'incertitude interindividuel
UF _L	Facteur d'incertitude lié à l'utilisation d'un LOAEL ou d'une BMD
UF _s	Facteur d'incertitude lié à la transposition subchronique à chronique
US EPA	United States Environmental Protection Agency (États-Unis)
VLEP	Valeur limite d'exposition professionnelle
VGAI	Valeur guide de qualité d'air intérieur
VTR	Valeur Toxicologique de Référence



Liste des tableaux

Tableau 1 : Identification de la substance	14
Tableau 2 : Propriétés physico-chimiques.....	14
Tableau 3: Classification CLP de l'acroléine	15
Tableau 4: Exemples de sources d'émission de l'acroléine.....	16
Tableau 5: Irritation oculaire (Darley <i>et al.</i> , 1960)	22
Tableau 6 : Résumé des effets de l'étude Weber-Tschopp <i>et al.</i> , 1977	23
Tableau 7 : Relation dose-effet mise en évidence dans l'étude de Plotnikova (1957)	24
Tableau 8: RD50 chez le rat et la souris (US EPA, 2003).....	27
Tableau 9 : Principales études décrivant des effets sur l'appareil respiratoire.	33
Tableau 10 : Tableau récapitulatif des VTR existantes pour l'acroléine	46
Tableau 11 : VTR aiguë par inhalation établie par l'ATSDR (2007).....	47
Tableau 12 : VTR aiguë par inhalation établie par l'OEHHA (2008)	48
Tableau 13 : VTR intermédiaire par inhalation établie par l'ATSDR (2007).....	50
Tableau 14 : VTR intermédiaire par inhalation établie par l'OEHHA (2008)	51
Tableau 15 : VTR chronique par inhalation établie par l'US EPA (2003).....	52
Tableau 16 : VTR chronique par inhalation établie par l'OEHHA (2008)	55
Tableau 17 : VTR chronique par inhalation établie par Santé Canada et Environnement Canada (2000)	57
Tableau 18 : VTR chronique par inhalation établie par l'OMS (2002).....	57
Tableau 19 : VTR aiguë par voie respiratoire pour l'acroléine	70
Tableau 20 : VTR intermédiaire par voie respiratoire pour l'acroléine	70
Tableau 21 : VTR chronique par voie respiratoire pour l'acroléine	71

Liste des figures

Figure 1 : Métabolisme de l'acroléine (INRS, 1999 ; CE, 2001).....	20
--	----



1 Contexte, objet et modalités de traitement de la saisine

1.1 Contexte

Une valeur toxicologique de référence, ou VTR, est un indice toxicologique qui permet de qualifier ou de quantifier un risque pour la santé humaine. Elle établit le lien entre une exposition à une substance toxique et l'occurrence d'un effet sanitaire indésirable. Les VTR sont spécifiques d'une durée d'exposition (aiguë, subchronique ou chronique) et d'une voie d'exposition (orale ou respiratoire). La construction des VTR diffère en fonction des connaissances ou des hypothèses formulées sur les mécanismes d'action des substances. Actuellement, l'hypothèse par défaut est de considérer une relation monotone entre l'exposition, ou la dose, et l'effet, ou la réponse. En l'état actuel des connaissances et par défaut, on considère généralement que, pour les effets non cancérogènes, la toxicité ne s'exprime qu'au-delà d'un seuil de dose (Afsset, 2017).

En pratique, la construction de la VTR à seuil comprend les quatre étapes suivantes :

- recenser et analyser les données de toxicité disponibles, sur la base d'études épidémiologiques et/ou expérimentales,
- identifier le ou les organes cibles et l'effet critique ;
- identifier l'hypothèse de construction, à seuil ou sans seuil de dose, en fonction du mode d'action de la substance,
- choisir une étude clé de bonne qualité scientifique permettant généralement d'établir une relation dose – réponse ;
- définir une dose critique chez l'Homme ou l'animal à partir de cette étude, éventuellement dans le cas d'une dose critique obtenue chez l'animal, ajuster cette dose à l'Homme ;
- pour une VTR à seuil, appliquer des facteurs d'incertitude à cette dose critique de manière à dériver une VTR applicable à l'ensemble de la population ;
- pour une VTR sans seuil, réaliser une extrapolation linéaire à l'origine afin de déterminer un excès de risque unitaire.

L'élaboration des VTR suit une approche très structurée et exigeante qui implique des évaluations collectives par des groupes de spécialistes.

1.2 Objet de la saisine

Dans le cadre du programme de travail de la mission d'expertise sur les valeurs guides de qualité d'air intérieur (VGAI) de l'Anses, un travail d'expertise en vue de la fixation de VGAI court et long terme a été demandé pour l'acroléine.



La démarche de construction d'une VGAI étant similaire à celle d'une VTR par voie respiratoire, l'Anses a souhaité valoriser le travail réalisé en proposant des VTR aiguë, subchronique et chronique par inhalation pour l'acroléine.

1.3 Modalités de traitement : moyens mis en œuvre et organisation

L'Anses a confié au comité d'experts spécialisé (CES) « Valeurs sanitaires de référence » l'instruction de cette saisine en lien avec les travaux d'expertise VGAI adoptés par le CES « Évaluation des risques liés aux milieux aériens ». Deux rapporteurs issus du CES « Valeurs sanitaires de référence » ont été nommés pour suivre ces travaux. Les travaux d'expertise des rapporteurs ont été soumis régulièrement au CES « Valeurs sanitaires de référence » tant sur les aspects méthodologiques que scientifiques. Le rapport produit par les rapporteurs tient compte des observations et éléments complémentaires transmis par les membres du CES « Valeurs sanitaires de référence ». ». Ce rapport d'expertise a été validés par le CES « Valeurs sanitaires de référence » le 28 novembre 2019.

Ces travaux sont ainsi issus d'un collectif d'experts aux compétences complémentaires.

Afin d'assurer une cohérence entre les travaux issus de différents collectifs d'experts, le CES « Valeurs sanitaires de référence », via la nomination d'experts rapporteurs, est en charge de l'élaboration de profils toxicologiques pour l'ensemble des substances chimiques traitées au sein de l'Anses en vue de dériver des valeurs de référence : VGAI, valeurs toxicologiques de référence (VTR) et valeurs limites d'exposition professionnelle (VLEP).

Le profil toxicologique de l'acroléine aboutissant à des propositions de VTR, objet du présent rapport, a été soumis régulièrement au CES « Évaluation des risques liés aux milieux aériens » en lien avec les travaux d'expertise VGAI.

L'expertise a été réalisée dans le respect de la norme NF X 50-110 « Qualité en expertise – prescriptions générales de compétence pour une expertise (Mai 2003) »

1.4 Prévention des risques de conflit d'intérêt

L'Anses analyse les liens d'intérêts déclarés par les experts avant leur nomination et tout au long des travaux, afin d'éviter les risques de conflits d'intérêts au regard des points traités dans le cadre de l'expertise.

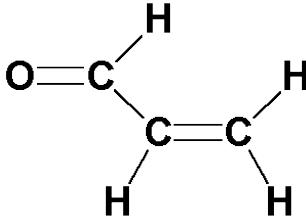
Les déclarations d'intérêts des experts sont publiées sur le site internet de l'agence (www.anses.fr) et sur le site gouvernemental (<https://dpi.sante.gouv.fr>).



2 Informations générales

2.1 Identification de la substance

Tableau 1 : Identification de la substance

Nom	Acroléine
Numéro CAS	107-02-8
Numéro CE	203-453-4
Synonymes	Acrylaldéhyde Allylaldéhyde 2-Propénal, Prop-2-énal Aldéhyde acrylique Aldéhyde allylique
Formule	C ₃ H ₄ O
Formule développée	

2.2 Propriétés physico-chimiques

Tableau 2 : Propriétés physico-chimiques

	Valeur	Référence
Forme physique	Liquide incolore ou légèrement jaunâtre	INRS, 1999
Poids moléculaire	56,06 g.mol ⁻¹	INRS, 1999
Point d'ébullition	53°C à 1013 hPa	INRS, 1999
Point de fusion	- 87°C	INRS, 1999
Pression de vapeur	29,3 kPa à 20°C	CE, 2001 INRS 1999
Densité	phase vapeur (par rapport à l'air) : 1,9	INRS, 1999
Point d'éclair (en coupelle fermée)	-26°C	INRS, 1999
Facteurs de conversion	Dans l'air : 1 ppm = 2,29 mg/m ³ à 25°C, 1 ppm = 2,33 mg/m ³ à 20°C Dans les milieux aqueux : 1 ppm = 1 mg/L	CE, 2001 INRS 1999
Solubilité dans l'eau	206-270 g/L à 20°C	CE, 2001, US EPA, 2003
Solubilité dans les solvants organiques	Soluble dans l'éthanol, l'éther, l'acétone Faiblement soluble dans le chloroforme	HSDB, 2009
LogK _{ow}	- 0,01	US EPA, 2003
Niveau de perception olfactive	0,160 ppm	US EPA, 2003



2.3 Classification

L'acroléine est enregistrée dans le règlement (CE) n°1907/2006 (REACH) et n'est soumise à aucune restriction. Entre 100 et 1000 tonnes par an de cette substance sont produites ou importées dans l'Union Européenne.

Au titre du règlement (CE) n°1272/2008 (CLP), l'acroléine dispose d'une classification harmonisée (ECHA, 2013), présentée dans le Tableau 3.

Tableau 3: Classification CLP de l'acroléine

Numéro INDEX de l'acroléine: 605-008-00-3			
ATP du CLP	Classes et catégories de danger	Mentions de danger	Pictogrammes
ATP06	Flam. Liq. 2 Acute Tox. 2 Acute Tox. 3 Skin Corr. 1B Acute Tox. 1 Aquatic Acute 1 Aquatic Chronic 1	H225 - Liquide et vapeurs très inflammables H330 - Mortel par inhalation H300 - Mortel en cas d'ingestion H311 - Toxique par contact cutané H314 - Provoque des brûlures de la peau et des lésions oculaires graves H410 - Très toxique pour les organismes aquatiques, entraîne des effets néfastes à long terme	   

La directive 2010/5/UE a modifié la directive 98/8/CE du 16 février 1998 concernant la mise sur le marché des produits biocides afin d'ajouter l'acroléine en tant que substance active à l'Annexe 1 pour les produits antimoisissures (type de produit TP 12).



La circulaire interministérielle du 25 février 2005 relative à la prise en compte des effets sur la santé de la pollution de l'air dans les études d'impact des infrastructures routières indique l'acroléine dans la liste de substances recommandées pour l'évaluation des risques sanitaires liés à ces infrastructures.

En 1995, le CIRC a également évalué l'acroléine et a conclu qu'il était inclassable quant à sa cancérogénicité pour l'homme (groupe 3) (CIRC, 1995).

Le glycidaldéhyde, un des métabolites de l'acroléine a expérimentalement induit des tumeurs au niveau du site d'application. Le glycidaldéhyde a été classé dans le groupe 2B des agents possiblement cancérogènes pour l'espèce humaine par le CIRC en 1999.

2.4 Sources et utilisations

Les sources d'acroléine sont multiples d'origines naturelle ou anthropique (Tableau 4). La principale source endogène repose sur la dégradation de la spermine ou de la spermidine par des amines oxydases et de celle de la thréonine par des myélopéroxidases, ce qui constitue une source d'acroléine significative dans des situations de stress et d'inflammation (Stevens *et al.*, 2008). Les émissions d'acroléine sont principalement liées au processus de combustion de matière organique qu'il soit naturel ou anthropique. Des exemples sont fournis dans le Tableau 4. L'acroléine fait partie des composants volatils d'huiles essentielles extraites de bois de chêne (Santé Canada, 2000).

Tableau 4: Exemples de sources d'émission de l'acroléine

Sources	Exemples
Naturelles	Fermentation, Mûrissement Incendies de forêt Formation endogène
Anthropiques	Combustion : <ul style="list-style-type: none">de matières organiques (incinérateurs de déchets, chaudières, foyers, centrales électriques, brûlage des déchets agricoles, cuisson des aliments, ...)gaz d'échappement des moteurs automobilesfumée de cigaretteencens, bougies, feux Décomposition photochimique d'autres polluants atmosphériques Sous-produit de la production d'acétate de vinyle

2.5 Sources liées au milieu intérieur

Les sources d'acroléine dans l'environnement intérieur sont multiples et comme indiqué précédemment, résultent principalement du processus de combustion de matières organiques. **La cuisson des aliments, le chauffage domestique au bois et le tabagisme** constituent d'importants émetteurs (Henning *et al.*, 2017). Quelques études ont montré que les produits de consommation nécessitant une combustion par exemple les bougies, l'encens et les spirales anti-moustiques peuvent également émettre de l'acroléine (Lin *et al.*, 2008 ; Afsset, 2010).



L'acroléine étant une substance active autorisée par la réglementation européenne sur les produits biocides (cf. paragraphe 2.3), une demande de mise sur le marché pour les produits antimoisissures pourrait être déposée et évaluée au niveau national ; cet emploi pourrait constituer une source supplémentaire d'acroléine dans le milieu intérieur.

2.6 Sources liées au milieu extérieur

L'acroléine a été développée par le chimiste français Charles Moureu comme gaz de combat pendant la première guerre mondiale, avec comme vocation d'être un gaz lacrymogène et incapacitant (Bonnemain *et al.*, 2016).

En Europe, l'acroléine est utilisée uniquement comme intermédiaire de synthèse dans l'industrie chimique (synthèse de la DL-méthionine utilisée comme additif dans l'alimentation animale, synthèse du glutaraldéhyde, ...). Les émissions des sources industrielles sont très faibles par rapport aux autres sources d'émission (CE, 2001).

Les émissions issues des gaz d'échappement des véhicules représentent la **source de contamination majoritaire** de l'air. Le trafic routier est le premier contributeur dans les inventaires nationaux d'émissions pour les aldéhydes (CITEPA, 2011). Des facteurs d'émission à l'échappement des véhicules sont d'ailleurs fournis suivant la méthodologie européenne COPERT (COmputer Program to calculate Emission from Road Transport). Les émissions d'acroléine diffèrent selon le type de véhicule (véhicules légers essence et diesel, poids lourd, 2 roues), les systèmes d'allumage et de catalyse.

Par ailleurs, l'acroléine étant produite lors du réchauffement ou de la combustion d'acides gras insaturés, la question se pose de savoir si le développement des biocarburants augmente les émissions d'aldéhydes dans l'air, en particulier d'acroléine. Plusieurs études se sont penchées sur l'évolution des émissions d'aldéhydes en lien avec l'utilisation de biodiesel. Certaines montrent des concentrations plus faibles d'aldéhydes (et d'acroléine) pour le biodiesel par rapport au diesel. Par exemple, Peng *et al.* (2008) ont étudié l'influence du biodiesel (B20 : 20 % d'huile de cuisine utilisée – 80 % de diesel) sur les émissions de composés carbonylés dont l'acroléine d'un bus brésilien et ont montré des émissions légèrement plus faibles (de 15,4 à 26,9 mg.bhp⁻¹.h⁻¹) pour le biodiesel par rapport au diesel (de 21,3 à 26,9 mg.bhp⁻¹.h⁻¹), à l'exception de l'acroléine pour laquelle les émissions sont proches (respectivement à 0,7 mg.bhp⁻¹.h⁻¹ pour le biodiesel et 0,6 mg.bhp⁻¹.h⁻¹ pour le diesel). D'autres études ont montré des résultats différents avec de plus fortes émissions d'acroléine pour plusieurs biodiesels par rapport au diesel (Machado Corrêa et Arbillia, 2008 ; Turrio-Baldassarri *et al.*, 2004 ; Graboski et Mc Cormick, 1998). Graboski et Mc Cormick relient ces résultats aux glycérides du biodiesel.

¹ Unité exprimée en gramme par kilowattheure (grams per brake horsepower-hour (g.bhp.h⁻¹)) correspondant à une unité de consommation par unité de puissance



Enfin, des sources d'émission moins fréquentes concernent la fumée provenant des feux de forêts ou d'habitation.

En dehors de l'Union européenne, l'acroléine est aussi utilisée dans de larges usages biocides (contrôle de la prolifération des microorganismes dans le fuel, ...) (CE, 2001).



3 Synthèse des données toxicologiques

La synthèse des données toxicologiques a été rédigée sur la base des rapports de synthèse réalisés par des organismes reconnus au niveau international (ATSDR, 2007 ; Ontario Ministry of the Environment, 2009 ; NRC, 2010 ; INRS, 1999 ; Anses 2014) complétés par une recherche bibliographique réalisée jusqu'en septembre 2019. Le détail de cette recherche bibliographique complémentaire est présenté en annexe.

3.1 Toxicocinétique

3.1.1 Absorption respiratoire

La distribution locale de l'acroléine au sein de la cavité nasale jusqu'au nasopharynx doit dépendre comme pour les autres gaz très réactifs (catégorie 1), de la surface de contact, de la répartition du flux d'air inspiré dans les différentes zones rencontrées du nez vers le poumon, de la résistance à l'écoulement dans ces différents compartiments (Corley *et al.*, 2012). Une modélisation de type PK/PD, comme proposé par Kimbell et Subramaniam pour le formaldéhyde, permettrait, transposée à l'acroléine, de prédire sa répartition au sein des différents tissus et ainsi, au moins en partie, la localisation des lésions (Kimbell et Subramaniam, 2001). D'après l'étude de Dorman *et al.* (2008), plus la durée d'exposition est longue, plus les lésions s'étendent des zones rostrales vers les zones caudales avec une répartition diffuse et un développement plus lent des lésions, [ce qui suggèrerait un déplacement « non laminaire » de l'acroléine chez le rat]. On déduit également des résultats de cette étude que la gravité des lésions dépend de la concentration d'exposition en acroléine, de la sensibilité différentielle des tissus rencontrés (l'épithélium olfactif étant plus sensible que l'épithélium respiratoire) et que le facteur temps (durée d'exposition) ne joue que sur le niveau d'extension des lésions et le temps nécessaire au recouvrement de l'état initial des tissus (réversibilité des lésions).

L'acroléine est faiblement absorbée par inhalation. Des études menées chez le chien indiquent qu'elle est retenue dans le tractus respiratoire supérieur (75-80 %). Environ 20 % de la concentration inhalée atteignent l'arbre respiratoire inférieur. Par inhalation, l'acroléine réagit directement au point de contact avec l'organisme, notamment avec les groupements thiols du glutathion et les groupements amines primaires et secondaires des protéines et des acides nucléiques. Cette forte réactivité entraîne une absorption limitée (ATSDR, 2007 ; Ontario Ministry of the Environment, 2009 ; NRC, 2010). Des études expérimentales montrent une diminution de la fraction déposée d'acroléine chez le rat avec l'augmentation des concentrations inhalées. Cela a été revu et modélisé dans la publication Xi *et al.*, (2018). Par ailleurs, l'étude de Stijns *et al.* (2014) portant sur des cellules humaines d'épithélium bronchique montre qu'une exposition répétée à des concentrations micromolaires d'acroléine permet d'augmenter le pool de glutathion intracellulaire par un mécanisme hormétique et pourrait ainsi réduire la cytotoxicité induite par l'acroléine.



3.1.2 Distribution

Du fait de sa grande réactivité au site de contact au niveau respiratoire, une distribution de l'acroléine au niveau systémique est peu attendue, néanmoins quelques études récentes sur l'animal exposé à l'acroléine par inhalation ont montré que cette substance pouvait être retrouvée sous forme d'adduits au niveau de plusieurs organes (plasma, système nerveux, cœur, foie, reins, et les muscles) et elle serait impliquée dans de nombreuses pathologies (Moghe *et al.*, 2015 ; Tully *et al.*, 2014).

3.1.3 Métabolisme

Les informations sur le métabolisme de l'acroléine sont limitées. L'acroléine est rapidement métabolisée (Figure 1). Les métabolites résultant de la conjugaison avec le glutathion ont un potentiel毒ique fortement réduit par rapport à l'acroléine. Au niveau tissulaire, la principale voie d'élimination est la conjugaison avec le glutathion (GSH). Cette conjugaison serait suivie par un clivage enzymatique des résidus d'acide γ -glutamique et de glycine puis d'une N acétylation. L'aldéhyde obtenu subit alors soit une réduction pour former l'acide S-(3-hydroxypropyl)mercapturique (HPMA), le principal métabolite retrouvé dans les urines, soit une oxydation pour former l'acide S-(2-carboxyéthyl)mercapturique (CEMA) (Stevens et Maier, 2008). D'autres voies métaboliques minoritaires existent. *In vitro* sur des fractions de microsomes hépatiques, l'acroléine peut être oxydée en acide acrylique. Elle peut aussi, en présence des fractions de microsomes pulmonaires ou hépatiques, être époxydée en glycidaldéhyde instable qui peut soit réagir avec de l'eau pour former du glycéraldéhyde, soit former un conjugué avec le GSH (Stevens et Maier, 2008).

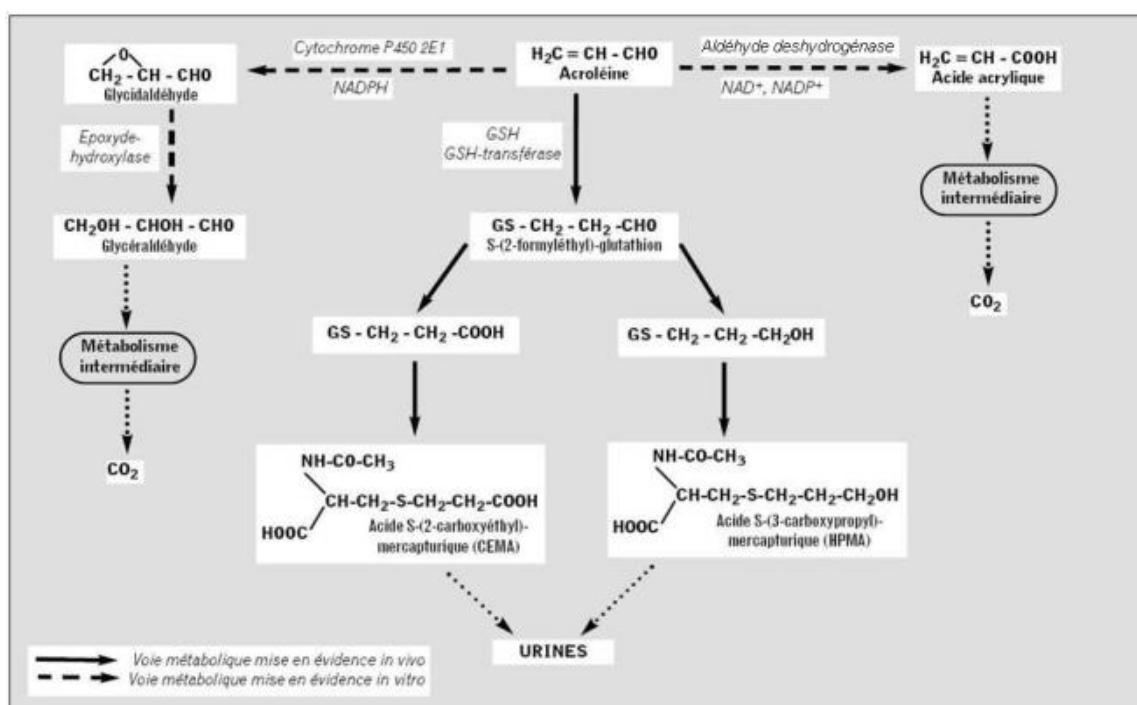


Figure 1 : Métabolisme de l'acroléine (INRS, 1999 ; CE, 2001)

3.1.4 Excrétion

Les métabolites sont retrouvés principalement dans les urines. L'acroléine peut également être éliminée sous forme de CO_2 ou par les fèces mais les métabolites fécaux ne sont pas connus. Il s'agirait de polymères d'acroléine ou d'adduits polysaccharidiques ou protéiniques dus à la réaction de l'acroléine avec les aliments dans le tractus gastro-intestinal (INRS, 1999 ; NRC, 2010).

