



anses

Valeurs guides
de qualité d'air intérieur

Étude de cas pour un mélange de substances irritantes

Avis de l'Anses
Rapport d'expertise collective

Août 2022

Connaître, évaluer, protéger

Maisons-Alfort, le 10 août 2022

AVIS

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

relatif à l'élaboration de valeurs de référence pour des mélanges de substances : état des connaissances sur les approches existantes pour la prise en compte des mélanges, application aux valeurs guides de qualité d'air intérieur (VGAi) et aux valeurs toxicologiques de référence (VTR)

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 a été saisie par la Direction générale de la santé (DGS) et la Direction de la prévention des risques (DGPR) le 2 juillet 2018 pour la réalisation de l'expertise suivante : « Evaluation de la pertinence d'un potentiel risque cumulé pour les substances benzène, toluène et xylènes ».

L'Anses s'est par ailleurs autosaisie le 24 avril 2016 pour la réalisation de l'expertise suivante : « Élaboration de VGAi pour un mélange ».

1. CONTEXTE ET OBJET DE LA SAISINE

La prise en compte de l'exposition humaine à des mélanges, ainsi que les risques sanitaires potentiels associés constituent un enjeu méthodologique pour l'Anses, notamment dans le cadre de ses missions pérennes d'expertise d'élaboration de valeurs de référence. Ces valeurs sont utiles, d'une part, pour l'évaluation des risques sur la santé, et, d'autre part, aux pouvoirs publics afin de fixer des concentrations réglementaires de substances chimiques qu'il convient de ne pas dépasser pour préserver la santé des populations (générale, travailleurs). Jusqu'à présent, il n'était proposé que des valeurs de référence pour une substance individuelle, ne prenant pas en compte la multi-exposition de la population.

L'Anses a lancé en 2016 des travaux d'expertise collective en vue d'élaborer des valeurs de référence pour des mélanges de substances chimiques. Les réflexions associées ont été mises en œuvre selon plusieurs phases d'expertise collective avec des objectifs distincts.

■ **Synthèse des connaissances sur les approches considérant les mélanges, en évaluation des risques sanitaires et pour l'élaboration des valeurs de référence**

L'Anses a dressé un état des lieux des méthodes existantes pour prendre en compte les mélanges dans les domaines de l'évaluation des risques sanitaires et de la construction de valeurs de référence. Ce rapport (intitulé « rapport méthodologique » dans cet avis) propose une série de recommandations méthodologiques, d'une part sur le choix des contaminants, et d'autre part sur les méthodes à employer pour la construction de valeurs de référence pour un mélange. Ces recommandations ont ensuite pu être appliquées à l'élaboration de valeurs guides de qualité d'air intérieur (VGAI) et de valeurs toxicologiques de référence (VTR) pour des mélanges de substances.

■ **Élaboration de VGAI pour un mélange de substances : étude de cas pour un mélange de substances irritantes**

En 10 ans d'expertise sur l'élaboration de VGAI (2007-2017), l'Anses a étudié une dizaine de polluants dont plusieurs aldéhydes (ou assimilés). La problématique des mélanges a été discutée pour l'acroléine et l'acétaldéhyde dont l'exposition est souvent simultanée et associée à une exposition au formaldéhyde. Les aldéhydes, du fait de leurs similitudes structurales, ont un comportement toxicodynamique similaire au niveau du tractus respiratoire qui est connu pour être leur cible principale. Leurs effets pourraient s'additionner, voire se potentialiser. Ainsi, dans le cadre d'une première étude de cas appliquée à la construction de VGAI mélange, l'Anses a mis en application les recommandations issues de l'état des lieux en vue d'élaborer des VGAI pour un mélange d'aldéhydes élargi à d'autres substances irritantes présentes dans l'air intérieur. Les réflexions ont été structurées conformément aux recommandations du rapport méthodologique et ont permis de tester l'applicabilité des modèles existants.