3.2 Toxicité aiguë

3.2.1 Effets aigus et subaigus

3.2.1.1 Données chez l'Homme

Les informations concernant les **effets létaux** dus à l'inhalation d'acroléine sont limitées. Des données anciennes (Prentiss, 1937 cité dans Ontario Ministry of the Environment, 2009) ont rapporté un décès suite à une exposition d'une durée de 10 min à 150 ppm d'acroléine (350 mg.m^{-3}). Plusieurs cas cliniques liés à une exposition accidentelle ont été décrits. Le premier est celui d'un enfant de 27 mois hospitalisé pour insuffisance respiratoire aiguë suite à une exposition d'environ une heure à de probables concentrations d'acroléine (et d'autres substances) provenant de fumées d'huiles végétales brûlant sur une plaque électrique chaude. L'enfant était cyanosé avec une respiration pénible et crpitante et présentait une acidose respiratoire sévère. Dix-huit mois après l'exposition, un épaississement des bronches, une distension, un emphysème et une bronchectasie étaient encore observés (Mahut et al., 1993 cité dans OEHHA, 2008).

Un second cas est celui d'un enfant de 4 ans et demi également hospitalisé pour une défaillance respiratoire aiguë avec obstruction de la trachée et de multiples infarctus pulmonaires suite à l'inhalation pendant 2 heures de vapeurs d'acroléine issues d'une poêle surchauffée (concentration inconnue) (Gosselin et al., 1979 cité dans NRC, 2010). L'autopsie chez l'enfant le plus âgé a indiqué une desquamation cellulaire massive au niveau des bronches, des débris cellulaires dans la lumière bronchique et de multiples infarctus pulmonaires (Gosselin et al., 1979 cité dans OEHHA, 2008 et NRC, 2010).

L'irritation oculaire est l'effet le plus souvent décrit chez l'Homme après une exposition aiguë à l'acroléine. Les données disponibles sont toutefois en large majorité issues de travaux relativement anciens (Sim et Pattle, 1957 cité dans US EPA, 2003 ; Weber-Tschopp et al., 1977 ; Darley et al., 1960 ; Stephens et al., 1961 cité dans Ontario Ministry of the Environment, 2009).

Des volontaires sains (36 étudiants volontaires, 26 hommes et 10 femmes) ont été exposés « en aveugle » par séquences de 5 minutes à 0,06 ; 1,3-1,6 et 2,0-2,3 ppm d'acroléine (0,14 ; 3,0-3,7 et 4,7-5,4 mg.m^{-3}) (Darley et al., 1960). Afin que seuls les yeux soient exposés, les volontaires portaient un appareil de protection respiratoire (charbon actif). Toutes les 30 secondes, les volontaires ont évalué l'intensité de leur irritation oculaire (nulle = 0, moyenne = 1, sévère = 2) afin de déterminer un score d'irritation et d'évaluer la relation dose-réponse. La LOAEC (Lowest Observed Adverse Effect Concentration) pour l'irritation oculaire a été estimée à 0,06 ppm (140 \mu g.m^{-3}) pour une



exposition de 5 minutes. Une irritation oculaire modérée à sévère a été rapportée chez les volontaires exposés 5 min à 1,3 ppm (3 mg.m⁻³) (Tableau 5: Irritation oculaire (Darley et al., 1960)).

Tableau 5: Irritation oculaire (Darley et al., 1960)

	Concentration (ppm)	Irritation oculaire (score moyen)
Air filtré	0	0,361
	0	0,265
	0	0,088
Acroléine	0,06	0,0471
	1,3-1,6	1,182
	2,0-2,3	1,476

Weber-Tschopp et al. (1977) ont effectué 3 tests chez des volontaires sains (étudiants). Dans le premier test, des volontaires (31 hommes, 22 femmes) ont été exposés de manière continue à des niveaux croissants de vapeurs d'acroléine (0 à 0,6 ppm) pendant 35 minutes, puis pendant 5 minutes à une concentration constante de 0,6 ppm (1,4 mg.m⁻³). Dans le second test, 42 étudiants (17 hommes, 25 femmes) ont été exposés de manière discontinue (5 fois pendant 1,5 min avec 8 min entre chaque exposition) à plusieurs concentrations d'acroléine : 0 – 0,15 – 0,3 – 0,45 et 0,60 ppm (0 – 0,35 – 0,70 – 1,0 – 1,4 mg.m⁻³). Enfin, dans le dernier test, 46 étudiants (21 hommes, 25 femmes) ont été exposés à une concentration constante de 0,3 ppm (0,70 mg.m⁻³) pendant 60 minutes. L'irritation nasale, oculaire et pharyngée a été évaluée de façon subjective. La fréquence de clignement des yeux et la fréquence respiratoire ont également été mesurées.

Suite à l'exposition continue à des concentrations croissantes en acroléine, une irritation oculaire importante a été rapportée au bout de 5 minutes à 0,09 ppm (0,21 mg.m⁻³) ($p<0,01$) et une augmentation de la fréquence de clignement des yeux à 0,26 ppm (0,61 mg.m⁻³) a été observée au bout de 15 minutes (expérience A). Une exposition discontinue a entraîné une sensation d'irritation oculaire à partir de 0,3 ppm (0,70 mg.m⁻³) (Tableau 6).

Une concentration constante de 0,3 ppm (0,70 mg.m⁻³) a entraîné une sensation d'irritation oculaire dont l'intensité augmentait rapidement les 20 premières minutes et atteignait un plateau au bout de 40 minutes (expérience C). Après 10 minutes, un doublement des clignements des yeux a été observé chez 66 % des sujets.



Tableau 6 : Résumé des effets de l'étude Weber-Tschopp et al., 1977

Expérience	N	Exposition (chambre d'inhalation)	Résultats évalués par questionnaires remplis toutes les 5 minutes
A	54	Concentrations croissantes de 0 à 0,6 ppm pendant 35 minutes puis 0,6 ppm pendant 5 minutes	<p><u>à partir de 0,09 ppm</u> : inconfort, irritation oculaire subjective</p> <p><u>à partir 0,15 ppm</u> : irritation nasale subjective</p> <p><u>0,26 ppm - 0,3 ppm</u> : doublement des clignements des yeux</p> <p><u>0,6 ppm</u> : ↘ fréquence respiratoire</p>
B	42	4 expositions de 1,5 minutes avec des concentrations croissantes de 0,15 ; 0,3 ; 0,45 et 0,6 ppm avec 8 minutes de latence entre 2 expositions	<p>à partir de 0,15 ppm : inconfort</p> <p><u>à partir de 0,3 ppm</u> : irritation oculaire subjective</p> <p><u>à partir de 0,45 ppm</u> : irritation nasale et de la gorge subjective</p>
C	46	Concentration constante de 0,3 ppm pendant 60 minutes	<p>Inconfort ↗ en 20-30 minutes puis reste constant</p> <p>Irritation oculaire et nasale subjective commence après 10-20 min puis constante après 40 minutes</p> <p>Irritation de la gorge subjective ↗ légèrement puis constante après 40 minutes</p> <p>De 17 à 38 clignements/minute puis constant</p> <p>Fréquence respiratoire ↘ doucement puis significativement après 40 minutes, pas de modification majeure après une longue exposition</p>

Une augmentation de la fréquence de clignement des yeux a également été mise en évidence dans une autre étude, suite à une exposition de 30 minutes à 0,34 mg.m⁻³ d'acroléine (0,15 ppm) (Van Eick, 1977 cité dans Ontario Ministry of the Environment, 2009).

Sim et Pattle (1957) ont exposé 12 hommes volontaires à 0,805 ppm (1,9 mg.m⁻³) pendant 10 minutes et 12 autres à 1,22 ppm (2,8 mg.m⁻³) pendant 5 minutes. Dans les 2 cas, l'exposition a été à peine supportable et a déclenché une irritation oculaire et des larmoiements en 20 secondes pour l'exposition à 0,805 ppm et en 5 secondes pour celle de 1,22 ppm (Sim et Pattle, 1957 cité dans INERIS, 2008a ; Ontario Ministry of the Environment, 2009).

D'autres effets oculaires ont également été rapportés :

- une augmentation de la sensibilité à la lumière suite à une exposition pendant 10 minutes à 0,6 mg.m⁻³ (0,26 ppm) (Plotnikova, 1957 cité dans Ontario Ministry of the Environment, 2009) ;



- une faible irritation conjonctivale (évaluation non spécifiée) suite à une exposition pendant 3 minutes à 1 mg.m^{-3} (0,43 ppm) (Plotnikova, 1957 cité dans Ontario Ministry of the Environment, 2009) ;
- une augmentation du volume des larmes et une modification du pH et de l'activité des lysozymes dans les larmes (Harada, 1977 cité dans Ontario Ministry of the Environment, 2009).

Des **effets sur l'arbre respiratoire** ont également été observés chez l'Homme. Champeix *et al.* (1966) ont rapporté le cas d'un employé de 36 ans d'une usine chimique intoxiqué accidentellement à des vapeurs d'acroléine (concentration inconnue). Celui-ci présentait, 20 heures après l'exposition, un syndrome pulmonaire sur-aigu avec une dyspnée marquée, une sensation d'oppression thoracique, une cyanose et une toux accompagnée d'expectorations spumeuses. Dix-huit mois après l'accident, il présentait encore une pneumopathie chronique et une dyspnée persistante (Champeix *et al.*, 1966 cité dans INERIS, 2008a ; ATSDR, 2007 ; NRC, 2010). Bauer *et al.* décrivent des effets respiratoires similaires chez un homme de 21 ans exposé à des vapeurs issues d'une casserole surchauffée pendant 6 h (Bauer *et al.*, 1977 cité dans NRC, 2010).

Dans l'étude de Weber-Tschopp *et al.*, décrite ci-dessus, une exposition continue à des concentrations croissantes d'acroléine a entraîné, au bout de 10 minutes une irritation nasale subjective 0,15 ppm, soit $0,35 \text{ mg.m}^{-3}$) et au bout de 35 minutes une diminution significative de la fréquence respiratoire (0,6 ppm, soit $1,4 \text{ mg.m}^{-3}$). Lorsque l'exposition était discontinue, une irritation de la gorge était rapportée à partir de 0,45 ppm ($1,0 \text{ mg.m}^{-3}$) et une irritation nasale à partir de 0,6 ppm. Une exposition constante à $0,7 \text{ mg.m}^{-3}$ (0,3 ppm) a entraîné une sensation d'irritation nasale qui a augmenté rapidement pendant les 20 premières minutes et atteint un plateau au bout de 40 minutes. Après 10 minutes, une diminution de la fréquence respiratoire de 10 % a été observée chez 47 % des volontaires (Weber-Tschopp *et al.*, 1977).

Un larmoiement a été observé après 20 secondes chez des hommes volontaires exposés à $1,9 \text{ mg.m}^{-3}$ (0,82 ppm) et après 5 secondes chez ceux exposés à $2,8 \text{ mg.m}^{-3}$ (1,2 ppm) (Sim et Pattle, 1957 cité dans NRC, 2010).

Plotnikova a rapporté une sensation de brûlure au niveau du nez chez des volontaires exposés 3 minutes à 1 mg.m^{-3} , des modifications du rythme et de l'amplitude des mouvements respiratoires à $1,5 \text{ mg.m}^{-3}$ (3 minutes) et une irritation nasale aiguë (mesure non spécifiée) et des douleurs au niveau du nasopharynx à 4 mg.m^{-3} (2-3 minutes) (Plotnikova, 1957 cité dans Ontario Ministry of the Environment, 2009) (Tableau 7).

Tableau 7 : Relation dose-effet mise en évidence dans l'étude de Plotnikova (1957)

Concentration en acroléine	Durée d'exposition	Effets
1 mg.m^{-3}	3 minutes	sensation de brûlure au niveau du nez

1,5 mg.m ⁻³	3 minutes	modifications du rythme et de l'amplitude des mouvements respiratoires
4 mg.m ⁻³	2-3 minutes	irritation nasale aiguë (mesure non spécifiée) et des douleurs au niveau du nasopharynx

Dans l'étude de Dwivedi *et al.* (2015), les auteurs ont exposé en continu des volontaires sains (9 hommes, âge moyen de 23 ans (20-26 ans) et 9 femmes, âge moyen de 25 ans (21-38 ans)) à des concentrations d'acroléine de 0 ppm, 0,05 ppm et 0,1 ppm en chambre d'inhalation pendant deux heures, avec ou sans agent masquant l'odeur (acétate d'éthyle). Plusieurs symptômes ont été évalués de façon subjective : irritation nasale, oculaire et pharyngée, effets sur le système nerveux central (maux de tête, fatigue, nausée, vertige, odorat, sensation d'intoxication). La fréquence de clignement des yeux, des paramètres de la fonction respiratoire, des paramètres évaluant l'irritation de la cavité nasale (œdème et des marqueurs de l'inflammation (dans le sang et dans les expectorations pulmonaires) ont également été mesurés. Suite à l'exposition en continu en acroléine, une augmentation de la sensation d'irritation oculaire (mesure subjective) statistiquement significative ($p<0,001$) a été observée à 0,05 ppm et 0,1 ppm par rapport au contrôle après 118 min d'exposition. Aucune augmentation de la sensation d'irritation de la gorge, ni aucun autre symptôme indiquant un effet toxique sur le SNC, n'a été décrit par les volontaires. A la concentration de 0,1 ppm, une augmentation statistiquement significative ($p<0,049$) de la fréquence de clignement des yeux a été observée dans les dernières 20 minutes de l'exposition (intervalle de mesure 100-120 min) comparée aux 20 premières minutes de l'exposition (intervalle de mesure 0-20 min). Aucun effet de l'exposition à l'acroléine aux concentrations testées n'a induit de modification des paramètres de la fonction respiratoire ou de la cavité nasale.

Les marqueurs de l'inflammation et de coagulation du sang n'ont pas été affectés par l'exposition à l'acroléine aux concentrations testées.

3.2.1.2 Données chez l'animal

Les données expérimentales indiquent que la toxicité respiratoire aiguë est la principale cause de mortalité suite à une exposition à l'acroléine (obstructions bronchiques, œdème pulmonaire, hémorragie) et montrent une relation inverse entre la concentration et le délai de survenue du décès suite à une exposition aiguë à l'acroléine (ATSDR, 2007). Les CL₅₀ sont de 18 à 21 mg.m⁻³ chez le rat exposé 4 heures, de 151 mg.m⁻³ chez la souris exposée 6 heures, de 58 mg.m⁻³ chez le cobaye exposé 4 heures et de 344 mg.m⁻³ chez le chien exposé 30 minutes (INRS, 1999 ; CE, 2001 ; Ontario Ministry of the Environment, 2009).

De fortes concentrations ont induit, chez le rat, des perturbations de la coordination motrice, des convulsions (> 1214 mg.m⁻³), une baisse de la fréquence cardiaque, une diminution de la pression sanguine (2500-5000 mg.m⁻³), une cyanose des extrémités (> 22900 mg.m⁻³) et une asphyxie (INRS, 1999).



A des concentrations plus faibles, l'acroléine a induit des effets locaux oculaires ou/et respiratoires. Les effets oculaires étaient qualitativement similaires à ceux observés chez l'Homme. Lyon *et al.*, (1970) ont montré que l'acroléine (4,12 - 8,47 mg.m⁻³) entraînait des irritations oculaires chez le chien et le singe. Le rat et le cobaye semblent moins sensibles (absence d'effet notable à 8,47 mg.m⁻³). D'autres études mettent également en évidence un larmoiement chez des animaux exposés à l'acroléine (Murphy *et al.*, 1964 ; Skog, 1950 cités dans Ontario Ministry of the Environment, 2009).

De nombreuses études expérimentales décrivent l'acroléine comme un toxique respiratoire important. Une irritation nasale, une inflammation nasale et pulmonaire, des difficultés respiratoires ainsi que des lésions de l'arbre respiratoire et des poumons ont été observées. Des modifications histologiques au niveau de la cavité nasale, de l'épithélium respiratoire, des poumons, des bronches ou de la trachée ont été mises en évidence chez le rat (Kutzman *et al.*, 1984 et 1985 ; Cassee *et al.*, 1996a ; Skog, 1950 ; Murphy *et al.*, 1964 ; Catilina *et al.*, 1966 ; Potts *et al.*, 1978 ; Leach *et al.*, 1987 ; Ballantyne *et al.*, 1989 cités dans ATSDR, 2007, US EPA 2003 et Ontario Ministry of the Environment, 2009 ; Sun *et al.*, 2014 ; Snow *et al.*, 2017), la souris (Buckley *et al.*, 1984), le hamster (Kilburn & McKenzie, 1978 cité dans US EPA, 2003), le cobaye (Dahlgren *et al.*, 1972 ; Jousserandot *et al.*, 1981 ; Leikauf *et al.*, 1992, Turner *et al.*, 1993 cités dans US EPA 2003 et Ontario Ministry of the Environment, 2009), le chien (Hales *et al.*, 1988 cité dans Ontario Ministry of the Environment, 2009) et le lapin (Beeley *et al.*, 1986 cité dans US EPA, 2003). Les modifications observées sont principalement :

- une dégénérescence de l'épithélium respiratoire et olfactif (perte de cils, exfoliation, désorganisation, desquamation, nécrose, ulcération, sécrétion muqueuse, vacuolisation épaississement, hyperplasie des cellules basales, métaplasie squameuse) ;
- des réactions inflammatoires aiguës (infiltration de leucocytes dans la muqueuse, hyperémie, hémorragies et œdème intercellulaire).

Une exposition de 0,7 à 39 mg.m⁻³ d'acroléine (0,30 - 17 ppm) chez la souris, le rat et le cobaye a entraîné des modifications fonctionnelles telles qu'une vasodilatation, une augmentation rapide et réversible puis une décroissance de la fréquence respiratoire, d'une augmentation du volume courant et d'une diminution du réflexe inspiratoire par activation des terminaisons nerveuses sensorielles dans la muqueuse nasale (Murphy *et al.*, 1963 ; Davis *et al.*, 1967 ; Kane et Alarie, 1977 ; Nielsen *et al.*, 1984 ; Leikauf *et al.*, 1989 et 1992 cités dans ATSDR, 2007 et Santé Canada et Environnement Canada, 2000 ; Alarie, 1973 ; Buckley *et al.*, 1984 ; Steinhagen et Barrow, 1984 ; Morris *et al.*, 1999 ; Morris *et al.*, 2003 ; Bein et Leikauf, 2011).

L'irritation sensorielle peut être quantifiée en mesurant la diminution de la fréquence respiratoire suite à l'inhalation de différentes concentrations d'un irritant. La mesure du RD₅₀, concentration qui entraîne une diminution de 50 % de la fréquence respiratoire, est communément utilisée pour prédire l'irritation sensorielle chez l'Homme. Un RD₅₀ a été déterminé entre 1,03 et 2,9 ppm (2,4 – 6,8 mg.m⁻³) chez la souris et entre 4,6 à 9,2 ppm (11 - 21 mg.m⁻³) chez le rat (US EPA, 2003 ; Cassee *et al.*, 1996a et c) (Tableau 8: RD₅₀ chez le rat et la souris (US EPA, 2003)). La fréquence respiratoire, diminuée suite à l'exposition à l'acroléine, revient à la normale rapidement, habituellement dans les 10 minutes. Ainsi, Cassee *et al.*, ont rapporté que 24 heures après une exposition de rats Wistar à

1,7 – 11,1 et 31,9 ppm (3,9 – 25,4 et 73 mg.m⁻³), les paramètres respiratoires étaient comparables à ceux d'avant exposition indiquant que l'effet n'est pas persistant (Cassee *et al.*, 1996b).

Tableau 8: RD50 chez le rat et la souris (US EPA, 2003)

Espèces	RD ₅₀	Référence
Rats F-344 (mâle)	6 ppm (14 mg.m ⁻³)	Babiuk <i>et al.</i> , 1985
Rats Wistar (mâle)	4,6 ppm (11 mg.m ⁻³)	Bergers <i>et al.</i> , 1996
Rats Wistar (mâle)	9,2 ppm (21 mg.m ⁻³)	Cassee <i>et al.</i> , 1996a et c
Souris Swiss-Webster (mâle)	1,7 ppm (4,0 mg.m ⁻³)	Kane et Alarie, 1977
Souris Ssc :CF-1 (mâle)	2,9 ppm (6,8 mg.m ⁻³)	Nielsen <i>et al.</i> , 1984
Souris B6C3F1 (mâle)	1,41 ppm (3,3 mg.m ⁻³)	Steinhagen et Barrow, 1984
Souris Swiss-Webster (mâle)	1,03 ppm (2,4 mg.m ⁻³)	Steinhagen et Barrow, 1984

L'augmentation de la sécrétion de mucus est une réponse normale à l'exposition à des irritants respiratoires. Cependant, l'hypersécrétion bronchique est impliquée dans le développement de pathologies respiratoires obstructives chroniques. Borchers *et al.*, (1998) ont montré que l'exposition de rats Sprague Dawley mâles à 3 ppm (7 mg.m⁻³) d'acroléine pendant 2 semaines (6 heures/jour, 5 jours/semaine) était associée à l'hypersécrétion de mucus observée sur des préparations de trachée isolée des rats traités où a été mise en évidence une augmentation de l'expression des gènes impliqués dans la production de mucines (Borcher *et al.*, 1998 cité dans OEHHA, 2008 et US EPA, 2003). La même équipe a exposé des souris mâles FVB/N à 3 ppm (7,0 mg.m⁻³) d'acroléine pendant 3 semaines (6 heures/jour, 5 jours/semaine) et a mis en évidence une augmentation significative et persistante des macrophages dans le liquide de lavage broncho-alvéolaire ; cette accumulation de macrophages induite par l'acroléine était associée à une hypersécrétion de mucus (Borchers *et al.*, 1999b cité dans OEHHA, 2008 et US EPA, 2003).