■ **Proposition d'une méthode d'élaboration de VTR pour un mélange de substances et application au mélange benzène, toluène, éthylbenzène et xylènes (BTEX)**

Dans le cadre de la gestion sanitaire des sites et sols pollués, les services de l'État et les Agences régionales de santé (ARS) sont régulièrement confrontés à la problématique de l'évaluation des risques pour la santé des populations simultanément exposées à plusieurs polluants. La question d'un potentiel effet cumulé des substances chimiques identifiées est, par ailleurs, fréquemment soulevée par les riverains, les associations ou encore les élus, dans des situations analogues de sites et sols pollués, effet parfois désigné sous le vocable d'« effet cocktail ».

Dans ce contexte, la DGS et la Direction de la prévention des risques (DGPR) ont saisi l'Anses le 2 juillet 2018 afin d'évaluer la pertinence d'un potentiel risque cumulé pour les substances benzène, toluène et xylènes. L'Anses a décidé d'instruire cette saisine en proposant une méthode d'élaboration de VTR pour les mélanges et en l'appliquant au mélange benzène, toluène, xylènes auquel l'Anses a ajouté l'éthylbenzène, cette substance étant généralement présente dans l'environnement conjointement avec le benzène, le toluène et les xylènes.

Le présent avis intègre et rend compte des résultats et conclusions issus de ces différentes expertises.

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'expertise relève du domaine de compétences des comités d'experts spécialisés (CES) « valeurs sanitaires de référence » (CES VSR) et « évaluation des risques liés aux milieux aériens » (CES Air).

- Concernant la synthèse des connaissances (rapport méthodologique)

L'Anses a confié l'expertise à deux experts rapporteurs, membre chacun d'un des 2 CES. Les travaux d'expertise ont été soumis régulièrement aux CES VSR et CES Air tant sur les aspects méthodologiques que scientifiques.

Le rapport méthodologique « État des connaissances sur les approches existantes pour la prise en compte des mélanges - Réflexion pour l'élaboration de valeurs de référence » tient compte des observations et éléments complémentaires transmis par les membres des CES. Ces travaux ont été discutés en CES VSR entre le 8 décembre 2016 et le 3 mai 2018 et en CES Air entre le 17 décembre 2015 et le 14 janvier 2021. Le rapport méthodologique a fait l'objet d'une consultation publique du 7 juin au 19 septembre 2021. Les commentaires reçus ont été examinés et discutés par les CES VSR et Air. La version finale du rapport a été adoptée par le CES VSR le 11 mars 2022.

- Concernant la construction de VGAI pour un mélange d'irritants

L'Anses a confié l'expertise à deux groupes de travail (GT) :

- le GT « VGAI Mélange », pour la sélection des substances chimiques du mélange et l'élaboration de la démarche VGAI pour un mélange d'irritants ;
- le GT « Métrologie » qui assure la cohérence des travaux d'expertise de l'Anses relatifs aux VGAI et aux VLEP en ce qui concerne l'évaluation des méthodes de mesures disponibles pour la comparaison des niveaux d'exposition sur le lieu de travail et dans l'air intérieur.

Les travaux d'expertise des GT ont été soumis régulièrement, en fonction de leur nature, au CES VSR ou au CES Air, tant sur les aspects méthodologiques que scientifiques.

Le rapport d'expertise collective « Construction de VGAI mélange : Étude de cas pour un mélange de substances irritantes » compilant les produits des 2 GT tient compte des observations et éléments complémentaires transmis par les membres des CES. Ces travaux ont été discutés en CES VSR entre le 13 septembre 2018 et le 12 mars 2021 et en CES Air entre le 6 avril 2018 et le 18 mars 2021. Ce rapport et les conclusions¹ ont fait l'objet d'une consultation publique du 7 juin au 19 septembre 2021. Les commentaires reçus ont été

¹ À l'exclusion de la partie « Accompagnement métrologique et mise en perspective » qui a été réalisée ultérieurement.

examinés et discutés par les CES VSR le 11 mars 2022 et Air le 4 octobre 2021. Les travaux relatifs à la démarche méthodologique et à l'élaboration de VGAI pour un mélange d'irritants ont été adoptés par le CES VSR réuni le 11 mars 2022. Les travaux d'expertise relatifs à l'accompagnement métrologique et la mise en perspective ont été adoptés par le CES Air le 12 mai 2022.

- **Concernant l'élaboration de VTR pour un mélange de substances et application au mélange benzène, toluène, éthylbenzène et xylènes (BTEX)**

L'Anses a confié l'expertise au GT « BTEX », rattaché au CES VSR. Les travaux d'expertise du GT ont été soumis régulièrement au CES VSR entre le 21 juin 2018 et le 11 mars 2022, tant sur les aspects méthodologiques que scientifiques.

Le rapport d'expertise collective « Méthode d'élaboration de VTR pour un mélange de substances et application au mélange benzène, toluène, éthylbenzène et xylènes (BTEX) » produit par le GT tient compte des observations et éléments complémentaires transmis par les membres du CES VSR. Un expert du GT VTR BTEX a exprimé une position divergente en ce qui concerne l'analyse de la publication Li *et al.* de 2010. Le motif de cette position divergente est détaillé en annexe 2 du rapport d'expertise collective.

La version finale du rapport a été adoptée par le CES VSR le 11 mars 2022. Lors de cette validation, un expert du CES VSR s'est abstenu. Cette abstention est détaillée en annexe 2 du rapport d'expertise collective.

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 : <https://dpi.sante.gouv.fr/>.

3. ANALYSE ET CONCLUSIONS DES CES

3.1. État des connaissances sur les approches existantes pour la prise en compte des mélanges : réflexion pour l'élaboration de valeurs de référence

Les données bibliographiques utilisées dans le rapport sont issues de revues de la littérature conduites sur les bases de données bibliographiques Pubmed, Scopus et Web of science jusqu'en septembre 2020, complétées par l'identification de rapports institutionnels, par les contributions des experts impliqués dans ces travaux et des retours suite à la consultation publique.

Cette première étape de l'expertise visait à réaliser un état des lieux des méthodes existantes pour prendre en compte les mélanges dans le domaine de l'évaluation des risques pour la santé humaine et la construction de valeurs de référence incluant les valeurs guides.

Dans le cadre de la gestion des risques liés aux pollutions des milieux, quelques familles chimiques sont déjà prises en compte en mélange et des valeurs guides ou des valeurs limites « mélange » sont proposées pour certaines de ces familles (ex. hydrocarbures aromatiques

polycycliques (HAP), pesticides, composés organiques volatils (COV), dioxines). Ces valeurs sont encore peu nombreuses et ne sont pas toutes fondées sur des considérations sanitaires : seules celles des HAP et des dioxines sont basées sur une notion d'équivalence toxique.

Des modèles prenant en compte les mélanges dans la démarche d'évaluation des risques sanitaires ont été proposés dans la littérature et sont utilisés depuis la publication des premiers guides d'agences américaines, telles que l'agence de protection de l'environnement (US EPA) dans les années 80.

En évaluation des risques liés à un mélange de substances, deux modèles intégrant ou non les interactions potentielles entre les contaminants, peuvent s'appliquer, selon les substances et les effets biologiques considérés :

- le modèle de l'additivité consiste à additionner les réponses biologiques de chaque contaminant d'un mélange pour évaluer le risque du mélange. L'additivité des doses implique que les substances du mélange agissent sur une même cible biologique et que seule l'amplitude de la réponse diffère. Ainsi, la toxicité de chaque substance est approximée relativement à une autre de manière quantitative. L'additivité des réponses repose sur l'hypothèse que les substances du mélange agissent indépendamment les unes des autres et que la réponse (probabilité d'apparition de l'effet) peut être prédite à partir de la réponse de chacun des constituants.
- lorsque l'effet d'un mélange ne peut être prédit par le principe de l'additivité, le modèle d'interactions s'applique. Il peut s'agir d'interactions positives (synergie ou supra-additivité) ou négatives (antagonisme ou infra-additivité). Ces interactions sont souvent étudiées pour des mélanges simples ($n = 2$) et à des doses plutôt élevées, pour comprendre les aspects mécanistiques explicatifs.