L'hyperréactivité bronchique est une caractéristique des maladies réactives des voies aériennes telles que l'asthme et pourrait être induite par des irritants respiratoires tels que l'acroléine. Ainsi, une hyperréactivité bronchique a été observée chez des cobayes (*Cavia porcellus*) exposés à 1,3 ppm (3,0 mg.m⁻³) d'acroléine pendant 2 heures (maximale en 2 heures et persistante après 24 heures d'exposition). Cette exposition était accompagnée d'une augmentation des médiateurs lipidiques bronchoconstricteurs (thromboxane B2, prostaglandine F2α, leucotriènes) immédiatement après l'exposition et a retardé l'afflux de neutrophiles (Leikauf *et al.*, 1989a et b ; Leikauf, 1991 cités dans US EPA, 2003 et OEHHA, 2008).



3.2.2 Irritation oculaire

Les effets oculaires observés dans les études animales sont qualitativement similaires à ceux observés chez l'Homme. L'exposition chronique à des vapeurs d'acroléine (1,8-3,7 ppm) entraîne des irritations oculaires chez le chien et le singe se manifestant par des larmoiements et la fermeture des yeux. Les rats et les cobayes semblent moins sensibles (Lyon *et al.*, 1970 cité dans ATSDR, 2007 ; US EPA, 2003). Des études chez le lapin rapportent des effets comparables de vapeurs d'acroléine (Dachir *et al.*, 2015).

3.2.3 Autres effets

Daimon *et al.*, ont montré que les niveaux urinaires d'« adduits acroléine » étaient significativement augmentés chez les personnes présentant un diabète de type 2 par rapport aux non diabétiques ($2,316 \pm 0,221$ vs $2,051 \pm 0,201$ log(nmol/mg de créatinine), $p < 0,001$) et étaient significativement corrélés aux niveaux de glycémie (Daimon *et al.*, 2003). Dans ce sens, il a été montré que l'hydralazine (un agent neutralisant l'acroléine) chez le rat peut prévenir la neuropathie diabétique douloureuse et l'inflammation induite par la streptozotocine (Yao *et al.*, 2017).

Les effets irritants pourraient être accentués chez les personnes sensibilisées. Roux *et al.*, (1999) ont étudié l'interaction entre la sensibilisation passive et l'exposition *in vitro* à l'acroléine de voies respiratoires humaines. Les auteurs rapportent qu'une sensibilisation passive *in vitro* et l'exposition à l'acroléine agissent de manière synergique sur la réactivité du muscle bronchique, en réponse à des agonistes spécifiques et non spécifiques. Sur des tissus pulmonaires sensibilisés par une incubation dans du sérum de patients asthmatiques, une pré-exposition à 0,3 μ M d'acroléine pendant 10 minutes a augmenté la réponse contractile maximale à un antigène de *Dermatophagoides pteronyssinus*. La sensibilisation passive et l'exposition à l'acroléine interagissent de manière synergique sur la réactivité du muscle lisse bronchique en réponse à un antigène spécifique et à des agonistes non spécifiques. Les auteurs concluent que l'acroléine exacerbe potentiellement l'asthme.

Morris *et al.*, ont exposé 10 minutes des souris C57B1/6J à de l'ovalbumine puis à 0,3 – 1,6 ou 3,9 ppm d'acroléine (0,70 ; 3,1 ou 9,1 mg.m⁻³) ce qui a provoqué une exacerbation de la réponse des symptômes induit par l'acroléine seul. Chez les souris sensibilisées par de l'ovalbumine, une plus faible concentration d'acroléine est suffisante pour provoquer une modification de la fréquence respiratoire par rapport à des souris non allergiques (Morris, *et al.*, 2003).

Plusieurs indicateurs de stress oxydant ont été observés chez des rats exposés pendant 4 heures à 1 ppm (2,33 mg.m⁻³) d'acroléine dont une diminution des niveaux pulmonaires en acide ascorbique, alpha-tocophérol, glutathion, thiols, enzyme convertissant l'angiotensine, lactase, lactate deshydrogénase, catalase, glutathion peroxydase et une augmentation de diènes conjugués, superoxyde dismutase et TBARS (Thiobarbituric acid reactive substances) (Arumugan *et al.*, 1999 cité dans ATSDR, 2007). Lam *et al.*, ont observé une diminution dose-dépendante de la concentration en glutathion dans la muqueuse nasale de rats exposés 3 heures à 0,1 à 2,5 ppm (0,23 à 5,8 mg.m⁻³).



Plusieurs études chez la souris suggèrent que l'acroléine pourrait inhiber les défenses immunitaires pulmonaires. Astry et Jakab (1983) ont observé une diminution dose-dépendante des défenses immunitaires contre *Staphylococcus aureus* chez des souris Swiss femelles exposées pendant 8 h à 3 et 6 ppm (7,0 et 14 mg.m⁻³). Aranyi *et al.*, (1986) ont mis en évidence une réduction de l'activité bactéricide (vis-à-vis de *Klebsiella pneumoniae*) chez des souris CD1 exposées 5 jours consécutifs (3 heures/jour) à 0,1 ppm (0,23 mg.m⁻³) (OEHHAA, 2008 ; US EPA, 2003).

Des rats mâles Wistar, exposés de 4 à 2 181 ppm d'acroléine (9,3 - 5 082 mg.m⁻³) pendant 1 minute, présentaient une augmentation significative de la pression artérielle et du rythme cardiaque à partir de 50 mg.m⁻³ (US EPA, 2003).

Thompson *et al.*, (2017), ont exposé, par inhalation corps entier, des souris mâles C57B1/6 (n=6 / concentration) à une concentration de 0,3 ppm ou 3 ppm d'acroléine pendant 3 heures. Suite à cette exposition aiguë, l'acroléine a induit :

- une diminution de la fréquence respiratoire à la concentration de 3 ppm (30%±16% par rapport au contrôle, p<0,05). Cet effet n'était pas observé à la concentration de 0,3 ppm ;
- une augmentation du volume courant à la concentration de 3 ppm (23%±6% par rapport au contrôle, p<0,05). Cet effet n'était pas observé à la concentration de 0,3 ppm ;
- une diminution du volume total inhalé à la concentration de 3 ppm (46% et 40 % (p<0.05) par rapport à la concentration de 0,3 ppm et le contrôle, respectivement) ;
- une augmentation de la glutathion peroxydase (marqueur de l'inflammation) mesurée dans le fluide bronchoalvéolaire à la concentration de 3 ppm (158±33 IU/µL vs 121±7 IU/µL, par rapport à la concentration de 0,3 ppm (p<0,05), mais pas par rapport au contrôle) ;
- une augmentation des lymphocytes dans le fluide bronchoalvéolaire à la concentration de 3 ppm est mesurée (43,8±55 cellules / mLx10⁴) par rapport à la concentration de 0,3 ppm et au contrôle, 5.83±1,6 cellules / mLx10⁴ et 17±9,3 cellules / mLx10⁴, respectivement ;
- une diminution de la performance globale du muscle cardiaque (augmentation de l'index de Tei²) à la concentration de 0,3 ppm mesurée une heure et 24 heures de post-exposition (p<0,007 et p<0,021, respectivement) par rapport à la performance globale du muscle cardiaque mesurée 24 h avant l'exposition (contrôle) ; cet effet n'était pas observé à la concentration de 3 ppm ;
- une augmentation de la dyssynchronie du muscle cardiaque à la concentration de 3 ppm mesurée une heure et 24 heures de post-exposition (p<0,05) par rapport à la dyssynchronie du muscle cardiaque mesurée 24 h avant l'exposition (contrôle) ; cet effet n'était pas observé à la concentration de 0,3 ppm.

² Indice échocardiographique de la performance du muscle cardiaque.



Des résultats comparables sur la fonction cardiaque ont été observés à 3 ppm pendant 3 heures sur des rats hypertendus (Perez *et al.*, 2015) ou des souris C57bl6 (Kurhanewicz *et al.*, 2017). Dans cette dernière étude, des souris KO pour le récepteur TRPA1 ne montraient aucun effet significatif de l'acroléine.

De nombreuses études révèlent également que l'acroléine cible et active les récepteurs TRPA1, présents en grand nombre dans le système nerveux sensitif. Ces récepteurs seraient impliqués dans les effets toxiques respiratoires et cardiovasculaires de l'acroléine. Ces récepteurs induisent un relargage de neuropeptides pro-inflammatoires initiant une inflammation neurogénique et seraient impliqués tant dans les effets toxiques de l'acroléine sur les voies respiratoires, les systèmes cardio-pulmonaire et cardio-vasculaire que dans les arythmies cardiaques (voir la revue Achanta *et al.*, (2017). Une modulation du système nerveux autonome par l'acroléine est également suggérée (Kurhanewicz *et al.*, 2017).

Sithu *et al.* ont exposé des souris mâles C57B1/6 à 5 ppm d'acroléine pendant 6 h (aiguë) ou à 1 ppm pendant 6 heures/j sur 4 jours (Sithu *et al.*, 2010). Suite à cette exposition subaiguë, l'acroléine a entraîné une augmentation des adduits acroléine-protéine dans les plaquettes. Les plaquettes isolées à partir des souris exposées à l'acroléine en aigu ou en subaigu présentaient une augmentation de l'agrégation induites par 10 µM d'adénosine diphosphate. Certains indices d'activation des plaquettes, tels que la formation d'agrégats plaquettes-leucocytes dans le sang, les niveaux plasmatiques de facteur plaquettaire 4 et l'augmentation de la liaison plaquette-fibrinogène (exposition sub-aiguë uniquement) étaient augmentés suite aux expositions aiguë et subaiguë à l'acroléine. Enfin, le temps de saignement était diminué suite à une exposition sub-aiguë d'acroléine. Les auteurs suggèrent que l'acroléine est un facteur important contribuant au risque pro-thrombotique chez l'Homme.

Plusieurs auteurs ont décrit des effets de l'acroléine sur la fonction cardiovasculaire telle qu'une augmentation des arythmies et la perte du baroréflexe chez l'animal et un effet vasoconstricteur dans un mécanisme impliquant le stress oxydant et l'inflammation (Hazari *et al.*, 2014 ; Henning, *et al.*, 2017).

L'acroléine endogène serait également impliquée dans le développement de maladies neurologiques (Lin *et al.*, 2018) ; telles que la maladie d'Alzheimer, la maladie de Parkinson, la sclérose latérale amyotrophique ou encore la sclérose en plaque. Plusieurs études ont en effet mis en évidence une augmentation des niveaux d'acroléine dans plusieurs régions du cerveau de personnes atteintes de ces maladies et dans la moelle épinière de souris (Lovell *et al.*, 2001 ; Lopachin *et al.*, 2008 ; Leung *et al.*, 2011). Ainsi, l'acroléine endogène pourrait intensifier l'hypersensibilité sensorielle et la douleur neuropathique induites par des lésions de la moelle épinière (Butler *et al.*, 2017 ; Lin *et al.*, 2018).



3.3 Toxicité subchronique et chronique

3.3.1 Données chez l'Homme

– Chez l'Homme

Rey Decastro (2014)., ont étudié l'association entre la concentration d'acroléine dans l'air extérieur et la survenue de cas de crise d'asthme rapportée par un échantillon représentatif de la population adultes aux Etats-Unis (National Health Interview Survey 2000-2009, n=271,348 sujets). Les résultats montrent qu'une concentration d'acroléine dans le plus haut quintile ($0,05 \text{ } \mu\text{g.m}^{-3}$ – $0,46 \text{ } \mu\text{g.m}^{-3}$) était associée à une augmentation marginalement significative des crises d'asthme par rapport au quintile le plus faible ($0,00014 \text{ } \mu\text{g.m}^{-3}$ – $0,01 \text{ } \mu\text{g.m}^{-3}$). Le plus haut quintile d'exposition était également associé à une augmentation marginalement significative de la prévalence de crise d'asthme (au moins un épisode de crise d'asthme dans les 12 derniers mois) chez les non-fumeurs.

Annesi-Maesano *et al.*, ont mis en relation la qualité de l'air mesurée entre mars 1999 et octobre 2000 dans 401 classes de CM1 et CM2 avec le statut allergique et respiratoire de 6 590 écoliers (9-10 ans, 108 écoles – étude ISAAC) (Annesi-Maesano *et al.*, 2012). Des mesures en acroléine, formaldéhyde, dioxyde d'azote (NO_2), acétaldéhyde et particules fines ($\text{PM}_{2,5}$) ont été réalisées à l'aide de capteurs du lundi au vendredi. Selon leur niveau d'exposition, les enfants ont été répartis en 3 groupes (exposition faible, moyenne, forte) selon les tertiles des concentrations mesurées sur 5 jours. Pour l'acroléine, les tertiles étaient les suivants : niveau faible < limite de détection (LD), niveau moyen : $> \text{LD}$ à $\leq 1,55 \text{ } \mu\text{g.m}^{-3}$ et niveau élevé : $> 1,55 \text{ } \mu\text{g.m}^{-3}$. 71,7 % des enfants sont exposés au niveau faible, 14,2 % au niveau moyen et 14,1% au niveau élevé.

Une visite médicale a été réalisée comprenant des tests cutanés pour 10 allergènes courants et un test de course pour détecter un éventuel asthme à l'effort. Sur la base d'un questionnaire de santé standardisé rempli par les parents, les enfants étaient considérés comme présentant un asthme et/ou une rhino-conjonctivite³ sur la base d'un symptôme durant les 12 derniers mois. L'asthme était considéré comme atopique lorsque l'enfant présentait au moins un test cutané positif. Après ajustement sur les facteurs de confusion, la prévalence d'asthme à l'effort dans les 12 derniers mois était plus élevée chez les enfants des salles de classe avec les niveaux les plus élevés en acroléine ($> 1,55 \text{ } \mu\text{g.m}^{-3}$) (niveau élevé : OR = 1,22 ; IC_{95%} = 1,09-1,38). Les facteurs de confusion pris en compte étaient l'âge, le sexe, le tabagisme passif et les antécédents d'asthme ou d'autres allergies chez les parents. Des résultats similaires ont été observés après la prise en compte de l'origine géographique et du statut socio-économique.

³ Critères permettant d'identifier les enfants ayant développé une rhino-conjonctivite l'année précédente : « éternuement et nez qui coule accompagnés d'une démangeaison oculaire en dehors d'un rhume » et/ou un asthme l'année précédente, ayant répondu positivement à au moins une de ces questions, « râle ou siffllement dans la poitrine » ou « râle ou siffllement dans la poitrine la nuit » ou « ayant pris un traitement contre l'asthme ».



En stratifiant les populations sur l'atopie, les auteurs ont montré une association significative entre une forte exposition à l'acroléine et le risque d'asthme atopique⁴, association non retrouvée chez les non atopiques. Après stratification sur la saison à laquelle ont été effectuées les mesures, l'association entre exposition à l'acroléine et l'asthme dans l'année précédente était retrouvé uniquement avec les mesures réalisées pendant la saison « chaude » (OR = 1,37 ; IC_{95%} = 1,14 - 1,66).

Lors de la première campagne nationale de l'OQAI sur la qualité de l'air dans les logements (2003-2005), 30 polluants ont été mesurés dans l'air intérieur. Les liens entre la pollution intérieure et les pathologies allergiques et respiratoires ont été recherchés grâce à des auto-questionnaires standardisés (n = 1012, individus > 15 ans, 490 foyers) (Billionnet *et al.*, 2011). Aucune association entre l'asthme et l'exposition à l'acroléine, après ajustement, n'a été mise en évidence (OR = 0,83 ; IC_{95%} = 0,4 – 1,6). En revanche, une faible association entre la rhinite et l'exposition à l'acroléine a été rapportée après ajustement (OR = 1,08 ; IC_{95%} = 0,75 – 1,6). Les facteurs de confusion pris en compte étaient le sexe, l'âge, le tabagisme, l'humidité, la période de l'étude, la présence d'animaux domestiques, la présence de moisissures, le niveau d'éducation le plus élevé parmi les personnes logeant dans un même domicile et les sources de pollution extérieure dans un rayon de 500 m (autoroute, train, aéroport, installations industrielles, usine de traitement des eaux).

3.3.2 Données chez l'animal

Les différentes études chez l'animal indiquent que l'appareil respiratoire est l'organe cible (Tableau 9). La muqueuse nasale est la cible la plus sensible. Dans la plupart des espèces, on observe une diminution du poids corporel, une dépression de la fonction respiratoire, une hyperréactivité bronchique et des modifications histopathologiques au niveau du nez, des voies respiratoires supérieures et des poumons (irritation, inflammation, hémorragie, métaplasie, hyperplasie, cédème) (US EPA, 2003 ; ATSDR, 2007). La sévérité des effets respiratoires s'accroît avec la concentration en acroléine.

Feron *et al.*, ont exposé des rats Wistar (n = 6/sexe/groupe), des hamsters syriens (n = 10/sexe/groupe) et des lapins hollandais (n = 2/sexe/groupe) 13 semaines (6 heures/jour, 5 jour/semaine) dans des chambres d'inhalation à 0 – 0,9 - 3,3 -11,5 mg.m⁻³ (0 – 0,4 – 1,4 – 4,9 ppm) (Feron *et al.*, 1978). Des effets irritants et inflammatoires sur l'appareil respiratoire et des modifications histopathologiques ont été observés chez le rat, le hamster que chez le lapin (Tableau 9 : Principales études décrivant des effets sur l'appareil respiratoire.). Le rat apparaît comme l'espèce la plus sensible avec une apparition des effets dès la plus faible dose au niveau de la cavité nasale chez 1 rat sur 12 (modifications inflammatoires et métaplasiques). Chez toutes les espèces testées, l'organe cible est le même mais la sensibilité diffère entre les espèces.

⁴ Les auteurs ont classé un asthme comme atopique lorsqu'il était accompagné d'un prick-test positif à au moins un allergène.



Tableau 9 : Principales études décrivant des effets sur l'appareil respiratoire.

Références	Espèces	Exposition	Résultats
Lyon <i>et al.</i> , 1970	Rat Sprague-Dawley (n=15) Cobaye Princeton ou Harley (n=15) Singe écureuil mâle (n=9) Chien Beagle (n=4)	0,7 – 3,7 ppm (1,6 ou 8,6 mg.m ⁻³) (vapeur) 8h/j, 5j/sem, 6 semaines Exposition corps entier	<u>1,6 mg.m⁻³</u> : modifications histopathologiques inflammatoires (infiltration interstitielle de leucocytes), emphysème occasionnel modéré, atteinte pulmonaire chez toutes les espèces (+ prononcé chez chien et singe) <u>8,6 mg.m⁻³</u> : <ul style="list-style-type: none">– mortalité chez le singe (n=2)– signes cliniques de toxicité chez le chien et le singe (salivation augmentée, irritation oculaire)– modifications inflammatoires non spécifiques au niveau des poumons, du foie et des reins chez toutes les espèces– ↗ significative du poids corporel chez le rat– lésions histopathologiques au niveau de la trachée chez le chien et le singe (méタplasie squameuse, hyperplasie cellulaire basale) et niveau du poumon chez le singe (bronchite nécrosante, bronchiolite avec métaplasie squameuse)



			<p><i>Chez le singe et le chien</i></p> <p><u>0,5 mg.m⁻³</u>: lésions histopathologiques des poumons (emphysème modéré, congestion aiguë, vacuolisation focale dans les cellules épithéliales bronchiolaires ; n=2) et de la thyroïde (hyperplasie, n=2) (chien)</p> <p><u>2,3 mg.m⁻³</u>:</p> <ul style="list-style-type: none">– écoulement nasal et oculaire– modifications morphologiques de la trachée (singe) et des poumons (chien)– modifications inflammatoires non spécifiques des poumons, du foie et des reins <p><u>4,2 mg.m⁻³</u>:</p> <ul style="list-style-type: none">– irritation sévère (salivation, écoulement oculaire)– métaplasie squameuse, hyperplasie cellulaire basale (singe)– bronchopneumonie (chien, n=2) <p><i>Chez le rat et cobaye</i></p> <p><u>2,3 mg.m⁻³</u>:</p> <ul style="list-style-type: none">– ↗ gain de poids (rat)– inflammation pulmonaire (cobaye), hémorragie pulmonaire occasionnelle (rat, n=3)– nécrose hépatique focale <p><u>4,2 mg.m⁻³</u>:</p> <ul style="list-style-type: none">– ↗ gain de poids (rats)– modifications inflammatoires non spécifiques au niveau du cerveau, du cœur, des poumons, du foie et des reins
Feron et al., 1978	Rat Wistar (n=24) Lapin hollandais (n=8) Hamster syrien (n=40)	0 – 0,4 -1,4 - 4,9 ppm	<p><i>Chez le rat</i></p> <p><u>0,9 mg.m⁻³</u>:</p> <ul style="list-style-type: none">– faible ↗ du poids du cœur,