Le modèle de l'additivité, basé sur l'absence *a priori* d'interactions, considère que chaque substance du mélange n'a pas d'influence sur la toxicité des autres constituants. Si ce modèle est simpliste au regard de la réalité des mécanismes toxicologiques, il reste dans la plupart des cas plausible pour les expositions environnementales à faibles ou très faibles doses. Les études indiquent généralement que ce modèle prédit raisonnablement la toxicité des mélanges ayant des mécanismes d'action communs. Même si on peut observer des écarts entre réponses prédites et observées, elles restent d'une manière générale faibles (facteur 1 à 3). Ainsi, il est fait l'hypothèse qu'aux faibles doses une interaction (synergie ou antagonisme), si elle se produit, reste peu susceptible de générer un résultat très différent de l'additivité au regard des incertitudes inhérentes à la démarche même d'évaluation des risques. Ce modèle d'additivité est recommandé par les institutions d'évaluation des risques (US EPA, 2008 ; Kortenkamp, 2009 ; SCHER, 2011 ; EFSA, 2013).

Pour autant, les connaissances actuelles sur les mélanges ne permettent pas de vérifier l'absence d'interactions dans tous les cas de figures : peu d'études ont été réalisées aux doses environnementales avec des mélanges représentatifs des expositions réellement rencontrées sur le terrain. L'hypothèse d'additivité est utilisée par défaut, sauf si des données disponibles dans la littérature la remettent en cause.

Modèles d'évaluation des risques cumulés

Trois modèles d'évaluation des risques cumulés pour des mélanges de substances chimiques, fondés sur l'hypothèse d'additivité, sont principalement utilisés.

- *Hazard index* (HI)

Cette approche consiste à sommer les quotients de danger (QD) de chaque constituant du mélange (Équation 1). Son intérêt repose sur sa simplicité d'utilisation et sa capacité à être utilisable dans toutes les situations, dès lors qu'on dispose de VTR. L'inconvénient principal est que la VTR de chaque constituant est fondée sur un effet critique, qui peut être différent d'un constituant à l'autre, et conduire à une surestimation du risque. C'est pourquoi cette approche constitue la 1^{ère} étape dans les approches par paliers (si le HI est inférieur à 1, il n'est pas utile d'aller plus loin). Cette approche peut néanmoins être améliorée en considérant les données pour un organe cible ou effet spécifique commun. Elle est recommandée dans les guides méthodologiques pour la gestion des installations classées pour la protection de l'environnement (ICPE), des sites et sols pollués et dans le cadre des réglementations sur les produits phytopharmaceutiques et biocides.

$$HI = \sum_{i=1}^n QD_i = \sum_{i=1}^n \frac{DJE_i}{VTR_i}$$

Équation 1 : Principe de calcul du HI

où HI est le *Hazard index* (indice de risque), QD_i le quotient de danger du constituant i, DJE_i la dose journalière d'exposition au constituant i et VTR_i la VTR du constituant i.

- *Point of departure index* (PoDI)

Ce modèle a été proposé pour éviter les inconvénients du HI, liés au fait qu'il puisse reposer sur des effets critiques différents. Ce modèle consiste à comparer l'exposition des substances directement aux indicateurs de toxicité animale recueillis dans la littérature pour l'effet commun (Équation 2). Ces indicateurs sont les NOAEL, LOAEL et BMDL² (« *point of departure* » ou PoD). Dans l'idéal, il est souhaitable que les PoD soient de même nature. Le facteur d'incertitude n'étant pas pris en compte dans cette approche, le résultat est présenté avec une marge de sécurité équivalente à ce facteur global (généralement 100). Ce modèle est globalement peu appliqué par rapport aux autres.

$$PoDI = \sum_{i=1}^n \frac{DJE_i}{PoD_i}$$

Équation 2 : Principe de calcul du PoDI

où PoDI est le *Point of Departure Index* (indice de point de départ), DJE_i la dose journalière d'exposition du constituant i et PoD le point de départ du constituant i.

- *Relative potency factors/ toxic equivalency factors* (RPF / TEF)

Il s'agit de l'application historique du modèle d'additivité des doses où chaque constituant peut être considéré comme une dilution du constituant le plus toxique du mélange ou celui pour lequel les données toxicologiques comportent le moins d'incertitudes. Dans ce cadre, on exprime la dose du mélange (D_{mix} ou TEQ) comme la somme des doses pondérées par les facteurs de toxicité relative des constituants, appelé Facteur d'équivalence toxique ou facteur de puissance relative en français (cf Équation 3). Chaque facteur est construit en comparant le PoD du constituant à celui du composé de référence du mélange (Équation 4).

² LOAEL : *Lowest observed adverse effect level*; NOAEL : *No observed adverse effect level*, BMD : *Benchmark Dose*

$$D_{\text{mix}} = \sum_{i=1}^n \text{DJE}_i \cdot \text{RPF}_i \quad (M) \quad \text{OU} \quad \text{TEQ} = \sum_{i=1}^n \text{TEF}_i \cdot \text{DJE}_i$$

Équation 3 : Principe de calcul de D_{mix} et TEQ

où D_{mix} est la dose du mélange ou TEQ (*Toxicity Equivalency Quantity*) l'équivalent toxique du mélange, DJE_i la dose journalière d'exposition de chaque constituant i pondérée par son facteur de puissance relative (RPF_i) ou son facteur d'équivalence toxique (TEF_i).

$$\text{RPF}_i = \frac{\text{PoD}_{ci}}{\text{PoD}_i}$$

Équation 4 : Calcul des facteurs de puissance relative pour les substances i du mélange (RPF_i)

où PoD est l'indicateur toxicologique (NOAEL, LOAEL, BMDL, *etc.*) utilisé pour comparer la toxicité des substances, l'indice « ci » correspondant au composé index ou composé de référence et l'indice « i » se rapportant à l'un des composés du mélange.

Le QD pour le mélange (HQ_{mix}) est ensuite calculé comme le ratio entre la « dose du mélange » (D_{mix}) et la VTR du constituant de référence. Cette approche est intéressante, à partir du moment où il est possible d'identifier des effets communs et des mécanismes en lien avec des événements biologiques / physiologiques suffisamment connus. Bien que théoriquement basés sur un mécanisme spécifique, la plupart des RPF/TEF qui découlent de ces travaux ont été construits à partir de la comparaison de données toxicologiques variées, dès lors qu'une relation dose-réponse était disponible : différentes approches expérimentales (*in vivo / in vitro*), différentes durées ou voies d'exposition, ou encore différents indicateurs toxicologiques (LOAEL, NOAEL, BMD). Cela constitue un inconvénient majeur lorsque l'on s'intéresse à la notion de toxicité relative où ces différences peuvent générer des distorsions dans les potentiels toxiques.

En plus de ces trois modèles reposant sur l'hypothèse d'additivité, des modèles basés sur des interactions sont parfois spécifiques de mélanges particuliers : implication de paramètres précis (facteurs d'interactions basés sur les doses létales DL_{50}^3 , calcul de coefficient synergique ou antagoniste basé sur l'expérimentation, modélisation *Physiologically based pharmacokinetics* (PBPK)). L'utilisation de ce type de modèles nécessite des données expérimentales suffisamment nombreuses pour établir le niveau de preuve d'une interaction, ce qui est rarement le cas, dans les mélanges de substances à faibles doses associés aux expositions environnementales.