		<p>(0 - 0,9 – 3,3 – 11,5 mg.m⁻³) (vapeur)</p> <p>6h/j, 5j/semaine, 13 semaines</p> <p>Exposition corps entier</p>	<ul style="list-style-type: none"> – faibles lésions histopathologiques nasales (modifications inflammatoires et métaplasiques ; 1/12) et modifications histopathologiques modérées au niveau nasal, larynx, trachée, bronches, poumon <p><u>3,3 mg.m⁻³</u>: ↗ gain de poids, métaplasie squameuse + infiltration neutrophile de muqueuse</p> <p><u>11,5 mg.m⁻³</u>:</p> <ul style="list-style-type: none"> – mortalité (n=6) – yeux fermés la plupart du temps, poils hérisrés – gain de poids, ↗ consommation alimentaire – ↗ poids relatif poumons, cœur, reins et glande surrénale – lésions nasales : rhinite nécrosante dans la région nasomaxillaire (occasionnelle) + épithélium remplacé par épithélium squameux stratifié avec parfois kératinisation + infiltration neutrophile de muqueuse (toujours) avec chez quelques animaux une importante exsudation neutrophile dans lumière) – lésions du larynx : épithélium métaplasique, occurrence épithélium squameux stratifié kératinisé), – lésions de la trachée (sévères) – lésions des bronches et des poumons : hémorragies, œdème alvéolaire et périvasculaire, bronchopneumonie, bronchite, bronchiolite, hyper et métaplasie de l'épithélium bronchique et bronchiolaire, ↗ nombre de cellules produisant du mucus dans bronchioles, accumulation macrophages alvéolaires, pneumonite interstitielle) <p>Chez le hamster</p> <p><u>3,3 mg.m⁻³</u>: inflammation légère au niveau nasal</p> <p><u>11,5 mg.m⁻³</u>:</p> <ul style="list-style-type: none"> – Yeux fermés la plupart du temps, salivation et écoulement nasal – ↗ gain de poids, ↗ poids relatif poumons, cœur et reins – ↗ leucocytes neutrophiles, ↗ globules rouges, hématocrite, hémoglobine et lymphocytes – modifications histopathologiques légères à sévères au niveau : – nasal (rhinite nécrosante dans la région nasomaxillaire (occasionnel) + épithélium remplacé par épithélium squameux stratifié avec parfois kératinisation + infiltration neutrophile de
--	--	--	---



			<p>muqueuse (toujours) avec chez quelques animaux importante exsudation neutrophile dans lumière),</p> <ul style="list-style-type: none"> – larynx (faible épaississement épithélium ; qqs ♀), – trachée (hyperplasie focale et métaplasie de l'épithélium (qq ♂, ttes ♀) + stratification épithélium) <p>Chez le lapin</p> <p><u>0,9 mg.m⁻³</u> : faible retard croissance</p> <p><u>3,2 mg.m⁻³</u> : quelques éternuements, ↘ gain de poids</p> <p><u>11,2 mg.m⁻³</u> :</p> <ul style="list-style-type: none"> – yeux fermés la plupart du temps, éternuements, respirent avec difficulté – ↗ poids relatif poumons, ↘ gain de poids +++, ↘ consommation alimentaire – modifications histopathologiques : légères à modérées au niveau nasal (rhinite nécrosante dans la région nasomaxillaire (occasionnel) + épithélium remplacé par épithélium squameux stratifié avec parfois kératinisation + infiltration neutrophile de muqueuse (toujours) avec chez qq animaux importante exsudation neutrophile dans lumière), – modifications histopathologiques de la trachée (épithélium paraît hyperplasique + ↗ nombre cellules produisant du mucus), – modifications histopathologiques des bronches et des poumons (Lésions broncho-pulmonaires similaires à celles observées chez le rat mais moins sévères)
Kutzman et al., 1985 ; Costa et al., 1986	Rats ♂ Fisher F344 (n=50/dose)	0 – 0,4 – 1,4 – 4 ppm (0 – 0,93 – 3,3 – 9,3 mg.m ⁻³) pendant 62 jours (6h/j, 5j/semaines) Exposition corps entier	<p><u>0,93 mg.m⁻³</u> : ↗ modifications histologiques de la cloison nasale (métaplasie de l'épithélium squameux, infiltration neutrophiles) et rhinite (non attribuable à l'acroléine)</p> <p><u>3,3 mg.m⁻³</u> : ↗ index de collagène pulmonaire ; lésions pulmonaires non attribuables à l'acroléine (n=3) (nécrose de l'épithélium bronchiolaire, desquamation de cellules dans la lumière, ↗ nombre macrophages alvéolaires → hyperplasie cellule de type II, + pneumonie chronique ou alvéolite subaigüe focale)</p> <p><u>9,3 mg.m⁻³</u> :</p> <ul style="list-style-type: none"> – mortalité (56%, broncho-pneumonie sévère aiguë chez les mâles uniquement) – ↘ poids corporel



			<ul style="list-style-type: none"> ↗ poids relatif des poumons et trachée, cœur, reins, cerveau et testicules lésions (sévérité variable n=6/9) : nécrose de épithélium bronchiolaire et desquamation, œdème bronchiolaire avec macrophages, œdème pulmonaire
Kutzman et al., 1984 et 1986	Rats Dahl ♀ (sélectionnés pour sensibilité ou résistance à l'hypertension induite par le sel)	0 - 0,4 - 1,4 - 4 ppm (0 - 0,93 - 3,3 - 9,3 mg.m ⁻³) pendant 61-63 jours (6h/j, 5j/semaines) Exposition corps entier	<u>9,3 mg.m⁻³</u> : <ul style="list-style-type: none"> mortalité de tous les rats sensibles et de 40% des rats résistants chez rats résistants : <ul style="list-style-type: none"> ↗ tissu conjonctif pulmonaire, hydroxyproline et élastine, phosphatase alcaline, phosphore, SGOT, SGPT lésions prolifératives (macrophages intra-alvéolaires, hyperplasie bronchiolaire terminale, métaplasie squameuse de l'épithélium de la trachée et de l'épithélium bronchique terminal, pneumonite interstitielle chez 4/6 survivants) chez rats sensibles : lésions pulmonaires (nécrose sévère avec œdème et hémorragie) <u>0,93 et 3,3 mg.m⁻³</u> : même lésions mais moins sévères
Dorman et al., 2008	Rat ♂ Fisher F344 adulte (n=360)	0 - 0,02 - 0,06 - 0,2 - 0,6 - 1,8 ppm (0 - 0,047 - 0,14 - 0,47 - 1,4 - 4,2 mg.m ⁻³) 6h/j, 5j/semaine pendant 13 semaines Exposition corps entier Observations à 4, 14, 30, 65 et > 60 jours	<u>0,14 et 0,047 mg.m⁻³</u> : ↗ significative du gain de poids <u>1,4 mg.m⁻³</u> : <ul style="list-style-type: none"> ↗ significative du gain de poids Hyperplasie de l'épithélium respiratoire nasal (cloison latérale II ; à tous les niveaux de l'arbre respiratoire à 1,8 ppm) Méplasie squameuse de l'épithélium respiratoire supérieur (nez septum I, larynx) <u>4,2 mg.m⁻³</u> : <ul style="list-style-type: none"> ↗ significative du poids corporel de 20% Inflammation au niveau nasal (II et III : cloison latérale et septum) et larynx et dégénérescence + atrophie de l'épithélium olfactif avec perte importante de neurones olfactifs (≥ 4 jours) Méplasie squameuse de l'épithélium respiratoire à tous les niveaux de l'arbre respiratoire



Bouley *et al.*, (1975) ont exposé des rats à 0,55 ppm d'acroléine (1,3 mg.m⁻³) en continu pendant 26 jours. L'acroléine a affecté les mécanismes de défense antimicrobiens entraînant une sensibilité plus importante aux infections bactériennes, ici à *Salmonella enteritidis* (US EPA, 2003). En revanche, la réponse des anticorps locaux pulmonaires, et la résistance au test de challenge bactérien n'ont pas été affectées chez des rats exposés jusqu'à 3 ppm d'acroléine pendant 3 semaines (6 heures/jour et 5 jours/semaine) (Leach *et al.*, 1987 cité dans CE, 2001 ; US EPA, 2003). La diminution de l'activité bactéricide dans l'appareil respiratoire pourrait être provoquée par la destruction de l'épithélium respiratoire et de ses mécanismes de défense, plutôt que par un effet immunologique. Cependant cette hypothèse est encore sujette à caution (Aranyi *et al.*, 1986) (Li et Holian, 1998 cité dans Ontario Ministry of the Environment, 2009).

O'Brien *et al.*, (2016) ont exposé des souris mâles adultes C57BL/6 par inhalation à un aérosol d'ovalbumine OVA (1%, 30 min/j, 4 j/sem.) et/ou d'acroléine ACR (5 ppm, 4 h/j, 4 j/sem.) pendant deux semaines et ensuite immédiatement après une ré-exposition avec de l'OVA en aérosol (1%, 30 min/j) pendant 3 jours consécutifs. Les auteurs concluent que l'inhalation d'acroléine peut provoquer une sensibilisation respiratoire pour des substances autrement inoffensives tels que l'OVA mais également peuvent augmenter la tolérance immunitaire en favorisant l'inflammation respiratoire à neutrophiles.

3.4 Effets sur la reproduction et le développement

3.4.1 Données chez l'Homme

Aucune publication sur les effets sur la reproduction chez l'Homme n'a été recensée.

3.4.2 Données chez l'animal

Chez l'animal, l'acroléine administrée par voie orale ou inhalée n'agit ni sur la fertilité, ni sur le développement des fœtus à des doses non toxiques pour la mère car elle ne peut atteindre sa cible par voie générale du fait de sa grande réactivité locale.

Cependant, lorsqu'elle est administrée directement au contact de l'embryon ou du fœtus, elle induit des effets embryotoxiques et tératogènes (études *in vivo* par injection intraveineuse ou intra-amniotique chez rat et lapin). L'acroléine injectée directement dans la vésicule vittelline chez lapin gravide (10, 20 ou 40 µL, GD9) a augmenté significativement, à partir de 20 µL, le nombre d'avortements et de malformations (colonne vertébrale déformée et asymétrique, spina bifida, côtes fusionnées et manquantes, segments du sternum soudés) (INRS, 1999). Le nombre de fœtus et la croissance fœtale restaient normaux. Une injection intraveineuse d'acroléine à des lapines gestantes (3 – 4,5 – 6 mg/kg, GD9) a entraîné des effets embryolétaux de manière dose-dépendante (US EPA, 2003). Dans une seconde étude *in vivo*, l'acroléine a été injectée dans le liquide amniotique de rat (0,1-100 µg/fœtus, 13ème jour de gestation). Une augmentation des avortements et de la foetolétalité a été observée à toutes les doses. Des malformations (œdème, micrognathie, défauts des pattes, hydrocéphalie) ont été également mises en évidence en fonction de la dose jusqu'à 5 µg/fœtus (peu de survivants aux doses supérieures) (INRS, 1999 ; US EPA, 2003).

Une étude récente de Yang *et al.*, (2017) a montré qu'une injection intrapéritonéale à la dose de 0,1 ; 2 ou 5 mg/kg d'acroléine chez des rattes gestantes (n=24, GD14-20) induisait à la plus forte dose une perte de poids chez le fœtus mâle, une diminution du poids des testicules fœtaux, ainsi qu'une diminution de la production testiculaire de testostérone chez le fœtus ceci en l'absence de toxicité maternelle. Une diminution statistiquement significative de l'expression en 3-béta-HSD (3-béta-hydroxystéroïde déshydrogénase) a été observée à la plus forte dose (5 mg/kg), ainsi qu'une augmentation des adduits aux protéines par le 4-hydroxyxynonénal, ce qui traduit une augmentation d'un stress oxydant induit par l'acroléine de manière statistiquement significative à la dose de 2 et 5 mg/kg. Aucune altération histopathologique n'a été observée au niveau testiculaire.

Jeelani *et al.*, (2018) ont montré que l'acroléine, à des concentrations de 10 et 25 µM, induisait un stress oxydant, une altération mitochondriale, et une mort cellulaire par apoptose qui altère la qualité des ovocytes de souris en culture et de manière subséquente perturbe le développement embryonnaire *in vitro*.

Plusieurs études sur des embryons de rongeurs en culture ont montré que l'acroléine administrée par injection intra-amniotique pouvait entraîner des retards de croissance, une embryolétalité et des malformations (CE, 2001 ; US EPA, 2003 ; OMS, 1992).

3.5 Génotoxicité

Aucune étude n'a rapporté d'effet génotoxique de l'acroléine *in vivo*, chez homme ou l'animal quelle que soit la voie d'administration (ATSDR, 2005).

La génotoxicité de l'acroléine a été investiguée *in vitro* sur des organismes procaryotes et eucaryotes et sur cellules de mammifères.

L'acroléine est faiblement mutagène *in vitro* en absence d'activation métabolique chez la bactérie, et non mutagène en présence d'activation métabolique (ATSDR, 2007).

Les différentes études *in vitro* sur cellules de mammifères mettent en évidence :

- des échanges de chromatides sœurs en l'absence d'activation métabolique dans les cellules ovariennes de hamster chinois (OHC) et les lymphocytes humains de culture (5, 15 et 20 µM mais pas aux plus faibles doses testées),
- des cassures simple-brin dans des hépatocytes de rat et des cellules Namalva⁵,
- des ponts acide désoxyribonucléique (ADN)-protéines dans des thymus de veau (25 µM), de la muqueuse respiratoire nasale de rat (4,6 mg.m⁻³) et des cellules humaines de lymphome de Burkitt (> 150 µM),

⁵ Lignée cellulaire humaine lymphoblastoïde pauvre en enzyme de désactivation, en glutathion et avec une faible activité GST.

- une absence d'aberration chromosomique et de mutation génique sur cellules de mammifères (US EPA, 2003).

Des adduits à l'ADN ont été identifiés dans plusieurs études *in vitro* (α ou γ -hydroxy-acroléine-desoxyguanosine) (0,1 mM) et sur 2 souches de *S. typhimurium* (10 μ M).

Concernant le potentiel génotoxique *in vitro* de l'acroléine, des lésions primaires de l'ADN (cassures simple-brin et liaison à l'ADN et aux protéines) ont été observées dans les fibroblastes humains et les cellules épithéliales bronchiques (Wang *et al.*, 2017 ; Zhang *et al.*, 2017).

Selon l'US EPA, l'acroléine est fortement cytotoxique et mutagène dans quelques systèmes d'essai. La sensibilité aux effets mutagènes est augmentée par les agents diminuant les stocks de glutathion et diminuée par l'activation métabolique, indiquant que l'acroléine est un génotoxique direct. Bien que l'acroléine soit capable d'alkyler l'ADN et l'acide ribonucléique (ARN) et d'inhiber l'activité des méthylases de l'ADN dans le foie et la vessie, l'acroléine pourrait ne jamais atteindre les tissus cibles chez des animaux entiers du fait de sa forte réactivité (US EPA, 2003).

3.6 Cancérogénicité

Aucune publication sur la cancérogenicité chez l'Homme n'a été recensée.

Très peu d'études chez l'animal sont disponibles. Une étude par voie cutanée chez la souris, deux par inhalation chez le rat et le hamster et trois études par voie orale chez le rat et la souris ne mettent pas en évidence de tumeur suite à une exposition à l'acroléine. Le seul effet observé est une augmentation de l'incidence des adénomes (tumeurs bénignes) du cortex surrénalien chez les rates exposées à 625 ppm (12,5 mg.j⁻¹) dans l'eau de boisson pendant 100 semaines (Lijinski et Reuder, 1987 cité dans US EPA, 2003) (résultats non confirmés suite à une ré-analyse des données).

Cohen *et al.* ont exposé 2 fois par semaine pendant 6 semaines des rats Fisher 344 mâles (30/groupe) à 2 mg/kg d'acroléine par voie intra-péritonéale (Cohen *et al.*, 1992). Aucune augmentation de l'incidence des tumeurs n'a été observée chez les rats exposés à l'acroléine seule. En revanche, l'injection d'acroléine par voie intra-péritonéale pendant 6 semaines, suivie par un traitement par l'uracile à 3 % dans la nourriture pendant 20 semaines, a entraîné l'induction de tumeurs de la vessie (papillomes chez 18 rats sur 30 en comparaison à l'administration d'uracile seule chez 8 rats sur 30). L'incidence des hyperplasies nodulaires (considérées comme précurseur des papillomes) était plus faible chez les rats exposés à l'acroléine/uracile (10/30) comparé aux rats exposés au contrôle/uracile (21/30). En combinant l'incidence des hyperplasies nodulaires et des papillomes, aucune différence significative n'est observée entre les 2 groupes. Les auteurs suggèrent que l'acroléine est un initiateur de tumeur sur la vessie. Cependant, une autre étude réalisée chez des souris exposées à l'acroléine et à l'huile de croton, n'a pas montré de potentiel initiateur de tumeur pour l'acroléine (US EPA, 2003).

En 2003, l'US EPA a évalué l'acroléine et a considéré que les données étaient insuffisantes pour statuer sur le potentiel cancérogène de l'acroléine chez l'Homme que ce soit par inhalation ou par ingestion (US EPA, 2003). En 1995, le CIRC a également évalué l'acroléine et a conclu qu'il n'existe pas de preuves suffisantes de la cancérogénicité de l'acroléine chez l'Homme ou l'animal (groupe

3) (CIRC, 1995). L'acroléine est au programme de travail du CIRC en 2020. En conséquence, ce chapitre pourra être mise à jour en fonction des nouvelles conclusions.

Il a été mis en évidence que le glycaldéhyde, un des métabolites de l'acroléine, est un cancérogène au niveau du site d'application. Le glycaldéhyde a été classé dans le groupe 2B des agents pouvant être cancérogènes pour l'homme considérée par le CIRC en 1999.

Par ailleurs, il a été suggéré que l'acroléine en tant que composant de la fumée de cigarette pourrait jouer un rôle dans les cancers pulmonaires et de la vessie en combinaison avec d'autres cancérogènes (Hecht., 1999 ; Cohen *et al.*, 1992).

3.7 Mécanismes d'action

L'acroléine, comme les autres aldéhydes (acétaldéhyde, formaldéhyde) est un composé présentant une forte hydrosolubilité ainsi qu'une forte réactivité chimique reconnue pour conduire à la surproduction d'espèces réactives de l'oxygène et à l'établissement d'un stress oxydant et d'une inflammation (Xiong *et al.*, 2018 ; Moghe *et al.*, 2015).

La majorité des effets de l'acroléine est due à des réactions avec les groupements thiols (SH) (NRC, 2010). En effet, l'acroléine présente une affinité importante avec les groupements SH. De ce fait, elle se lie rapidement et irréversiblement avec les macromolécules possédant un groupement SH dénaturant ainsi ces macromolécules et formant ainsi des thiols éthers. Ce mécanisme est également démontré à forte concentration lorsque l'acroléine réagit sur le groupement SH de la cystéine du récepteur TRPA1 (transient receptor potential ankyrin 1) permettant l'ouverture de canaux calciques, l'activation neuronale, la sécrétion de substance P et de la CGRP (calcitonin gene regulated peptides). Cette cascade d'évènements conduit à l'activation du signal de la douleur, à une inflammation tissulaire locale, à une augmentation du flux sanguin, à la perméabilité tissulaire et à l'œdème, entraînant une altération pulmonaire et cardiovasculaire (Conklin *et al.*, 2017 ; Kurrhanewicz *et al.*, 2017). L'acroléine dénature également les protéines et interfère avec la synthèse des acides nucléiques. Bien que de nombreuses molécules réagissent dans les conditions physiologiques avec l'acroléine, le produit de réaction le plus important provient de l'addition nucléophile sur le carbone éthylénique terminal avec pour conséquence, entre autres, une déplétion en glutathion cellulaire et une inhibition des protéines de fonction (enzymes) contenant des groupements SH (ATSDR, 2007). La désactivation des groupements SH des protéines de structure (cellulaires) pourrait aboutir à la perturbation du métabolisme, à l'inhibition de la croissance cellulaire ou à la division et la mort cellulaire. L'irritation respiratoire par l'acroléine peut être due à la réactivité avec les groupements SH des protéines constitutives des récepteurs des muqueuses respiratoires (Beauchamp *et al.*, 1985 cité dans le NRC, 2010). Ce mécanisme d'action est similaire à celui des autres aldéhydes menant à des symptômes liés à l'irritation des muqueuses oculaires et respiratoires associés à des lésions inflammatoires avec hyperplasie épithéliale, métaplasie squameuse, prolifération des cellules épithéliales nasales, dégénérescence de l'épithélium olfactif, perte de neurones olfactifs.

La co-exposition avec du glutathion ou d'autres composés contenant des groupements SH protège contre les effets biologiques de l'acroléine et inversement, une déplétion en glutathion, provoquée

par un autre xénobiotique par exemple, augmente la toxicité de l'acroléine (ATSDR, 2007 ; Moretto *et al.*, 2012).

Ainsi, la réaction de l'acroléine avec les composés nucléophiles du fait de sa forte électrophilie induit des modifications des protéines et de l'ADN et une déplétion des défenses anti-oxydantes. En conséquence, l'acroléine entraîne un stress oxydatif aussi bien qu'une altération des signaux cellulaires et de la transcription/traduction des gènes. Dans les cellules pulmonaires, l'acroléine peut activer les voies des protéines kinases stress-dépendantes, altérer la production de médiateurs de l'inflammation et de protéases, modifier la réponse immunitaire innée, induire une hypersécrétion de mucus et des lésions de l'épithélium des voies aériennes (Moretto *et al.*, 2012).

L'acroléine peut se former de manière endogène à partir d'acides aminés hydroxylés ou suite à une peroxydation des lipides pour former des adduits protéiques impliqués dans certaines maladies. Ainsi, l'acroléine conjuguée avec des résidus de lysine issue de lipoprotéines de faible densité serait un facteur dans le développement de l'athérosclérose (CE, 2001 ; Uchida *et al.* 1998b cité dans ATSDR, 2007). L'acroléine augmente le stress oxydatif *via* une inactivation de la thioredoxine, la stimulation de l'expression de la cyclooxygénase-2 (COX-2) et l'augmentation de la synthèse des prostaglandines sur des cellules endothéliales humaines isolées à partir de la veine de cordon ombilical. Ainsi, l'acroléine pourrait également jouer un rôle dans le développement de l'athérosclérose *via* une réponse inflammatoire impliquant l'expression de la COX-2 (Park *et al.*, 2008). De même, des adduits protéiques sont impliqués dans la dégénérescence neurofibrillaire⁶ et l'induction de l'hyperphosphorylation de la protéine tau, deux marqueurs de la maladie d'Alzheimer (ATSDR, 2007). L'acroléine pourrait avoir un rôle dans la maladie de Parkinson en modifiant l'α-synucléine⁷ dans la substance noire contenant la neuromélanine chez les patients atteints de Parkinson et ainsi diminuer le système de protéolyse qui entraîne la mort des neurones dans la maladie de Parkinson (Shamoto-Nagai *et al.*, 2007).

Les mécanismes d'action de l'acroléine sont semblables à ceux du formaldéhyde qui est l'aldéhyde dont les effets sont les mieux documentés, en particulier ses effets cancérogènes. L'hypothèse admise actuellement au sein de la communauté scientifique pour expliquer les effets cancérogènes de cet aldéhyde est une augmentation de la prolifération régénérative des cellules épithéliales de la muqueuse nasale résultant de la saturation de la détoxicification par le glutathion, à l'origine de la cytotoxicité, étape clé de l'induction du cancer par le formaldéhyde (Anses., 2017). Cette prolifération induit une augmentation du nombre de réplications, qui résulte d'erreurs plus fréquentes de réplication, puis à des mutations. Des mutations ponctuelles au niveau des paires de bases GC de

⁶ Présence dans les corps cellulaires de filaments pathologiques qui sont composés de protéines tau hyperphosphorylées.