Sur la base de cet état de l'art, des recommandations visant à élaborer des valeurs de référence pour un mélange sont proposées. Elles concernent d'une part, le choix des contaminants, et d'autre part, les méthodes à employer pour la construction des valeurs de référence pour un mélange :

- ➔ identifier les substances pour lesquelles la population est co-exposée en se basant sur des études représentatives des expositions de la population ou des groupes de sous-population ;

³ DL50 : Dose létale pour 50 % des animaux exposés par voie orale ou cutanée (INRS, 2018)

- ➔ regrouper les substances sur la base d'effets ou de mécanismes communs en fonction des connaissances disponibles ;
- ➔ réaliser des profils toxicologiques intégrant les données sur les interactions potentielles pour les co-expositions les plus fréquentes ;
- ➔ utiliser l'hypothèse d'additivité, si les données recueillies dans les profils ne la remettent pas en cause (donc en approche par défaut) :
 - selon une approche simplifiée d'additivité (à la façon du Hazard Index ou HI) pour les substances dont le mécanisme n'est pas suffisamment connu ;
 - selon une approche d'additivité des doses à la façon des facteurs d'équivalence toxique ou de puissance relative (*Toxic Equivalency Factors* (TEF) ou *Relative Potency Factors* (RPF)) pour toutes les substances ayant des mécanismes ou des conséquences cellulaires communes.
- ➔ compléter la mise en œuvre de ces approches par l'identification du ou des constituants du mélange les plus contributeurs au risque.

3.2. Construction de VGAI mélange : étude de cas pour un mélange de substances irritantes

Considérant la problématique de l'exposition à des mélanges d'aldéhydes dans les environnements intérieurs, soulevée à l'occasion de la construction des VGAI pour le formaldéhyde, l'acroléine et l'acétaldéhyde, cette étude de cas s'est intéressée à un mélange d'aldéhydes pouvant être élargi à d'autres substances irritantes respiratoires et/ou oculaires présentes dans les environnements intérieurs. Conformément aux recommandations issues du rapport méthodologique, la démarche suivante a été mise en œuvre : (1) choix des substances constituant le mélange, (2) sélection d'un modèle de construction de VGAI pour un mélange d'irritants. Cela a permis de proposer une démarche VGAI pour un mélange d'irritants accompagnée de considérations métrologiques.

3.2.1. Choix des substances constituant le mélange d'irritants

Ce travail de sélection a consisté dans un premier temps à croiser la liste des substances présentes dans l'air intérieur élaborée par l'Observatoire de la qualité de l'air intérieur (OQAI) pour sa seconde campagne nationale « Logements » (CNL2) avec les données sur les propriétés irritantes réglementaires des substances chimiques (classification européenne « CLP » - Règlement (CE) 1272/2008). Dans un deuxième temps, la sélection des substances a été affinée en considérant les substances fréquemment détectées dans les environnements intérieurs (logements, bureaux, écoles) et en procédant à une recherche complémentaire pour les substances de la famille des aldéhydes, bien connues pour leurs propriétés irritantes. Finalement, la liste des substances sélectionnées a été complétée après consultation de plusieurs instances d'expertise au sein de l'Agence (CES Air, CES VSR et GT « Vigilance des produits chimiques »).

Le mélange d'étude est constitué de 15 substances irritantes pouvant être regroupées en 6 familles chimiques différentes :

- aldéhydes : acroléine, acétaldéhyde, formaldéhyde, propionaldéhyde, crotonaldéhyde, glyoxal, hexaldéhyde et butyraldéhyde ;
- hydrocarbures aromatiques : styrène, 1,2,4-triméthylbenzène, benzène ;
- phénols : phénol ;
- éthers de glycol : 2-butoxyéthanol ;

- composés inorganiques : dioxyde d'azote (NO₂) ;
- terpènes : limonène.

3.2.2. Sélection d'un modèle de construction de VGAI pour un mélange d'irritants

Afin d'orienter la sélection d'un modèle de construction de VGAI, une revue de la littérature sur les effets et mécanismes d'action « irritants » pour les 15 substances du mélange d'étude a été réalisée en intégrant les données sur les interactions potentielles.

Il est possible de différencier deux types d'irritations selon les effets observés et les mécanismes impliqués : l'irritation sensorielle (effet chimio-sensoriel) et l'irritation lésionnelle (lésions généralement locales des tissus).

Les données identifiées sur les effets irritants (oculaires et respiratoires) pour une exposition *via* l'air proviennent essentiellement d'études expérimentales conduites chez l'animal (rongeurs, principalement des souris et des rats) mais également chez l'être humain. Quelques données sont issues d'études épidémiologiques ou de rapports de cas.

Le mode d'action à l'origine des effets d'irritation sensorielle est commun à l'ensemble des substances. Il découle principalement de la mise en jeu d'un réflexe d'alerte et de protection de l'organisme vis-à-vis des substances chimiques en contact avec les muqueuses des yeux et des voies respiratoires. Ce réflexe est médié par le nerf trijumeau. Les effets d'irritation sensorielle apparaissent à des doses plus faibles que l'irritation induisant des dommages irréversibles.

Outre les paramètres quantitatifs classiques (NOAEL et LOAEL), un paramètre utilisé pour l'évaluation des effets irritants aigus, et plus spécifiquement l'irritation sensorielle respiratoire, a été identifié : la RD50. Mesurée chez l'animal, cette valeur correspond à la concentration d'exposition responsable d'une diminution de 50% de la fréquence respiratoire. Les études ayant mesuré des RD50 sont nombreuses et concernent toutes les substances du mélange d'étude hormis le glyoxal et le benzène.

Des corrélations sont observées entre la RD50 et (i) des LOAEL pour des irritants sensoriels identifiés chez l'être humain, (ii) des VLEP pour des irritants sensoriels identifiés chez l'être humain et (iii) des VTR pour des expositions aiguës. Des RD50 ont été utilisées pour élaborer des valeurs limites dans différents contextes (professionnel, qualité de l'air des bureaux, *etc.*). Les éléments analysés indiquent que la diminution de la fréquence respiratoire chez la souris, et donc la RD50, peut être utilisée comme marqueur de la réponse nociceptive (autrement dit, d'irritation sensorielle) chez l'animal. Concernant l'extrapolation des données à l'être humain, des réponses à l'irritation sensorielle sont également observables, même si elles sont qualitativement différentes de celles observées chez la souris. Contrairement aux effets irritants lésionnels, la RD50 chez la souris et plus largement les réponses réflexes à l'irritation sensorielle dans toutes les espèces, ne sont pas dépendantes de la durée de l'exposition aiguë à des irritants. De plus, en cas d'exposition aiguë, la prévention de l'irritation sensorielle prévient aussi les effets irritants lésionnels. Ce n'est pas nécessairement le cas quand l'exposition est prolongée ou répétée.

Une RD50 est disponible pour 13 des 15 substances du mélange d'étude et les études expérimentales disponibles, notamment chez l'être humain, rapportent des effets d'irritation sensorielle au niveau des yeux et/ou des voies respiratoires supérieures pour plusieurs substances du mélange d'étude.

La RD50 est le test de référence pour la mesure de l'irritation sensorielle respiratoire. Bien que parcellaires, les données actuellement disponibles concernant l'irritation sensorielle oculaire semblent indiquer que les concentrations irritantes pour les yeux sont les mêmes que celles qui sont irritantes pour les voies aériennes.

Considérant l'ensemble des éléments recensés sur la RD50, l'usage de cet indicateur **afin de comparer l'intensité des effets d'irritation sensorielle respiratoire de diverses substances chez l'être humain pour des expositions de courte durée par inhalation a été jugé pertinent.**

Conformément aux recommandations du rapport méthodologique, après avoir rassemblé les données toxicologiques pertinentes relatives aux substances du mélange d'étude, l'hypothèse d'additivité peut être appliquée par défaut. En effet, peu d'études ont investigué les synergies ou les antagonismes liés aux mélanges d'irritants et il est difficile d'en tirer des conclusions généralisables pour l'ensemble des substances du mélange d'étude. Les données identifiées pour les effets d'irritation sensorielle concernent les interactions entre 3 substances du mélange d'étude (formaldéhyde, acétaldéhyde et acroléine) et ne remettent pas en cause l'applicabilité de l'hypothèse d'additivité.