⁷ La maladie de Parkinson est une affection neurodégénérative sévère qui affecte la motricité. Les malades subissent une perte massive des neurones qui produisent la dopamine, essentiellement situés dans la « substance noire ». Cette dégénérescence est associée à la présence de corps de Lewy, inclusions protéiques dans le cytoplasme des cellules qui survivent dans le tronc cérébral, et qui sont composées d'une protéine, l'α-synucléine. L'alpha-synucléine est relarguée par la membrane, s'accumule dans le cytoplasme et forme les corps de Lewy.

plusieurs codons (le codon 271 inclu) de la région conservée du gène p53 de tumeurs nasales de rats ont été montrées. A ces fortes concentrations, le formaldéhyde inhibe également la fonction de clairance mucociliaire. Ces mécanismes ont également été observés chez le singe. L'augmentation de la prolifération cellulaire et de la formation d'adduits à l'ADN et ADN-protéines a été observée au niveau de l'épithélium des voies aériennes supérieures chez le singe exposé à des vapeurs de formaldéhyde.

Ainsi, le développement de cancers du nasopharynx serait lié à une altération répétée et prolongée de l'épithélium nasal, donc à des expositions suffisamment importantes et prolongées causant préalablement une irritation.

La possibilité d'un mécanisme d'action similaire chez l'Homme est confortée par l'observation d'une augmentation de la prolifération cellulaire dans une expérimentation *in situ* où des cellules épithéliales trachéo-bronchiques ont été transplantées dans un modèle de souris athymiques et par la faible variabilité toxicodynamique d'une espèce à l'autre (IPCS, 2002). Les mécanismes protecteurs tels que la clairance mucociliaire et la détoxicification enzymatique en présence de glutathion sont également présents chez l'Homme.

A partir des données expérimentales et épidémiologiques, il est possible de conclure que le mode d'action du formaldéhyde en tant que cancérogène local chez les rongeurs et l'Homme est similaire, bien que le tissu cible ne soit pas exactement le même. Le site exact de la tumeur dépend de l'endroit où la substance se dépose, ce qui est déterminé par le flux d'air.

Les effets cancérogènes du formaldéhyde au niveau du nasopharynx sont donc observés dans un contexte d'exposition répétée à des concentrations élevées, causant préalablement une cytotoxicité se manifestant par des irritations locales. Une prévention des irritations réduirait ainsi le risque de développement de cancer.

Les résultats d'études indiquent que l'acroléine peut également réagir directement avec l'ADN et les protéines pour former des adduits stables. Ainsi, même si le potentiel cancérogène de l'acroléine et les mécanismes d'action potentiellement associés restent inconnus en l'état actuel des connaissances, il semble nécessaire, par analogie avec le formaldéhyde et l'acétaldéhyde, de porter une attention particulière sur l'éventuelle cancérogénicité de cette substance et son mécanisme d'action, notamment l'existence d'un seuil.

3.8 Populations sensibles

Certaines populations semblent être plus sensibles à l'acroléine, telles que les très jeunes enfants du fait de l'immaturité de leurs voies respiratoires.

Cependant, selon l'ATSDR, l'irritation au point de contact étant le principal effet de l'acroléine, il est peu probable que les enfants soient plus sensibles que les adultes aux effets de l'acroléine. Malgré les incertitudes liées aux différences d'architecture pulmonaire, de surface et de fréquence respiratoire liées à l'âge, une modélisation des doses pour un gaz de catégorie 1 suggère qu'il n'y a

pas de différence significative entre les adultes et les jeunes enfants suite à une exposition par inhalation (ATSDR, 2007).

Les personnes présentant certaines pathologies (oculaires, cutanées, respiratoires, allergies, asthme) pourraient également être plus sensibles à l'acroléine. L'hyperréactivité bronchique, l'augmentation des médiateurs de l'inflammation et des marqueurs de l'hypersécrétion bronchique suite à une exposition à l'acroléine ont été rapportées dans plusieurs études animales *in vivo* et *in vitro* (Leikauf, 1991 ; Leikauf *et al.*, 1989a et b ; Borcher *et al.*, 1998 ; Borchers *et al.*, 1999 cités dans US EPA, 2003 ; OEHHA, 2008). Ces données suggèrent que l'acroléine exacerbé l'asthme.

Enfin, les effets d'irritation oculaire dus à l'acroléine peuvent être accrus chez les porteurs de lentilles de contact. Il n'existe pas de donnée spécifique à l'acroléine mais quelques données existent pour le formaldéhyde. Cinquante-neuf pour cent (59 %) des étudiants présents dans un laboratoire de dissection présentaient une irritation des yeux, de la gorge, du nez, des voies respiratoires et de la peau (pic 0,62 ppm). L'irritation oculaire était significativement plus forte chez les porteurs de lentilles de contact (Tanaka *et al.*, 2003 cité dans OEHHA, 2008). La capacité des lentilles à piéger et concentrer les composés volatils et l'augmentation du temps d'exposition peut rendre les porteurs de lentilles de contact plus sensibles à l'exposition oculaire et l'irritation par l'acroléine.

4 Recueil des valeurs toxicologiques de référence

Le Tableau 10 ci-après décrit les VTR par inhalation de l'acroléine établies par différents organismes internationaux pour des expositions court terme, subchronique et chronique (Tableau 10).

Tableau 10 : Tableau récapitulatif des VTR existantes pour l'acroléine

Organisme	VTR aiguë		VTR subchronique		VTR chronique			
	OEHHA	ATSDR	OEHHA	ATSDR	OEHHA	US EPA	Santé Canada, Environnement Canada	OMS
VTR	REL 1h	MRL	REL 8h	MRL	REL	RfC	CA	TC
Valeur VTR	2,50 µg.m ⁻³ (1,1 ppb)	6,9 µg.m ⁻³ (3 ppb)	0,70 µg.m ⁻³ (0,30 ppb)	0,09 µg.m ⁻³ (0,04 ppb)	0,35 µg.m ⁻³ (0,15 ppb)	0,02 µg.m ⁻³ (0,09 ppb)	0,40 µg.m ⁻³ (0,17 ppb)	0,40 µg.m ⁻³ (0,17 ppb)
Année	2008	2007	2008	2007	2008	2003	2000	2002
Effet critique	Irritation oculaire subjective	Irritations nasale et de la gorge, diminution de la fréquence respiratoire	Lésion de l'épithélium voies aériennes supérieures	Appareil respiratoire	Lésion de l'épithélium voies aériennes supérieures	Lésions nasales	Lésions de l'épithélium nasal	Lésions de l'épithélium nasal
Espèce	Homme	Homme	Rat	Rat	Rat	Rat	Rat	Rat
Dose critique	LOAEC _{Darley} 0,06 ppm LOAEC _{Weber-Tschopp} 0,07 ppm Moyenne géométrique des REL calculés à partir des 2 études	LOAEC 0,3 ppm	LOAEC 0,6 ppm NOAEC 0,2 ppm NOAEC _{ADJ} 71 ppb NOAEC _{HEC} 60 ppb	LOAEC 0,4 ppm LOAEC _{ADJ} 0,071 ppm LOAEC _{HEC} 0,012 ppm	LOAEC 0,6 ppm NOAEC 0,2 ppm NOAEC _{ADJ} 36 ppb NOAEC _{HEC} 30 ppb	LOAEC 0,9 mg.m ⁻³ LOAEC _{ADJ} 0,16 mg.m ⁻³ LOAEC _{HEC} 0,02 mg.m ⁻³	LOAEL 0,57 mg.m ⁻³ BMC ₀₅ 0,14 µg.m ⁻³ BMC ₀₅ _{ADJ} 0,035 µg.m ⁻³	LOAEL 0,57 mg.m ⁻³ BMC _{0,5} 0,14 mg.m ⁻³ BMC _{0,5} _{ADJ} 0,035 mg.m ⁻³
UF	60	100	200	300	200	1000	100	100
Référence	Darley <i>et al.</i> , 1960, Weber-Tschopp <i>et al.</i> , 1977	Weber-Tschopp <i>et al.</i> , 1977	Dorman <i>et al.</i> , 2008	Feron <i>et al.</i> , 1978	Dorman <i>et al.</i> , 2008	Feron <i>et al.</i> , 1978	Cassee <i>et al.</i> , 1996a	Cassee <i>et al.</i> , 1996a

REL: Risk Exposure Level, MRL: Minimum Risk Level, TC: Tolerable concentration, RfC: Reference Concentration, CA: concentration admissible



4.1 VTR pour des expositions aiguës

En 2007, l'ATSDR a proposé un MRL (Minimal Risk Level) pour une exposition aiguë (14 jours maximum) de **6,9 µg.m⁻³** (0,003 ppm) (ATSDR 2007) (Tableau 11).

Selon l'ATSDR, l'effet qui apparaît à la plus faible concentration (0,1 ppm) est l'activité bactéricide mise en évidence chez la souris (Aranyi *et al.*, 1986 cité dans OEHHA, 2008 et US EPA, 2003) mais sa signification biologique n'est pas claire. Ainsi, l'effet critique retenu est l'irritation de l'épithélium nasal qui apparaît chez le rat à une concentration de 0,25 ppm (Cassee *et al.*, 1996a). Chez l'Homme, l'irritation nasale apparaît à des concentrations similaires à celles observées chez le rat. L'ATSDR a préféré retenir une étude réalisée chez l'Homme comme étude clé (Weber-Tschopp *et al.*, 1977) afin de supprimer les incertitudes liées à l'extrapolation inter-espèces. Dans cette étude, plusieurs expériences ont été réalisées. Dans une première étude, où des volontaires ont été exposés 40 minutes à des concentrations croissantes d'acroléine. Cette expérience n'a pas été retenue car l'augmentation de la concentration en acroléine rend difficile la fixation de la durée ou du niveau d'exposition réellement responsable de l'irritation. Dans la seconde expérience, Weber-Tschopp *et al.*, ont exposé des volontaires sains pendant 60 min à une concentration constante d'acroléine (0,3 ppm) et ont noté une faible sensation d'irritation du nez et de la gorge rapportée par les volontaires (par questionnaire) après 40 min d'exposition, ainsi qu'une diminution de la fréquence respiratoire (objectivée cliniquement). L'ATSDR a donc retenu une LOAEC de 0,3 ppm.

Des facteurs d'incertitude ont ensuite été appliqués à cette LOAEC :

- 10 pour la variabilité intra-espèce,
- 10 pour l'utilisation d'une LOAEC,

Tableau 11 : VTR aiguë par inhalation établie par l'ATSDR (2007)

Organisme (année)	Effet critique étude source	Espèce	Dose critique	UF	Valeur
ATSDR (2007)	Irritations subjectives nasale et de la gorge. Mesure objective de la diminution de la fréquence respiratoire Weber-Tschopp <i>et al.</i> , 1977	Homme (volontaire)	LOAEC 0,3 ppm	100 UF _H 10 UF _L 10	MRL = 6,9 µg.m⁻³ (3 ppb)

En 2008, l'OEHHA a construit un REL (Reference Exposure Level) pour une exposition aiguë par inhalation (1 heure) de **2,5 µg.m⁻³** (1,1 ppb) (Tableau 12).

L'OEHHA a sélectionné l'étude de Darley *et al.*, (1960) comme étant la meilleure étude pour une exposition aiguë par inhalation chez l'Homme (36 volontaires sains). L'effet critique retenu est la sensation d'irritation oculaire (LOAEC = 0,06 ppm). L'OEHHA considère que l'irritation oculaire serait également le reflet d'une irritation du tractus respiratoire supérieur. En effet, les muqueuses oculaire

et nasale sont innervées par le même nerf, le nerf crânien V (nerf trijumeau). De plus, Doty *et al.* indiquent que de nombreuses études utilisant des alcools, cétones, alkylbenzènes, terpènes, butylacétate rapportent des seuils du même ordre de grandeur pour l'irritation oculaire et respiratoire suggérant que les tests d'irritation oculaire et respiratoire ont des sensibilités équivalentes pour les composés les plus volatils (Doty *et al.*, 2004 cité dans OEHHA, 2008).

Un facteur d'incertitude global de 60 a été appliqué. Il se décompose de la manière suivante :

- 1 pour la variabilité inter-espèce,
- 10 pour la variabilité intra-espèce :
 - 1 pour la composante toxicocinétique (effet au niveau du site de contact du fait de la forte réactivité de l'acroléine, pas d'effet systémique),
 - 10 pour la composante toxicodynamique (plus grande susceptibilité des enfants avec exacerbation de l'asthme),
- 6 pour l'utilisation d'une LOAEC (facteur par défaut pour des effets modérés en absence de NOAEC).

La VTR issue de l'étude de Darley *et al.*, est donc de 60 ppb/60, soit 1 ppb (2,3 µg.m⁻³).

Dans l'étude de Weber-Tschopp *et al.*, (1977), 54 volontaires sains ont été exposés à des concentrations croissantes d'acroléine pendant 40 minutes. Une sensation d'irritation oculaire importante a été rapportée suite à une exposition de 0,07 ppm. En considérant cette dose comme un LOAEC et l'application d'un facteur d'incertitude global de 60, la VTR serait de 2,7 µg.m⁻³ (1,2 ppb).

L'OEHHA n'a pas réalisé d'ajustement temporel pour élaborer son REL. Selon le Technical Support Document pour la construction de REL non cancérogène (OEHHA, 2008), un ajustement temporel n'est pas effectué pour les substances irritantes.

Les études de Darley *et al.* et de Weber-Tschopp *et al.* ont mis en évidence des effets similaires à des concentrations du même ordre de grandeur. L'OEHHA a retenu comme REL la moyenne géométrique des REL calculés à partir de ces 2 études, soit un REL aigu de 1,1 ppb (2,5 µg.m⁻³).

L'OEHHA accorde un niveau de confiance moyen à ce REL. En effet, la LOAEC utilisée est basée sur une LOAEC estimée de 0,06 ppm et non sur un niveau d'exposition mesuré.

Les porteurs de lentilles de contact ont un risque plus important d'irritation oculaire suite à une exposition à l'acroléine. L'OEHHA précise que le facteur d'incertitude intra-espèce de 10 protège cette sous-population.

Tableau 12 : VTR aiguë par inhalation établie par l'OEHHA (2008)

Organisme (année)	Effet critique Étude source	Espèce	Dose critique	UF	VTR
----------------------	--------------------------------------	--------	---------------	----	-----

OEHHA (2008)	Irritation oculaire Darley <i>et al.</i> , 1960 ; Weber-Tschopp <i>et al.</i> , 1977	Hommes (volontaires sains)	LOAEC _{Darley} 0,06 ppm LOAEC _{Weber-Tschopp} 0,07 ppm Moyenne géométrique des REL calculés à partir des 2 études	60 UF _A 1 UF _H 10 UF _L 6	REL acute= 2,5 µg.m⁻³ (1,1 ppb)
-----------------	--	----------------------------	---	--	---

Cette VTR est confortée par l'étude de Cassee *et al.*, (1996a) dans laquelle des rats ont été exposés 6 heures par jour pendant 3 jours. Cette étude a mis en évidence chez les animaux des lésions de l'épithélium nasal à 0,25 ppm (0,58 mg.m⁻³). Une BMC_{05L} de 56 µg.m⁻³ a été calculée sur la base des incidences de lésions modérées à sévères observées à chaque niveau d'exposition. L'effet critique n'étant pas un effet irritant sensoriel, un ajustement temporel a été appliqué pour ajuster l'exposition de 18 heures d'exposition à 1 heure ($C^n \times T = K$ avec $n = 3$ selon OEHHA, 2008). Un ajustement allométrique a également été réalisé par l'utilisation d'un facteur d'ajustement dosimétrique (DAF) de 0,85. Enfin, un facteur d'incertitude global de 60 (UF_{A-TK} = 2, UF_{A-TD} = 3, UF_H = 10) a été appliqué pour obtenir un REL de 2,1 µg.m⁻³ (0,91 ppb) (OEHHA, 2008).

4.2 VTR pour des expositions subchroniques

En 2007, l'ATSDR a défini un MRL pour une exposition subchronique (15-364 jours) de 0,09 µg.m⁻³ (4.10⁻⁵ ppm) (ATSDR 2007) : Tableau 13. Aucune donnée n'est disponible chez l'Homme pour une durée d'exposition subchronique. Chez l'animal, l'effet le plus sensible est une inflammation bronchique et une métaplasie de l'épithélium nasal. Ces effets ont été observés chez le rat à 0,4 ppm (Feron *et al.*, 1978 ; Kutzman *et al.*, 1984).

Le MRL est basé sur la LOAEC la plus basse identifiée : 0,4 ppm issue de l'étude de Feron *et al.*, (1978). Cette étude compare les effets chez des rats, des lapins et des hamsters exposés 13 semaines, 6h/j et 5j/semaines à 0,4 ; 1,4 et 4 ppm d'acroléine. Dans cette étude, les rats apparaissent comme l'espèce la plus sensible avec des modifications histologiques plus sévères au niveau de l'appareil respiratoire. Bien qu'une inflammation bronchique ait également été observée chez le rat, les changements structuraux de l'épithélium nasal semblent être l'effet le plus sensible, effets qui apparaissent également suite à une exposition aiguë chez le rat (Cassee *et al.*, 1996a).

Un ajustement temporel a été réalisé :

$$\text{LOAEC}_{\text{ADJ}} = 0,4 \text{ ppm} \times 6\text{h}/24\text{h} \times 5\text{j}/7\text{j} = 0,071 \text{ ppm}$$

Un ajustement allométrique a été réalisé afin de calculer une concentration équivalente humaine en considérant l'acroléine comme un gaz de catégorie 1⁸ chez le rat et l'Homme :

$$\text{LOAEC}_{\text{HEC}} = 0,071 \text{ ppm} \times \text{RGDR}_{\text{ET}} = 0,071 \times 0,17 = 0,012 \text{ ppm}$$

Avec RGDR_{ET} = Regional gas dose ratio for the extrathoracic region

Des facteurs d'incertitude ont été ensuite appliqués à cette $\text{LOAEC}_{\text{HEC}}$:

- 3 pour l'extrapolation inter-espèces,
- 10 pour la variabilité intra-espèce,
- 10 pour l'utilisation d'une LOAEC,

Tableau 13 : VTR subchronique par inhalation établie par l'ATSDR (2007)

Organisme (année)	Effet critique Étude source	Espèce	Concentration critique	UF	Valeur VTR
ATSDR (2007)	Modifications histologiques au niveau de l'appareil respiratoire Feron <i>et al.</i> , 1978	Rat	LOAEC 0,4 ppm LOAEC _{ADJ} 0,071 ppm LOAEC _{HEC} 0,012 ppm	300 UF _A 3 UF _H 10 UF _L 10	MRL subchronique = 0,09 µg.m⁻³ (0,04 ppb)

En 2008, l'OEHHA a construit un REL subchronique (8 heures) de **0,7 µg.m⁻³** (0,3 ppb) : Tableau 14.

L'OEHHA a basé sa VTR sur l'étude de Dorman *et al.*, (2008) réalisée chez le rat Fisher mâle adulte exposé 13 semaines à l'acroléine. A 0,6 ppm (LOAEC), les auteurs ont mis en évidence des lésions de l'épithélium respiratoire supérieur. Pour l'effet critique retenu, l'OEHHA a retenu une NOAEC de 0,2 ppm (0,46 mg.m⁻³) comme concentration critique.

L'effet critique n'étant pas un effet irritant sensoriel, un ajustement temporel a été effectué ($\text{CxT} = K$) pour extrapoler l'exposition de 6 à 24 h et de 5 à 7 jours. L'exposition subchronique a été convertie sur une durée de 8 h avec l'utilisation du taux de conversion du débit respiratoire sur 8h (20/10) :

$$\text{NOAEC}_{\text{ADJ}} = 0,2 \times 6/24 \times 5/7 \times 20/10 = 71 \text{ ppb}$$

A partir de cette $\text{NOAEC}_{\text{ADJ}}$, une concentration équivalente humaine a été calculée ($\text{NOAEC}_{\text{HEC}}$) en utilisant un facteur d'ajustement dosimétrique (DAF). Pour ce faire, l'OEHHA a utilisé un modèle de dynamique des fluides du formaldéhyde chez l'Homme, le rat et le singe rhésus (Kimbell *et al.*, 2001 cité dans OEHHA, 2008) en considérant que l'acroléine et le formaldéhyde provoquent des effets

⁸ Selon l'US EPA (1994), un gaz de catégorie 1 est un gaz fortement soluble dans l'eau et/ou ayant une réactivité rapide et irréversible sur le tractus respiratoire.

localement au niveau de l'épithélium respiratoire et se déposent de la même manière dans les voies nasales :

$$\text{NOAEC}_{\text{HEC}} = \text{NOAEC}_{\text{ADJ}} \times \text{DAF} = 71 \times 0,85 = 60 \text{ ppb}$$

Un facteur d'incertitude total de 200 a ensuite été appliqué. Il se décompose de la manière suivante :

- UF_A
 - 2 pour la composante toxicocinétique (utilisation d'un DAF basé sur un analogue, le formaldéhyde),
 - $\sqrt{10}$ pour la composante toxicodynamique (facteur par défaut),
- $\text{UF}_H = 10$ (exacerbation potentielle de l'asthme chez les enfants),
- $\text{UF}_S = \sqrt{10}$.

Tableau 14 : VTR subchronique par inhalation établie par l'OEHHA (2008)

Organisme (année)	Effet critique	Espèce	Concentration critique	UF	VTR
OEHHA (2008)	Lésion de l'épithélium respiratoire supérieur Dorman <i>et al.</i> , 2008	Rat Fisher	LOAEC 0,6 ppm NOAEC 0,2 ppm NOAEC _{ADJ} 71 ppb NOAEC _{HEC} 60 ppb	200 UF_A $2 \times \sqrt{10}$ $\text{UF}_H 10$ $\text{UF}_S \sqrt{10}$	REL_{8h} = 0,70 µg.m⁻³ (0,30 ppb)

Le REL est conforté par les études de Kutzman *et al.*, (1985) et Feron *et al.*, (1978) qui ont exposé des rats Fisher à l'acroléine pendant 6h/j, 5j/semaine pendant 62 jours. Une LOAEC de 0,4 ppm a été identifiée pour des lésions de l'épithélium respiratoire. L'effet critique n'étant pas un effet irritant sensoriel, un ajustement temporel a été effectué pour convertir l'exposition sur une durée de 8h ($C^n \times T = K$ avec $n=1,2$; $\text{LOAEC}_{\text{ADJ}} = \text{LOAEC} \times 6/24 \times 5/7 \times 20/10$). Un ajustement allométrique a également été réalisé : $\text{LOAEC}_{\text{HEC}} = \text{LOAEC}_{\text{ADJ}} \times \text{DAF}$ avec $\text{DAF} = 0,85$). Un facteur d'incertitude total de 600 a ensuite été appliqué ($\text{UF}_{\text{A-TK}} = 2$, $\text{UF}_{\text{A-TD}} = \sqrt{10}$, $\text{UF}_H = 10$, $\text{UF}_S = \sqrt{10}$ et $\text{UF}_L = 3$). Le REL calculé à partir de ces études est de 0,46 µg.m⁻³ (0,20 ppb).

4.3 VTR pour des expositions chroniques

En 2003, l'EPA a défini une VTR de 0,02 µg.m⁻³ basée sur une étude de toxicité subchronique de Feron *et al.*, (1978) : Tableau 15. L'US EPA a considéré cette étude comme étant de meilleure qualité en comparaison avec l'étude court terme de Cassee *et al.*, (1996a) pour les raisons suivantes :

- le plus grand nombre d'animaux par test (6 animaux/sexe vs 6 mâles),
- la durée de l'étude (13 semaines vs 3 jours),
- les tests réalisés sur plusieurs espèces et les 2 sexes,
- l'évaluation de nombreux endpoints et de la relation dose-réponse.

L'étude de Feron *et al.*, (1978) a mis en évidence des lésions nasales chez des rats exposés à l'acroléine 6 heures par jour, 5 jours par semaine pendant 13 semaines à des concentrations de 0 ; 0,9 ; 3,2 ou 11 mg/m³. A partir de cette étude, une LOAEC expérimentale de 0,92 mg.m⁻³ (0,4 ppm) a été mise en évidence.

La LOAEC a été ajustée à une exposition continue selon le calcul suivant :

$$\text{LOAEC}_{\text{ADJ}} = 0,9 \text{ mg.m}^{-3} \times 6\text{h}/24\text{h} \times 5\text{j}/7\text{j} = 0,16 \text{ mg.m}^{-3}$$

Une LOAEC équivalente chez l'Homme (LOAEC_{HEC}) a été ensuite calculée à partir de la LOAEC ajustée chez l'animal (LOAEC_{ADJ}) pour tenir compte des différences dosimétriques entre l'espèce animale expérimentée et l'homme, selon le calcul suivant (gaz de catégorie 1⁹ selon l'US EPA entraînant des effets respiratoires avec une localisation extra-thoracique) :

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

$$\text{LOAEC}_{\text{HEC}} = 0,16 \times ((0,2/15) / (20/200)) = 0,02 \text{ mg.m}^{-3}$$

Avec : LOAEC_{HEC} = LOAEC chez l'Homme

LOAEC_{ADJ} = LOAEC chez l'animal ajusté sur la durée d'exposition

V_A = taux de ventilation chez le rat = 0,20 m³/j

SA_A = surface de la région extra-thoracique des rats = 15 cm²

V_H = taux de ventilation chez l'Homme = 20 m³/j

SA_H = surface de la région extra-thoracique chez l'Homme = 200 cm²

Enfin, l'US EPA a appliqué un facteur d'incertitude de 1000 à la dose critique comprenant :

- UF_A : 3 ($\sqrt{10}$) pour la transposition de l'animal à l'homme (toxicodynamie),
- UF_H : 10 pour la variabilité au sein de l'espèce humaine,
- UF_S : 10 pour l'adaptation d'une étude subchronique à des résultats chroniques,
- UF_L : 3 ($\sqrt{10}$) pour l'utilisation d'une LOAEC au lieu d'une NOAEC
- UF_D : 1 car les études sur la toxicité du développement et de la reproduction et les investigations chez d'autres espèces animales sont considérées comme suffisantes.

Tableau 15 : VTR chronique par inhalation établie par l'US EPA (2003)

Organisme (année)	Effet critique étude source	Espèce	Dose critique	UF	VTR
----------------------	--------------------------------	--------	---------------	----	-----

⁹ Gaz de catégorie 1 : gaz ayant une action locale au niveau du tractus respiratoire

US EPA (2003)	Lésions nasales Feron <i>et al.</i> , 1978	Rat	LOAEC 0,9 mg/m ³ LOAEC _{ADJ} 0,16 mg/m ³ LOAEC _{HEC} 0,02 mg/m ³	1000 UF _A 3 ($\sqrt{10}$) UF _H 10 UF _S 10 UF _L 3 ($\sqrt{10}$) UF _D 1	RfC = 0,02 µg.m⁻³ (0,08 ppb)
------------------	--	-----	---	---	---

L'US EPA a fixé un niveau de confiance moyen à cette VTR, un niveau de confiance moyen ayant été attribué à l'étude clé. En effet, bien que l'étude principale (chez 3 espèces) ait examiné de nombreux « endpoints », plusieurs points faibles ont été soulignés par l'US EPA :

- seules 3 sections de la cavité nasale ont été examinées,
- la faible taille de l'échantillon,
- l'absence de donnée sur l'incidence.
- le choix de la LOAEC minimum est soutenu par des études subchroniques sur 2 autres espèces (lapin et hamster) et une étude sur 3 jours (Cassée *et al.*, 1996a) chez le rat dans laquelle des lésions nasales de sévérité et type similaires ont été observées.

La confiance dans l'ensemble des données est faible à moyenne du fait du manque d'étude de toxicité chronique par inhalation et de l'incertitude liée à l'incidence/sévérité des lésions nasales pour des niveaux d'exposition subchroniques/chroniques plus faible que 0,4 ppm (0,9 mg.m⁻³).

En 2008, l'OEHHA a construit un REL chronique de 0,35 µg.m⁻³ basé sur une étude de toxicité subchronique chez des rats mâles Fisher exposés à l'acroléine 6 heures par jour, 5 jours par semaine pendant 13 semaines consécutives (Dorman *et al.*, 2008) : Tableau 16. A 0,6 ppm, les auteurs ont mis en évidence des lésions de l'épithélium des voies respiratoires supérieures. Pour l'effet critique retenu, les auteurs ont observé une LOAEC de 0,6 ppm et une NOAEC 0,2 ppm (0,46 mg.m⁻³). L'OEHHA retient la NOAEC comme concentration critique.

L'effet critique n'étant pas une irritation via le nerf trijumeau, un ajustement au temps de la dose critique a été effectué selon le calcul suivant :

$$\text{NOAEC}_{\text{ADJ}} = 0,46 \times 6/24 \times 5/7 = 0,08 \text{ mg.m}^{-3}$$

A partir de cette NOAEC_{ADJ}, il a été calculé une concentration équivalente humaine, NOAEC_{HEC}, à partir d'un modèle de dynamique des fluides du formaldéhyde en considérant que l'acroléine et le formaldéhyde entraînent leurs effets localement au niveau de l'épithélium respiratoire et se déposent de la même manière dans les voies nasales (Kimbell *et al.*, 2001 cité dans OEHHA, 2008).

$$\text{NOAEC}_{\text{HEC}} = \text{NOAEC}_{\text{ADJ}} \times \text{DAF} = 0,08 \times 0,85 = 0,067 \text{ mg.m}^{-3}$$

Un facteur d'incertitude total de 200 a ensuite été appliqué au NOAEC_{HEC}. Cet UF total se décompose de la manière suivante :

- UF_A = $\sqrt{10}$ (toxicodynamie) x 2 (utilisation du modèle du formaldéhyde)
- UF_H = 10 (exacerbation potentielle de l'asthme chez les enfants)

-
- $UF_S = \sqrt{10}$ (exposition de 8-12% de la durée de vie).

Tableau 16 : VTR chronique par inhalation établie par l'OEHHA (2008)

Organisme (année)	Effet critique étude source	Espèce	Concentration critique	UF	VTR
OEHHA (2008)	Lésion de l'épithélium des voies aériennes supérieures Dorman <i>et al.</i> , 2008	Rat Fisher adulte	LOAEL 0,6 ppm NOAEC 0,2 ppm NOAEC _{ADJ} 36 ppb NOAEC _{HEC} 30 ppb	200 UF _A 2x $\sqrt{10}$ UF _H 10 UF _L 1 UF _S $\sqrt{10}$	REL_{chronique} = 0,35 µg.m⁻³ (0,15 ppb)

Le REL est conforté par les études de Kutzman *et al.* (1985) et Feron *et al.* (1978). Une LOAEC de 0,4 ppm a été identifiée pour des lésions de l'épithélium des voies aériennes supérieures. L'effet critique n'étant pas un effet irritant sensoriel, un ajustement temporel a été effectué pour convertir l'exposition sur une durée de 8h ($LOAEC_{ADJ} = LOAEC \times 6/24 \times 5/7$). Un ajustement allométrique a également été réalisé ($LOAEC_{HEC} = LOAEC_{ADJ} \times DAF$ avec $DAF = 0,85$). Un facteur d'incertitude total de 600 a ensuite été appliqué ($UF_{A-TK} = 2$, $UF_{A-TD} = \sqrt{10}$, $UF_H = 10$, $UF_S = \sqrt{10}$ et $UF_L = 3$). Le REL calculé à partir de ces études est de 0,1 µg.m⁻³ (0,04 ppb).

En 2000, Santé Canada a calculé une Tolerable concentration (TC) de 0,4 µg.m⁻³ (Santé Canada, 2000) (Tableau 17).

Suite à une exposition à l'acroléine 6 heures par jour pendant 3 jours chez des rats, des cas modérés à graves de désorganisation, nécrose, épaississement et desquamation de l'épithélium nasal ont été observés (Cassee *et al.*, 1996a). De manière générale, les études « court terme » ne sont pas adaptées pour construire une VTR. Cependant, l'étude de Cassee *et al.*, est celle qui a mis en évidence des effets aux plus faibles doses et les effets mis en évidence dans cette étude sont similaires aux changements observés au cours d'essais biologiques à plus long terme.

Une concentration associée à une hausse de 5 % de la fréquence des lésions non néoplasiques dans l'épithélium nasal ou benchmark concentration BMC₀₅ a été calculée. La BMC₀₅ calculée de 0,14 mg.m⁻³ a été retenue comme dose critique¹⁰.

Un ajustement temporel a été effectué pour tenir compte de l'extrapolation de l'exposition intermittente à une exposition continue bien qu'il n'ait pas été prouvé qu'une exposition continue agrave les lésions : $BMC_{05\ ADJ} = 0,14 \times 6h/24h = 0,035\ mg.m^{-3}$.

¹⁰ Contrairement à d'autres valeurs proposées par Santé Canada, c'est bien la concentration associée à une hausse de 5% de la fréquence des lésions dans l'épithélium nasal qui a été utilisée et non la limite inférieure de l'intervalle de confiance de 95 % à cause de l'instabilité des données due à la petite taille des groupes expérimentaux.

A cette dose critique ajustée, un facteur d'incertitude de 100 pour la variabilité inter-espèces ($UF_A = 10$) et la variabilité intra-espèce ($UF_H = 10$) a été appliqué. En l'absence de données sur l'aggravation des effets critiques avec l'augmentation de l'exposition, aucun facteur d'incertitude supplémentaire n'est utilisé pour tenir compte de l'attribution d'une VTR chronique à partir de l'exposition d'une étude à court terme.

Tableau 17 : VTR chronique par inhalation établie par Santé Canada (2000)

Organisme (année)	Effet critique Étude source	Espèce	Dose critique	UF	VTR
Santé Canada (2000)	Lésions nasales (désorganisation, nécrose, épaississement, desquamation et hyperplasie de l'épithélium respiratoire nasal) Cassee et al., 1996a	Rat	BMC ₀₅ 0,14 µg/m ³ BMC _{0,5} ADJ 0,035 mg/m ³	100 UF _A 10 UF _H 10	CT = 0,4 µg.m⁻³ (0,17 ppb)

Une VTR de 0,6 µg.m⁻³ a également été calculée en se basant sur une LOAEC de 0,57 mg.m⁻³ pour les lésions non néoplasiques de l'épithélium nasal observées dans l'étude de Cassee et al. (1996a). Un facteur d'incertitude de 1000 a été appliqué à la dose critique (LOAEC) pour tenir compte de la variabilité inter-espèces (UF_A = 10), de la variabilité au sein de l'espèce humaine (UF_H = 10), de l'utilisation d'une LOAEC au lieu d'une NOAEC et pour l'ajustement de l'exposition intermittente à l'exposition continue (UF_{L/S} = 10). En l'absence de données sur l'aggravation des effets critiques avec l'augmentation de l'exposition, aucun facteur d'incertitude supplémentaire, pour tenir compte de l'attribution d'une VTR chronique à partir de l'exposition d'une étude à court terme, n'a été utilisé. Selon Santé Canada, les 2 VTR sont jugées « prudentes » car des réductions de la teneur en glutathion ont été observées à des concentrations plus faibles chez d'autres lignées de rats.

En 2002, l'OMS/CICAD¹¹ a suivi le même raisonnement que Santé Canada et retient donc une valeur « Tolerable Concentration » provisoire de 0,4 µg.m⁻³ (Tableau 18).

Tableau 18 : VTR chronique par inhalation établie par l'OMS (2002)

Organisme (année)	Effet critique Étude source	Espèce	Dose critique	UF	VTR
OMS (2002)	Lésions de l'épithélium nasal (modification, nécrose, épaississement, desquamation, hyperplasie) Cassee et al., 1996a	Rat Wistar	BMC ₀₅ 0,14 mg.m ⁻³ BMC ₀₅ ADJ 0,035 mg.m ⁻³	100 UF _A 10 UF _H 10	TC provisoire = 0,4 µg.m⁻³ (0,17 ppb)

¹¹ Concise International Chemical Assessment Document

5 Proposition de VTR aiguë par voie inhalée

5.1 Choix de l'effet critique

L'acroléine est un irritant des voies respiratoires et/ou des muqueuses oculaires. Les symptômes précoces observés suite à une exposition aiguë par inhalation sont une irritation sensorielle, puis des lésions (brûlures chimiques) des voies respiratoires¹². Le tissu nasal semble être la cible la plus sensible à l'irritation sensorielle, avec une apparition d'une sensation d'irritation notable après une exposition de quelques secondes à 0,3 ppm. Des concentrations plus importantes (2-5 ppm) entraînent des irritations plus sévères sur l'ensemble du tractus respiratoire, puis des brûlures chimiques.

Ainsi, le CES a décidé de retenir comme effet critique les effets irritants sensoriels sur l'appareil respiratoire supérieur.

5.2 Analyse des VTR aiguës existantes

Deux VTR aiguës par inhalation sont disponibles : celle de l'OEHHA (2008) de **2,5 µg.m⁻³** (1,1 ppb) et celle de l'ATSDR (2007) de **6,9 µg.m⁻³** (0,003 ppm).

Le CES n'a pas retenu la VTR de l'OEHHA. Il a considéré la LOAEC issue d'une expérience réalisée avec des concentrations croissantes d'acroléine (Weber-Tschopp *et al.*, 1977) non fiable du fait de difficultés métrologiques (écart-type des mesures non connu avec des mesures des concentrations par colorimétrie).

L'ATSDR a retenu la même étude clé que l'OEHHA mais a considéré l'expérience réalisée à concentration constante, ce qui permet d'être sûr de la concentration mesurée dans l'étude de Weber-Tschopp *et al.* (1977). Plusieurs points ont été discutés par les membres du CES :

¹² Il n'existe pas de consensus sur la définition du terme d'« irritation sensorielle », traduit de l'anglais *sensory irritation*. Celle-ci peut se définir comme un effet chimio-sensoriel, c'est-à-dire une interaction entre la substance chimique et les terminaisons nerveuses du nerf trijumeaux. Cette irritation sensorielle pourrait être une composante de la sensation d'irritation oculaire et respiratoire, la stimulation du nerf trijumeau conduisant alors à des phénomènes de protection pour l'individu (réduction de la fréquence respiratoire par exemple) avant l'apparition de lésions des tissus ou des cellules. Ces effets sont à distinguer de la perception olfactive. De même, l'irritation sensorielle doit être distinguée de l'inflammation ou de toute autre lésion tissulaire ou cellulaire résultant de l'exposition à des agents irritants. L'irritation sensorielle pourrait par contre être responsable d'autres effets observés (inconfort décrit par les sujets par exemple) à des concentrations égales ou inférieures à celles associées aux autres effets (inflammatoires, lésionnels, etc.) de l'irritation. (Afsset, 2008 ; Alarie, 1973).

- L'application d'un facteur d'incertitude de 10 pour l'utilisation d'une LOAEC (UF_L) n'est pas clairement explicitée dans le rapport de l'ATSDR mais le CES a considéré que cet UF_L de 10 pouvait être justifié puisque des effets apparaissent à des doses inférieures à la LOAEC retenue dans l'étude de Weber-Tschopp *et al.* menée à des concentrations croissantes (irritation oculaire dès 0,09 ppm).
- L'éventuelle application d'un ajustement temporel réalisé par l'application de la loi de Haber simplifiée. Selon cette loi, la concentration et le temps sont considérés comme des paramètres d'influence équivalente sur la toxicité. Ceci conduit à considérer que l'incidence et/ou la sévérité d'un effet dépend de l'exposition totale à une substance potentiellement毒ique sans faire de distinction entre les pics d'exposition et les expositions plus étalées dans le temps. Cependant, il est communément admis que les effets irritants sensoriels seraient dépendants de la concentration plutôt que de la dose totale et/ou de la durée d'exposition (Belkebir *et al.*, 2011). Ainsi, il ne serait pas nécessaire d'appliquer un ajustement temporel. La VTR de l'ATSDR étant basée sur des sensations d'irritation nasale et de la gorge, l'ATSDR n'a donc pas, à juste titre, appliqué d'ajustement temporel.
- Bien que plus récente, l'étude réalisée par Dwivedi *et al.*, 2015 ne remet pas en question l'étude de Weber-Tschopp *et al.*, 1977 qui a été retenue par l'ATSDR pour construire sa valeur. En effet, l'étude de Dwivedi *et al.*, 2015 est réalisée sur un nombre limité d'individus ($n=18$), et ne montre pas d'effet fonctionnel respiratoire et rapporte seulement une sensation d'irritation oculaire mineure à 0,1 ppm mais qui n'est pas cliniquement objectivée.

Les experts de l'Anses ont retenu la VTR de l'ATSDR de $6,9 \mu\text{g.m}^{-3}$ (0,003 ppm) jugeant celle-ci de bonne qualité.

Pour les substances irritantes telles que l'acroléine, le CES décide de retenir une durée d'application de 24 h

Niveau de confiance de cette VTR aiguë :

Le niveau de confiance global a été attribué à cette VTR en se basant sur les critères suivants :

- Niveau de confiance dans la nature et la qualité des données : **Fort**, la littérature scientifique pour l'acroléine est abondante. De nombreuses études montrent des effets similaires pour des gammes de concentration similaires.
- Niveau de confiance dans le choix de l'effet critique et le mode d'action : **Fort**, l'effet critique est récurrent dans la littérature, le mécanisme d'action de la substance est également bien établi dans la littérature.
- Niveau de confiance dans choix de l'étude clé : **Fort**, l'étude clef est bien réalisée, l'effectif est important, il y a beaucoup de paramètres mesurés.

-
- Niveau de confiance dans le choix de la dose critique : **Fort**, de nombreuses études décrivent des effets à doses comparables.

Le niveau de confiance global pour cette VTR est donc **Fort**.

6 Proposition de VTR subchronique par voie inhalée

6.1 Choix de l'effet critique

L'effet critique retenu suite à une exposition subchronique à l'acroléine est la lésion de l'épithélium respiratoire des voies aériennes supérieures. En effet, ces lésions sont bien décrites avec une relation causale établie à partir de nombreuses données animales et mécanistiques.

Les experts de l'Anses retiennent comme effet critique la lésion de l'épithélium de l'appareil respiratoire supérieur pour des expositions subchroniques.

6.2 Analyse des VTR subchroniques existantes

Deux VTR subchroniques par inhalation sont disponibles, proposées par l'OEHHHA (2008), et l'ATSDR (2007).

L'ATSDR a retenu l'étude de Feron *et al.*, (1978) qui ne met en évidence des effets à la LOAEC que chez 1 rat sur 12. Les experts considèrent qu'au vu du faible nombre de rats atteints et en absence d'étude statistique réalisée, 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 subchronique de l'ATSDR basée sur l'étude de Feron *et al.*, (1978) n'est pas retenue du fait de la qualité de l'étude. La VTR subchronique de l'OEHHHA, ne peut également pas être retenue, bien que basée sur une étude de bonne qualité (Dorman *et al.*, 2008). En effet, l'OEHHHA réalise une ajustement allométrique basé sur l'utilisation d'un modèle de dynamique des fluides dans la cavité nasale, la construction de cette valeur ne suit pas les recommandations méthodologiques de l'Anses pour la construction des VTR (Anses, 2017).

Les experts de l'Anses ne retiennent pas les VTR existantes et proposent de construire une VTR subchronique.

7 Construction d'une VTR subchronique par voie inhalée

7.1 Choix de l'effet critique

L'acroléine est une substance irritante des voies respiratoires ou des muqueuses oculaires. Les symptômes observés, suite à une exposition par inhalation, incluent une irritation nasale, de la gorge et des poumons, un œdème pulmonaire, des hémorragies, etc. Le tissu nasal semble être une cible la plus sensible avec une apparition d'une irritation notable en quelques secondes (0,3 ppm). Des concentrations plus importantes (2-5 ppm) entraînent des irritations plus sévères sur l'ensemble du tractus respiratoire. De plus, du fait de sa grande réactivité, l'acroléine exerce sa toxicité au niveau du point d'entrée dans l'organisme.

Les experts de l'Anses retiennent comme effet critique les effets irritants sur l'appareil respiratoire supérieur qui conduisent à une lésion de l'épithélium pour des expositions répétées.

7.2 Choix de la concentration critique

Deux études, Dorman *et al.*, (2008) et Feron *et al.*, (1978), ont été également choisies par des organismes internationaux reconnus dans le cadre de construction de VTR.

Les 2 études ont exposé le corps entier des animaux pendant 13 semaines et ont évalué de nombreux paramètres dont des modifications histopathologiques. Elles mettent en évidence des effets sur l'appareil respiratoire, et plus particulièrement au niveau de la cavité nasale, avec une relation dose-réponse. Les méthodes analytiques utilisées respectivement par les auteurs sont satisfaisantes et ne conduisent pas à écarter l'une et/ou l'autre des études. Feron *et al.*, ont injecté directement dans le chromatographe, couplé à un détecteur par ionisation de flamme, les mélanges de gaz auxquels étaient exposés les animaux. Dorman *et al.*, ont contrôlé les concentrations d'exposition par des prélèvements actifs sur 2,4 DNPH (après passage sur un filtre ozone pour empêcher les interférences), extraits ensuite à l'acétonitrile et analysés par HPLC. Ces deux études peuvent donc être retenues pour la construction d'une VTR subchronique.

Le choix de l'étude de Dorman *et al.*, par les experts de l'Anses par rapport à celle de Feron *et al.*, est basé sur différents paramètres :

Dans l'étude de Dorman *et al.*, des rats mâles Fisher (n=360) ont été exposés 13 semaines (6h/j, 5j/semaine) par inhalation à des concentrations égales à 0 – 0,02 – 0,06 – 0,2 – 0,6 et 1,8 ppm. Les auteurs ont mis en évidence des lésions de l'épithélium respiratoire supérieur (hyperplasie, métaplasie squameuse, inflammation) dépendantes de la concentration et de la localisation suite à une exposition d'au moins 4 jours à des concentrations supérieures à 0,6 ppm. Une NOAEC de 0,2 ppm est indiquée par Dorman *et al.*, (2008).

- un plus grand nombre d'animaux par test (60 mâles/dose vs 6 animaux/sexe/dose),
- un plus grand nombre de doses testées (5 doses vs 3 doses),
- un plus grand nombre de sections de la cavité nasale examinées (6 sections vs 3),
- la description des données d'incidence contrairement à l'étude de Feron *et al.*, 1978,
- la fiabilité de la dose critique : dans l'étude de Feron *et al.*, les effets observés à la LOAEC n'apparaissent que chez 1 rat sur 12. Au vu du faible nombre de rats atteints et en l'absence d'étude statistique réalisée, cette concentration ne peut pas être considérée comme une LOAEC mais apporte une indication d'effets possibles à une concentration de cet ordre de valeur,
- la date de la publication (2008 vs 1978).

Cependant, l'étude de Feron *et al.*, (1978) compare les effets chez des rats, des lapins et des hamsters exposés 13 semaines, 6h/j et 5j/semaines à 0,4 ; 1,4 et 4 ppm d'acroléine chez les 2 sexes et sur plusieurs espèces (rat, hamster, cobaye) indiquant que le rat est l'espèce la plus sensible. Les résultats de cette étude, et principalement ceux rapportés chez le rat, permettent de supporter le choix de l'étude de Dorman *et al.*, (2008) comme étude source.

Ainsi, les experts de l'Anses retiennent l'étude de Dorman *et al.* (2008) comme étude clé.

Les experts de l'Anses ont décidé de retenir comme concentration critique la NOAEC de 0,2 ppm (0,46 mg.m⁻³) proposée par les auteurs.

7.3 Ajustement temporel

Dans l'étude de Dorman *et al.*, (2008) des rats mâles Fisher (n=360) ont été exposés 13 semaines (6h/j, 5j/semaine) par inhalation. 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 :

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

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

7.4 Ajustement allométrique

Une NOAEC équivalente chez l'Homme (NOAEC_{HEC}) a été calculée à partir de la NOAEC issue de l'étude source pour tenir compte des différences dosimétriques entre l'espèce animale et l'Homme. L'acroléine étant considérée comme un gaz de catégorie 1 qui, selon l'US EPA entraîne des effets respiratoires avec une localisation extra-thoracique. Conformément à la méthode de construction de VTR établie par l'Anses, les experts ont appliqué la formule suivante :

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

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

Avec : NOAEC_{HEC} = NOAEC chez l'Homme

NOAEC_{ADJ} = NOAEC ajustée chez l'animal

V_A = taux de ventilation chez le rat = 0,20 m^3/j

SA_A = surface de la région extra-thoracique des rats = 15 cm^2

V_H = taux de ventilation chez l'Homme = 20 m^3/j

SA_H = surface de la région extra-thoracique chez l'Homme = 200 cm^2

7.5 Choix des facteurs d'incertitude

Le calcul de la VTR à partir de la NOAEC_{HEC} a été effectué à l'aide des facteurs d'incertitude suivants (Anses, 2017) :

- Variabilité inter-espèces (UF_A)

Pour tenir compte de la variabilité inter-espèces, un ajustement allométrique a été réalisé et a permis de calculer une concentration équivalente humaine, à l'aide de l'équation précédemment citée. Pour tenir compte de la variabilité toxicodynamique et d'incertitudes résiduelles, un facteur d'incertitude supplémentaire a été fixé à 2,5 selon les recommandations de l'IPCS (IPCS, 2005) et sur la base de la méthodologie de l'Anses (Anses, 2017).

$UF_{A-TD} = 2,5$ (variabilité inter-espèces)

- Variabilité intra-espèce (UF_H)

Le facteur 10 est conservé par défaut lors de l'utilisation d'études réalisées chez l'animal, pour tenir compte de la variabilité au sein de l'espèce humaine et des populations sensibles (enfants, notamment, en lien avec l'asthme).

$UF_H = 10$ (variabilité intra-espèce ou interindividuelle)

Un facteur d'incertitude global de 25 est donc utilisé pour la construction de la VTR subchronique.

7.6 Proposition de VTR suchronique par voie respiratoire

$$VTR = 0,44 \mu\text{g.m}^{-3} (2.10^4 \text{ppm})$$

7.7 Niveau de confiance

Le niveau de confiance global a été attribué à cette VTR en se basant sur les critères suivants :

- Niveau de confiance dans la nature et la qualité des données : **Fort**, la littérature scientifique pour l'acroléine est abondante. De nombreuses études montrent des effets similaires pour des gammes de concentration similaires.
- Niveau de confiance dans le choix de l'effet critique et le mode d'action : **Fort**, l'effet critique est récurrent dans la littérature, le mécanisme d'action de la substance est également bien établi dans la littérature.
- Niveau de confiance dans choix de l'étude clé : **Fort**, l'étude clef est bien réalisée, l'effectif est important, il y a beaucoup de paramètres mesurés.
- Niveau de confiance dans le choix de la dose critique : **Fort**, de nombreuses études décrivent des effets à doses comparables.

Le niveau de confiance global pour cette VTR est donc **Fort**.

8 Proposition de VTR chronique par voie inhalée

8.1 Choix de l'effet critique

L'effet critique retenu suite à une exposition chronique à l'acroléine est la lésion de l'épithélium respiratoire des voies aériennes supérieures. En effet, ces lésions sont bien décrites avec une relation causale établi à partir de nombreuses données animales et mécanistiques.

Les experts de l'Anses retiennent comme effet critique la lésion de l'épithélium de l'appareil respiratoire supérieur pour des expositions répétées.

8.2 Analyse des VTR chroniques existantes

Quatre VTR chroniques par inhalation sont disponibles, proposées par l'OEHHA (2008), l'US EPA (2003), Santé Canada (2000) et l'OMS (2002).

Les VTR de Santé Canada et de l'OMS n'ont pas été retenues car elles se basent sur une étude de toxicité aiguë (Cassee et al., 1996a).

L'US EPA a retenu l'étude de Feron *et al.*, (1978) qui ne met en évidence des effets à la LOAEC que chez 1 rat sur 12. Les experts considèrent qu'au vu du faible nombre de rats atteints et en absence d'étude statistique réalisée, 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 chronique de l'US EPA basé sur l'étude de Feron *et al.*, (1978) n'est cependant pas retenue du fait de la faible qualité de l'étude. La VTR chronique de l'OEHHA, pour laquelle un ajustement temporel a été appliqué, ne peut également pas être retenue bien que basée sur une étude de bonne qualité (Dorman *et al.*, 2008). En effet, l'OEHHA réalise une ajustement allométrique basé sur l'utilisation d'un modèle de dynamique des fluides dans la cavité nasale, la construction de cette valeur ne suit pas les recommandations méthodologiques de l'Anses pour la construction des VTR (Anses, 2017).

Les experts de l'Anses ne retiennent pas les VTR existantes et propose de construire une VTR chronique.

9 Construction d'une VTR chronique par voie inhalée

9.1 Choix de l'effet critique

L'acroléine est une substance irritante des voies respiratoires ou des muqueuses oculaires. Les symptômes observés suite à une exposition par inhalation incluent une irritation nasale, de la gorge et des poumons, un œdème pulmonaire, des hémorragies, etc. Le tissu nasal semble être une cible la plus sensible avec une apparition d'une irritation notable en quelques secondes (0,3 ppm). Des concentrations plus importantes (2-5 ppm) entraînent des irritations plus sévères sur l'ensemble du tractus respiratoire. De plus, du fait de sa grande réactivité, l'acroléine exerce sa toxicité au niveau du point d'entrée dans l'organisme.

Les experts de l'Anses retiennent comme effet critique les effets irritants sur l'appareil respiratoire supérieur qui conduisent à une lésion de l'épithélium.

9.2 Choix de la concentration critique

Deux études, Dorman *et al.*, (2008) et Feron *et al.*, (1978) ont été également choisies par des organismes internationaux reconnus dans le cadre de construction de VTR.

Les experts de l'Anses retiennent l'étude de Dorman *et al.*, (2008) pour les raisons présentées au chapitre 7.2.

Dans l'étude de Dorman *et al.*, (2008) des rats mâles Fisher ($n = 360$) ont été exposés 13 semaines (6h/j, 5j/semaine) par inhalation à des concentrations égales à 0 – 0,02 – 0,06 – 0,2 – 0,6 et 1,8 ppm. Les auteurs ont mis en évidence des lésions de l'épithélium respiratoire supérieur (hyperplasie, métaplasie squameuse, inflammation) dépendantes de la concentration et de la localisation suite à une exposition d'au moins 4 jours à des concentrations supérieures à 0,6 ppm. Une NOAEC de 0,2 ppm est indiquée par Dorman *et al.*, (2008).

Les experts de l'Anses ont décidé de retenir comme concentration critique la NOAEC de 0,2 ppm (0,46 mg.m⁻³) proposée par les auteurs.

9.3 Ajustement temporel

Dans l'étude de Dorman *et al.*, (2008) des rats mâles Fisher ($n = 360$) ont été exposés 13 semaines (6h/j, 5j/semaine) par inhalation. 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 :

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

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

9.4 Ajustement allométrique

Une NOAEC équivalente chez l'Homme (NOAEL_{HEC}) a été calculée à partir de la NOAEC issue de l'étude source pour tenir compte des différences dosimétriques entre l'espèce animale et l'Homme. L'acroléine étant considérée comme un gaz de catégorie 1 qui, selon l'US EPA entraîne des effets respiratoires avec une localisation extra-thoracique. Conformément à la méthode de construction de VTR établie par l'Anses (Anses, 2017), les experts ont appliqué la formule suivante :

$$\text{NOAEC}_{\text{HEC}} = \text{NOAEC}_{\text{ADJ}} \times \text{Regional Gas Dose Ratio} = \text{NOAEC} \times (V_{\text{A}}/\text{SA}_{\text{A}})/(V_{\text{H}}/\text{SA}_{\text{H}})$$

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

Avec : NOAEC_{HEC} = NOAEC chez l'Homme

NOAEC_{ADJ} = NOAEC ajustée chez l'animal

V_{A} = taux de ventilation chez le rat = 0,20 m³/j

SA_{A} = surface de la région extra-thoracique des rats = 15 cm²

V_{H} = taux de ventilation chez l'Homme = 20 m³/j

SA_{H} = surface de la région extra-thoracique chez l'Homme = 200 cm²

9.5 Choix des facteurs d'incertitude

- Variabilité inter-espèces (UF_A)

Pour tenir compte de la variabilité inter-espèces, un ajustement allométrique a été réalisé et a permis de calculer une concentration équivalente humaine, à l'aide de l'équation précédemment citée. Pour tenir compte de la variabilité toxicodynamique et d'incertitudes résiduelles, un facteur d'incertitude supplémentaire a été fixé à 2,5 selon les recommandations de l'IPCS (IPCS, 2005) et sur la base de la méthodologie de l'Anses (Anses, 2017).

$$\mathbf{UF_{A-TD} = 2,5 \text{ (variabilité inter-espèces)}}$$

- Variabilité intra-espèce (UF_H)

Le facteur 10 est conservé par défaut lors de l'utilisation d'études réalisées chez l'animal, pour tenir compte de la variabilité au sein de l'espèce humaine et des populations sensibles (enfants, notamment, en lien avec l'asthme).

$$\mathbf{UF_{H} = 10 \text{ (variabilité intra-espèce ou interindividuelle)}}$$

- Transposition d'une exposition subchronique à chronique et manque de données (UF_{S/D}).

L'insuffisance de données relatives aux effets liés à une exposition chronique a conduit à réaliser une extrapolation à partir d'effets subchroniques. La durée de l'étude clé sélectionnée, considérée en toxicologie comme « subchronique » (les animaux ont été exposés 5 jours par semaine pendant 13 semaines), correspond approximativement à 10 % de la vie des animaux, ce qui, chez l'Homme, correspondrait à environ 7 ans d'exposition selon les conventions.

De même, les données sont insuffisantes afin d'évaluer si des effets similaires pourraient apparaître suite à une exposition chronique à des concentrations inférieures à celles testées dans les études subchroniques. De plus, d'autres effets, non observés dans les études d'exposition subchronique, pourraient apparaître suite à une exposition répétée à long terme (pathologies respiratoires chroniques).

Ainsi, les experts de l'Anses ont décidé d'appliquer une valeur de 3 pour ce facteur.

UF_{S/D} = 3

Un facteur d'incertitude global de 75 est donc utilisé pour la construction de la VTR chronique.

9.6 Proposition de VTR chronique par voie respiratoire

$$\text{VTR} = 0,15 \text{ } \mu\text{g.m}^{-3} (6.10^{-5}\text{ppm})$$

9.7 Niveau de confiance

Le niveau de confiance global a été attribué à cette VTR en se basant sur les critères suivants :

- Niveau de confiance dans la nature et la qualité des données : **Fort**, la littérature scientifique pour l'acroléine est abondante. De nombreuses études montrent des effets similaires pour des gammes de concentration similaires.
- Niveau de confiance dans le choix de l'effet critique et le mode d'action : **Fort**, l'effet critique est récurrent dans la littérature, le mécanisme d'action de la substance est également bien établi dans la littérature.
- Niveau de confiance dans choix de l'étude clé : **Fort**, l'étude clef est bien réalisée, l'effectif est important, il y a beaucoup de paramètres mesurés.
- Niveau de confiance dans le choix de la dose critique : **Fort**, de nombreuses études décrivent des effets à doses comparables.

Le niveau de confiance global pour cette VTR est donc **Fort**.

10 Conclusions du CES

Pour rappel, dans le cadre des VTR et en lien avec les scénarios généralement pris en compte en évaluation des risques sanitaires chez l'Homme, l'Anses distingue trois types de durée d'exposition :

- Pour les expositions aiguës, de 1 à 14 jours. Pour les substances irritantes telles que l'acroléine, le CES décide de retenir une durée d'application de 24 h ;
- Pour les expositions subchroniques, de 15 à 364 jours ;
- Pour les expositions chroniques, à partir de 365 jours.

La VTR aiguë élaborée par l'ATSDR étant de bonne qualité et répondant aux exigences de l'Anses en termes de méthode de construction est retenue en tant que VTR aiguë (Tableau 19). Un niveau de confiance fort a été attribué à cette VTR.

Le CES attire cependant l'attention sur le fait que cette VTR ne protège pas d'effets liés à d'éventuels pics d'exposition.

Tableau 19 : VTR aiguë par voie respiratoire pour l'acroléine

Effet critique (étude clé)	Concentration critique	UF	VTR
Irritation nasale et de la gorge, diminution de la fréquence respiratoire ATSDR, 2007 (Weber-Tschopp et al., 1977) Etude réalisée chez l'Homme	LOAEC 0,3 ppm	100 UF _H 10 UF _L 10	VTR = 6,9 µg.m⁻³ (3 ppb)
Niveau de confiance Fort			

Une VTR subchronique par voie respiratoire est proposée pour l'acroléine basé sur des lésions de l'épithélium respiratoire supérieur chez des rats (Tableau 20 : VTR subchronique par voie respiratoire pour l'acroléine). Un niveau de confiance fort a été attribué à cette VTR.

Tableau 20 : VTR subchronique par voie respiratoire pour l'acroléine

Effet critique (étude clé)	Concentration critique	UF	VTR
Lésion de l'épithélium respiratoire supérieur chez des rats Fisher adultes Dorman et al., 2008	LOAEC = 0,6 ppm NOAEC = 0,2 ppm <u>Ajustement temporel</u> NOAEC _{ADJ} = 0,036 ppm (0,08 mg.m ⁻³)	25 UF _A 2,5 UF _H 10	VTR = 0,44 µg.m⁻³ (2.10⁻⁴ ppm)
Niveau de confiance Fort			

	<u>Ajustement allométrique</u> NOAEC _{HEC} = 0,0048 ppm		
--	---	--	--

Une VTR chronique par voie respiratoire est proposée pour l'acroléine basé sur des lésions de l'épithélium respiratoire supérieur chez des rats (Tableau 21 : VTR chronique par voie respiratoire pour l'acroléine). Un niveau de confiance fort a été attribué à cette VTR.

Il est à noter que l'acroléine est au programme de travail du CIRC en 2020 pour une réévaluation de son potentiel cancérogène, l'Anses pourra mettre à jour la VTR chronique au regard des conclusions du CIRC.

Tableau 21 : VTR chronique par voie respiratoire pour l'acroléine

Effet critique (étude clé)	Concentration critique	UF	VTR
Lésion de l'épithélium respiratoire supérieur chez des rats Fisher adultes Dorman <i>et al.</i> , 2008	LOAEC = 0,6 ppm NOAEC = 0,2 ppm <u>Ajustement temporel</u> NOAEC _{ADJ} = 0,036 ppm (0,08 mg.m ⁻³) <u>Ajustement allométrique</u> NOAEC _{HEC} = 0,0048 ppm	75 UF _A 2,5 UF _H 10 UF _{S/D} 3	VTR = 0,15 µg.m⁻³ (6.10⁻⁵ ppm) Niveau de confiance Fort

Date de validation du rapport d'expertise collective par le comité d'experts spécialisé : le 28/11/2019.

Signature :

Maisons-Alfort, le

Au nom des experts du CES
«Valeurs sanitaires de référence »,

M.xxxxx
Le président du CES

11 Bibliographie

Date de fin de la bibliographie : 31/08/2019

- Afsset (Agence française de sécurité sanitaire de l'environnement et du travail)¹³ (2007a). En partenariat avec le CSTB. Valeurs guides de qualité d'air intérieur : document cadre et éléments méthodologiques. (Afsset, Maisons-Alfort) 53 p.
- Afsset (Agence française de sécurité sanitaire de l'environnement et du travail) (2007b) Propositions de Valeurs Guides de qualité d'Air Intérieur. Formaldéhyde. (Afsset, Maisons-Alfort) 78p.
- Afsset (Agence française de sécurité sanitaire de l'environnement et du travail) (2008) Evaluation des risques sanitaires liés à la présence de formaldéhyde dans les environnements intérieurs et extérieurs. Toxicité du formaldéhyde. Etat des connaissances sur la caractérisation des dangers et choix des valeurs toxicologiques de référence. (Afsset, Maisons-Alfort) 79p.
- Afsset (Agence française de sécurité sanitaire de l'environnement et du travail) (2010) Spirales anti-moustiques. Risques sanitaires liés à l'exposition aux émissions de fumées. (Afsset, Maisons-Alfort) 137p.
- Alarie Y. (1973) Sensory irritation by airborne chemicals. *CRC Crit Rev Toxicol.* 2(3):299-363.
- Annesi-Maesano I, Hulin M, Lavaud F, Raherison C, Kopferschmitt C, de Blay F, André Charpin D, Denis C. (2012) Poor air quality in classrooms related to asthma and rhinitis in primary schoolchildren of the French 6 Cities Study. *Thorax.* 67(8):682-8.
- Anses (Agence Nationale de Sécurité Sanitaire Alimentation Environnement Travail) (2011) Proposition de valeurs guides de qualité d'air intérieur. Evolution de la méthode d'élaboration des valeurs guides de qualité d'air intérieur. (Anses, Maisons-Alfort) 79 p.
- Arrêté du 19 mai 2004 relatif au contrôle de la mise sur le marché des substances actives biocides et à l'autorisation de mise sur le marché des produits biocides.
- ATSDR (Agency for Toxic Substances and Disease Registry) (2007) Toxicological profile for acrolein. (ATSDR, Atlanta, Georgia) 227 p.
- Banerjee S. and Annesi-Maesano I. (2012). Spatial variability of indoor air pollutants in schools. A multilevel approach. *Atmospheric Environment;* 61: 558-561.
- Bein K, Leikauf GD. (2011) Acrolein - a pulmonary hazard. *Mol Nutr Food Res.* 55(9):1342-60.
- Belkebir E, Rousselle C, Duboudin C, Bodin L, Bonvallet N. (2011) Haber's rule duration adjustments should not be used systematically for risk assessment in public health decision-making. *Toxicol Lett* 204 (2-3):148-55.
- Billionnet C, Gay E, Kirchner S, Leynaert B, Annesi-Maesano I. (2011) Quantitative assessments of indoor air pollution and respiratory health in a population-based sample of French dwellings. *Environ Res* 111(3):425-34.
- Bonnemain B. Poison gas and the first World War: key role of pharmacists *Rev Hist Pharm (Paris).* 2016 Jun;64(390):175-192.
- Buckley LA, Jiang XZ, James RA, Morgan KT, Barrow CS. (1984) Respiratory tract lesions induced by sensory irritants at the RD50 concentration. *Toxicol Appl Pharmacol* 74(3):417-29.

¹³ Depuis le 01/07/2010 l'Afssa et l'Afsset ont fusionné pour créer l'Anses, agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail.

- Cassee FR, Groten JP, Feron VJ. (1996a) Changes in the nasal epithelium of rats exposed by inhalation to mixtures of formaldehyde, acetaldehyde, and acrolein. *Fundam Appl Toxicol.* 29(2):208-18.
- Cassee FR, Arts JH, Groten JP, Feron VJ. (1996b) Sensory irritation to mixtures of formaldehyde, acrolein, and acetaldehyde in rats. *Arch Toxicol.* 70(6):329-37.
- Circulaire interministérielle N°DGS/SD7B/2005/273 du 25 février 2005 relative à la prise en compte des effets sur la santé de la pollution de l'air dans les études d'impact des infrastructures routières
- CE (Commission européenne) (2001) European Union Risk Assessment Report. Acryaldehyde. Office for Official Publications of the European Communities, No. EUR 19728 EN (Office for Official Publications of the European Communities, Luxembourg) Joint Research Centre 109 p.
- CE (Commission européenne) (2005) Critical Appraisal of the Setting and Implementation on Indoor Exposure Limits in European Union. The Index Project. Final Report.
- CIRC (Centre International de Recherche sur le Cancer) (1995) IARC Monographs on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans. Volume 63. Dry Cleaning, Some Chlorinated Solvents and Other Industrial Chemicals. Acrolein p337-372 (IARC, Lyon) 551p.
- CITEPA (Centre Interprofessionnel Technique d'Études de la Pollution Atmosphérique) (2011) Inventaire des émissions de polluants atmosphériques et de gaz à effet de serre en France – séries sectorielles et analyse étendue. Format SECTEN. 328 p.
- Cohen SM, Garland EM, St John M, Okamura T, Smith RA. (1992) Acrolein initiates rat urinary bladder carcinogenesis. *Cancer Res.* 1;52(13):3577-81.
- Conklin DJ, Haberzettl P, Jagatheesan G, Kong M, Hoyle GW. Role of TRPA1 in acute cardiopulmonary toxicity of inhaled acrolein. *Toxicol Appl Pharmacol.* 2017 Jun 1 ; 324:61-72.
- Corley RA, Kabilan S, Kuprat AP, Carson JP, Minard KR, Jacob RE, Timchalk C, Glenny R, Pipavath S, Cox T, Wallis CD, Larson RF, Fanucchi MV, Postlethwait EM, Einstein DR. (2012) Comparative computational modeling of airflows and vapor dosimetry in the respiratory tracts of rat, monkey, and human. *Toxicol Sci.* 128(2):500-16
- Costa DL, Kutzman RS, Lehmann JR, Drew RT. (1986) Altered lung function and structure in the rat after subchronic exposure to acrolein. *Am Rev Respir Dis.* 133(2):286-91.
- Daimon M, Sugiyama K, Kameda W, Saitoh T, Oizumi T, Hirata A, Yamaguchi H, Ohnuma H, Igarashi M, Kato T. (2003) Increased urinary levels of pentosidine, pyrraline and acrolein adduct in type 2 diabetes. *Endocr J.* 50(1):61-7.
- Darley EF, Middleton JT, Garber J. (1960) Plant damage and eye irritation from ozone-hydrocarbon reactions. *Agricultural and food chemistry.* 8(6) :483-485
- Delmas MC, Leynaert B, Com-Ruelle L, Annesi-Maesano I, Fuhrman C. (2008) Asthme : prévalence et impact sur la vie quotidienne. Résumé de l'analyse des données de l'enquête décennale santé 2003 de l'Insee. Collection « Maladies chroniques et traumatismes ». Février 2008. (<http://www.invs.sante.fr/publications/2008/asthme/Resume SCI Asthme%202003 Web.pdf>, date de consultation 19/10/2012)
- Directive 67/548/CEE modifiée du 27 juin 1967 concernant le rapprochement des dispositions législatives, réglementaires et administratives relatives à la classification, l'emballage et l'étiquetage des substances dangereuses
- Directive européenne 98/8/CE du parlement européen et du conseil du 16 février 1998 concernant la mise sur le marché des produits biocides
- Directive 2010/5/UE de la commission du 8 février 2010 modifiant la directive 98/8/CE du Parlement européen et du Conseil aux fins de l'inscription de l'acroléine en tant que substance active à l'annexe I de ladite directive
- Dorman DC, Struve MF, Wong BA, Marshall MW, Gross EA, Willson GA. (2008) Respiratory tract responses in male rats following subchronic acrolein inhalation. *Inhal Toxicol.* 20(3):205-16.

- Dwivedi AM, Johanson G, Lorentzen JC, Palmberg L, Sjögren B, Ernstgård L. Acute effects of acrolein in human volunteers during controlled exposure. *Inhal Toxicol.* 2015;27(14):810-21.
- Faroon O, Roney N, Taylor J, Ashizawa A, et al. (2008) Acrolein environmental levels and potential for human exposure. *Toxicology and Industrial Health* 24(8), 543-564.
- Feron VJ, Kruysse A, Til HP, Immel HR. (1978) Repeated exposure to acrolein vapour: subacute studies in hamsters, rats and rabbits. *Toxicology*.9(1-2):47-57.
- Graboski MS, McCormick RL (1998) Combustion of fat and vegetable oil derived fuels in diesel engines. *Progress in Energy and Combustion Science* 24(2), 125-164.
- Gilbert, N. L., M. Guay, et al. (2005). Levels and determinants of formaldehyde, acetaldehyde, and acrolein in residential indoor air in Prince Edward Island, Canada. *Environmental Research* 99(1): 11-17.
- Hazari M.S., Griggs J., Winsett D.W., Haykal-Coates N., Ledbetter A., Costa D.L., Farraj A.K. A single exposure to acrolein desensitizes baroreflex responsiveness and increases cardiac arrhythmias in normotensive and hypertensive rats.
- Hecht SS. (1999) Tobacco smoke carcinogens and lung cancer. *J Natl Cancer Inst.* 91(14):1194-210.
- Henning, R. J., Johnson, G. T., Coyle, J. P., & Harbison, R. D. (2017). Acrolein Can Cause Cardiovascular Disease: A Review. *Cardiovascular Toxicology*, 17(3), 227–236..
- HSDB (2009) Acrolein. <http://toxnet.nlm.nih.gov/cgi-bin/sis/search/f?./temp/~mQBW80:1> – date consultation 2012
- INERIS (Institut national de l'environnement industriel et des risques) (2008a) Seuils de Toxicité aiguë. Acroléine. Rapport d'étude N°04DR191. (INERIS, Verneuil en Hallatte) 54p
- INRS (Institut National de Recherche et de Sécurité pour la prévention des accidents du travail et des maladies professionnelles) (1999) Fiche Toxicologique n°57. Acroléine. Edition 1999 (INRS, Paris) 6p.
- INRS, Institut National de Recherche et de Sécurité pour la prévention des accidents du travail et des maladies professionnelles (2007) Métropol 001 Aldéhydes. 18p. IPCS (International Programme on Chemical Safety) (2005) Harmonization Project Document No. 2 Chemical-specific adjustment factors for interspecies differences and human variability : guidance document for use of data in dose/concentration assessment. (OMS, Genève) 100p.
- Jeelani R, Chatzicharalampous C, Kohan-Ghadir HR, Awonuga A, Joshi N, Morris RT, Abu-Soud HM. Acrolein, a commonly found environmental toxin, causes oocyte mitochondrial dysfunction and negatively affects embryo development. *Free Radic Res.* 2018 Jun 11:1-191. doi: 10.1080/10715762.2018.1487559. [Epub ahead of print].
- Katragadda, H. R., Fullana A., et al. (2010). Emissions of volatile aldehydes from heated cooking oils. *Food Chemistry*. 120(1): 59-65.
- Kimbell JS, Subramaniam RP. (2001) Use of computational fluid dynamics models for dosimetry of inhaled gases in the nasal passages. *Inhal Toxicol.* 2001 May;13(5):325-34.
- Kurhanewicz N, Ledbetter A, Farraj A, Hazari M. TRPA1 mediates the cardiac effects of acrolein through parasympathetic dominance but also sympathetic modulation in mice. *Toxicol Appl Pharmacol.* 2018 May 15;347:104-114.
- Kutzman RS, Wehner RW, Haber SB. (1984) Selected responses of hypertension-sensitive and resistant rats to inhaled acrolein. *Toxicology*. 31(1):53-65.
- Kutzman RS, Popenoe EA, Schmaeler M, Drew RT. (1985) Changes in rat lung structure and composition as a result of subchronic exposure to acrolein. *Toxicology*.34(2):139-51.
- Kutzman RS, Wehner RW, Haber SB. (1986) The impact of inhaled acrolein on hypertension-sensitive and resistant rats. *J Environ Pathol Toxicol Oncol.* 6(5-6):97-108.

- Leikauf GD. (1992) Mechanisms of aldehyde-induced bronchial reactivity: role of airway epithelium. *Res Rep Health Eff Inst.* (49):1-35.
- Leung G, Sun W, Zheng L, Brookes S, Tully M, Shi R. (2011) Anti-acrolein treatment improves behavioral outcome and alleviates myelin damage in experimental autoimmune encephalomyelitis mouse. *Neuroscience.* 173:150-5.
- Lin TC, Krishnaswamy G, Chi DS (2008) Incense smoke: Clinical, structural and molecular effects on airway disease. *Clinical and Molecular Allergy* 6 : 3.
- Lopachin RM, Gavin T, Barber DS. (2008) Type-2 alkenes mediate synaptotoxicity in neurodegenerative diseases. *Neurotoxicology.* 29(5):871-82.
- Lovell MA, Xie C, Markesberry WR. (2001) Acrolein is increased in Alzheimer's disease brain and is toxic to primary hippocampal cultures. *Neurobiol Aging.* 22(2):187-94.
- Lyon JP, Jenkins LJ Jr, Jones RA, Coon RA, Siegel J. (1970) Repeated and continuous exposure of laboratory animals to acrolein. *Toxicol Appl Pharmacol.* 17(3):726-32.
- Moretto N, Volpi G, Pastore F, Facchinetto F. (2012) Acrolein effects in pulmonary cells: relevance to chronic obstructive pulmonary disease. *Ann N Y Acad Sci.* 2012 Jul;1259:39-46.
- Morris JB, Stanek J, Gianutsos G. (1999) Sensory nerve-mediated immediate nasal responses to inspired acrolein. *J Appl Physiol.* 87(5):1877-86.
- Morris JB, Symanowicz PT, Olsen JE, Thrall RS, Cloutier MM, Hubbard AK. (2003) Immediate sensory nerve-mediated respiratory responses to irritants in healthy and allergic airway-diseased mice. *J Appl Physiol.* 94(4):1563-71.
- NRC (National Research Council) (2010) Acute Exposure Guideline Levels for Selected Airborne Chemicals: Volume 8. Chapter 1. Acrolein. Acute Exposure Guideline Levels p13-48 (The National Academies Press, Washington, D.C.) 448 p.
- NRL (Naval Research Laboratory) (2006). Passive Badge Assessment for Long-term, Low-level Air Monitoring on Submarines: Acrolein Badge Validation. NRL/MR/6100--06-8969
- O'Brien E, Spiess PC, Habibovic A, Hristova M, Bauer RA, Randall MJ, Poynter ME, van der Vliet A. (2016). J Inhalation of the reactive aldehyde acrolein promotes antigen sensitization to ovalbumin and enhances neutrophilic inflammation. *Immunotoxicol.* 13(2):191-7.
- OEHHA (Office of Environmental Health Hazard Assessment) (OEHHA) (2008) Acrolein Reference Exposure Level. Appendix D1. Technical Support Document. Air Toxics Hot Spots Program Technical Support Document for the Derivation of Noncancer Reference Exposure Levels p42-67 (OEHHA, Oakland, California) 131p.
- OQAI (Observatoire de la qualité de l'air intérieur) (2006). Campagne nationale Logements : État de la qualité de l'air dans les logements français, Rapport final référencé DDD/SB-2006-57, Kirchner S., Arenes J-F., Cochet C. et al. ; Novembre 2006 – 165 pages
- OMS (Organisation Mondiale pour la santé) (1992) Environmental Health Criteria 127. Acrolein. (OMS, Genève) <http://www.inchem.org/documents/ehc/ehc/ehc127.htm>
- OMS (Organisation Mondiale pour la santé) (2002) Concise International Chemical Assessment Document 43. Acrolein. (OMS, Genève) 52p.
- OMS (Organisation Mondiale pour la santé) (2000). WHO Air Quality Guidelines for Europe, second edition No.91.
- OMS (Organisation Mondiale pour la santé) (2006). Development of WHO guidelines for indoor air quality, Report on a working group meeting.
- OMS (Organisation Mondiale pour la santé) (2009). WHO guidelines for indoor air quality: dampness and mould. WHO Regional Office for Europe. <http://www.euro.who.int/>
- OMS (Organisation Mondiale pour la santé) (2010). WHO guidelines for indoor air quality: selected pollutants. WHO European Centre for Environment and Health, Bonn Office. WHO Regional

- Office for Europe. 484 p.
http://www.euro.who.int/_data/assets/pdf_file/0009/128169/e94535.pdf
- Ontario Ministry of the Environment (2009) Ontario air standards for acrolein. (Ontario) 111 p.
- Park YS, Taniguchi N. (2008) Acrolein induces inflammatory response underlying endothelial dysfunction: a risk factor for atherosclerosis. *Ann N Y Acad Sci.* 1126:185-9.
- Perez CM, Hazari MS, Ledbetter AD, Haykal-Coates N, Carll AP, Cascio WE, Winsett DW, Costa DL, Farraj AK. *Inhal Toxicol.* (2015). 27(1):54-63. Acrolein inhalation alters arterial blood gases and triggers carotid body-mediated cardiovascular responses in hypertensive rats doi: 10.3109/08958378.2014.984881.
- Règlement 1272/2008 relatif à la classification, l'étiquetage et l'emballage des substances et des mélanges (CLP).
- DeCastro (2014). *PLoS One.* 2014 May 9;9(5). Acrolein and asthma attack prevalence in a representative sample of the United States adult population 2000-2009.
- RIVM (2007) Heath-based guideline values for the indoor environment. No. 609021044/2007, Bilthoven, The Netherlands
- Roux E, Hyvelin JM, Savineau JP, Marthan R. (1999) Human isolated airway contraction: interaction between air pollutants and passive sensitization. *Am J Respir Crit Care Med.* 160(2):439-45.
- Santé Canada (1987) Directives d'exposition concernant la qualité de l'air des résidences. Rapport du Comité consultatif fédéral-provincial de l'hygiène du milieu et du travail. (Santé Canada, Ottawa, Ontario) 26 p.
- Santé Canada et Environnement Canada (2000) Liste des substances d'intérêt prioritaire, Rapport d'évaluation. Acroléine. (Environnement Canada et Santé Canada, Québec) 68p.
- Seaman V. Y., Bennett D. H. and Cahill T. M. (2007). Origin, occurrence, and source emission rate of acrolein in residential indoor air. *Environ. Sci. Technol.* 41 : 6940-6946.
- Seaman, V. Y., Bennett D. H., et al. (2009). Indoor acrolein emission and decay rates resulting from domestic cooking events. *Atmospheric Environment* 43(39): 6199-6204.
- Selmanoğlu G, Karacaoğlu E. Acrolein-mediated neurotoxicity in growing Wistar male rats. *Pestic Biochem Physiol.* 2018 ; 149:37-43.
- Sithu SD, Srivastava S, Siddiqui MA, Vladkovskaya E, Riggs DW, Conklin DJ, Haberzettl P, O'Toole TE, Bhattacharjee A, D'Souza SE. (2010) Exposure to acrolein by inhalation causes platelet activation. *Toxicol Appl Pharmacol.* 248(2):100-10.
- Shamoto-Nagai M, Maruyama W, Hashizume Y, Yoshida M, Osawa T, Riederer P, Naoi M. (2007) In parkinsonian substantia nigra, alpha-synuclein is modified by acrolein, a lipid-peroxidation product, and accumulates in the dopamine neurons with inhibition of proteasome activity. *J Neural Transm.* 114(12):1559-67.
- Sheldon LS, Clayton A, Jones B, et al. (1992). Indoor Pollutant Concentrations and Exposures. Final report. Sacramento, CA: California Air Resources Board. 338 p.
- Snow SJ, McGee MA, Henriquez A, Richards JE, Schladweiler MC, Ledbetter AD, Kodavanti UP. Respiratory Effects and Systemic Stress Response Following Acute Acrolein Inhalation in Rats. *Toxicol Sci.* 2017 Aug 1;158(2):454-464.
- Steinhagen WH, Barrow CS. (1984) Sensory irritation structure-activity study of inhaled aldehydes in B6C3F1 and Swiss-Webster mice. *Toxicol Appl Pharmacol.* 72(3):495-503.
- Stevens JF, Maier CS. (2008) Acrolein: sources, metabolism, and biomolecular interactions relevant to human health and disease. *Mol Nutr Food Res.* 52(1):7-25.
- Sthijns MM, Randall MJ, Bast A, Haenen GR. Adaptation to acrolein through upregulating the protection by glutathione in human bronchial epithelial cells: the materialization of the hormesis concept. *Biochem Biophys Res Commun.* 2014 Apr 18;446(4):1029-34..

- Sun Y, Ito S, Nishio N, Tanaka Y, Chen N, Liu L, Isobe K. Enhancement of the acrolein-induced production of reactive oxygen species and lung injury by GADD34. *Oxid Med Cell Longev*. 2015 ; 2015:170309.
- TCEQ (Texas Commission on Environmental Quality) (2010) Acrolein. CAS Registry Number : 107-02-8. Development Support Document. (TCEQ, Texas) 36 p.
- Thompson LC, Ledbetter AD, Haykal-Coates N, Cascio WE, Hazari MS, Farraj AK. Acrolein Inhalation Alters Myocardial Synchrony and Performance at and Below Exposure Concentrations that Cause Ventilatory Responses. *Cardiovasc Toxicol*. 2017 Apr;17(2):97-108.
- US EPA (US Environmental Protection Agency) (2003) Toxicological review od acrolein (CAS No. 107-02-8) in support of Summary Information on the Integrated Risk Information System (IRIS). EPA/635/R-03/003. May 2003. (US EPA, Washington DC) 98 p.
- Wang HT, Lin JH, Yang CH, Haung CH, Weng CW, Maan-Yuh Lin A, Lo YL, Chen WS, Tang MS. (2017). Acrolein induces mtDNA damages, mitochondrial fission and mitophagy in human lung cells. *Oncotarget*. 31;8(41):70406-70421.
- Weber-Tschopp A, Fischer T, Gierer R, Grandjean E. (1977) [Experimentally induced irritating effects of acrolein on men (author's transl)]. *Int Arch Occup Environ Health*. 40(2):117-30. German.
- Yang Y, Zhang Z, Zhang H, Hong K, Tang W, Zhao L, Lin H, Liu D, Mao J, Wu H, Jiang H. (2017). Effects of maternal acrolein exposure during pregnancy on testicular testosterone production in fetal rats. *Mol Med Rep*. 16(1):491-498.
- Yao L, Wu YT, Tian GX, Xia CQ, Zhang F, Zhang W. (2017). Acrolein Scavenger Hydralazine Prevents Streptozotocin-Induced Painful Diabetic Neuropathy and Spinal Neuroinflammation in Rats. *Anat Rec (Hoboken)*. ; 300(10):1858-1864.
- Yeager RP, Kushman M, Chemerynski S, Weil R, Fu X, White M, Callahan-Lyon P, Rosenfeldt H. (2016). Proposed Mode of Action for Acrolein Respiratory Toxicity Associated with Inhaled Tobacco Smoke. *Toxicol Sci*. 151(2):347-64.
- Zhang S, Chen H, Wang A, Liu Y, Hou H, Hu Q. (2017). Assessment of genotoxicity of four volatile pollutants from cigarette smoke based on the in vitro γ H2AX assay using high content screening. *Environ Toxicol Pharmacol*. 55:30-36.
- Xi J, Hu Q, Zhao L, Si Molecular Binding Contributes to Concentration Dependent Acrolein Deposition in Rat Upper Airways: CFD and Molecular Dynamics Analyses. *XA4Int J Mol Sci*. 2018 Mar 27;19(4). pii: E997. doi: 10.3390/ijms19040997).
- Xiong R, Wu Q, Muskhelishvili L, Davis K, Shemansky JM, Bryant M, Rosenfeldt H, Healy SM, Evaluating mode of action of acrolein toxicity in an in vitro human airway tissue model. 2018 Sep 10. doi: 10.1093/toxsci/kfy226.

ANNEXES

Annexe 1 : Recherche bibliographique complémentaire sur la période 2014 → 2019 – mots clés

Date de la recherche bibliographique :

Acrolein

Inhal* / Stud* / Long-term / Acute / Chronic / Subchronic

Effect* / health / toxic*

Etudes chez l'Homme

Human / Occupation* / Workers

Etudes chez l'animal

Mice / mouse / rat / guinea pig / rabbit

Requête SCOPUS

TITLE-ABS-KEY (acrolein)

AND

TITLE-ABS-KEY (inhal*) OR TITLE-ABS-KEY (long-term) OR TITLE-ABS-KEY (acute) OR TITLE-ABS-KEY (chronic) OR TITLE-ABS-KEY (effect*) OR TITLE-ABS-KEY (toxic*))

AND

(TITLE-ABS-KEY (man) OR TITLE-ABS-KEY (human) OR TITLE-ABS-KEY (animal) OR TITLE-ABS-KEY (mice) OR TITLE-ABS-KEY (rat) OR TITLE-ABS-KEY (guinea pig) OR TITLE-ABS-KEY (rabbit))

AND

(LIMIT-TO (PUBYEAR, 2019) OR LIMIT-TO (PUBYEAR, 2018) OR LIMIT-TO (PUBYEAR, 2017) OR LIMIT-TO (PUBYEAR, 2016) OR LIMIT-TO (PUBYEAR, 2015) OR LIMIT-TO (PUBYEAR, 2014))

AND

(LIMIT-TO (LANGUAGE, "English"))

>>> **32** résultats

Requête PUBMED

(("acrolein"[Supplementary Concept] OR "acrolein"[All Fields]) AND ("inhalation"[All Fields]) AND ("toxicity"[All Fields]))) AND ((2014/01/01)[PDAT] : "2019/12/31"[PDAT]) AND English[lang]

>>> **29** résultats

(acrolein[Title/Abstract] AND inhal*[Title/Abstract] AND acute[Title/Abstract] AND chronic[Title/Abstract] AND human[Title/Abstract] AND animal[Title/Abstract] AND rat[Title/Abstract] AND rabbit[Title/Abstract] AND mice[Title/Abstract] AND long-term[Title/Abstract] AND guinea pig[Title/Abstract] AND effect*[Title/Abstract] AND mouse[Title/Abstract] AND toxic[Title/Abstract] AND ("2014"[Date - Publication] : "3000"[Date - Publication])) AND english[Language]

Notes



Agence nationale de sécurité sanitaire
de l'alimentation, de l'environnement et du travail
14 rue Pierre et Marie Curie
F94701 Maisons-Alfort cedex
www.anses.fr
 [@Anses_fr](https://twitter.com/Anses_fr)