Pour élaborer la « démarche VGAI pour un mélange d'irritants », une **approche par facteurs de puissance relative (RPF)** a été mise en œuvre.

La RD50 est utilisée en tant que PoD, afin de réduire les incertitudes, tout en assumant les limites de l'usage de ce paramètre. De plus, comme explicité précédemment, le mécanisme d'action à l'origine des effets d'irritation sensorielle est commun à l'ensemble des substances, justifiant la mise en œuvre d'une approche d'additivité des doses plus élaborée que le HI. Les substances ne disposant pas de RD50 (benzène et glyoxal) ont été exclues du mélange final à considérer. A l'inverse, plusieurs substances disposant de RD50 et fréquemment rencontrées dans les environnements intérieurs, ont été intégrées au mélange final considéré (ozone, α -pinène, p-xylène, m-xylène, o-xylène, xylènes, éthylbenzène, toluène).

3.2.3. Présentation de la démarche « VGAI pour un mélange d'irritants »

Le résultat de cette étude de cas est une proposition de démarche permettant de prendre en compte les effets irritants sensoriels aigus d'un mélange de substances fréquemment rencontrées dans l'air intérieur. Ce n'est pas une VGAI telle que définie dans le guide méthodologique de l'Anses (2016a)⁴ puisque qu'il ne s'agit pas ici de proposer une valeur déterminée pour une substance ou un mélange précis.

Une première étape de la démarche consiste à calculer la « concentration normalisée du mélange » (C_m) à partir des données de concentration individuelle de chaque substance et des RPF calculés (RPF_i) (Tableau 1). Il s'agit conceptuellement de calculer, tel que mentionné dans l'

$$C_m = \sum_{i=1}^n (C_i \times RPF_i)$$

« C_m » : concentration normalisée du mélange
« C_i » : concentration d'une substance i
« RPF_i » : facteur d'équivalence toxique de la substance i

⁴ Une VGAI est définie comme une valeur numérique associée à un temps d'exposition correspondant à une concentration dans l'air d'une substance chimique en dessous de laquelle aucun effet sanitaire ou aucune nuisance ayant un retentissement sur la santé (dans le cas de composés odorants) ne sont en principe attendus pour la population générale.

Équation 5, une concentration « équivalente formaldéhyde » pour chaque substance (Ci) et de les sommer.

Équation 5 : Calcul de la concentration normalisée du mélange (Cm)

Tableau 1 : RPF calculés pour les substances du mélange d'irritants

Substances	RD50 mesurés chez la souris (ppm)	RPF
Acroléine	1,7	2,5
Ozone	4	1,1
Crotonaldéhyde	4,2	1
Formaldéhyde	4,3	1
Phénol	166	0,03
NO ₂	349	0,01
Styrène	574	0,007
1,2,4-triméthylbenzène	578	0,007
α-pinène	1052	0,004
Hexaldéhyde	1073	0,004
Butyraldéhyde	1274	0,003
Ethylbenzène	1306	0,003
p-xylène	1325	0,003
Limonène	1355	0,003
m-xylène	1360	0,003
o-xylène	1467	0,003
Xylènes	1470	0,003
Propionaldéhyde	2294	0,002
2-Butoxyéthanol	2825	0,002
Acétaldéhyde	3574	0,001
Toluène	4976	0,0009

Cette valeur Cm est ensuite comparée à la VGAI court terme pour l'irritation sensorielle du composé de référence, le formaldéhyde, qui est de 100 µg.m⁻³ (Anses, 2018). Si la concentration normalisée est inférieure à la VGAI, alors il n'est pas attendu d'effet d'irritation sensorielle dans la population.

Plus largement, cette démarche est applicable pour l'évaluation des risques d'irritation sensorielle liés à l'exposition aiguë par inhalation de n'importe quel mélange, sous réserve qu'un RPF puisse être calculé pour les substances considérées. Il est à noter que seuls les effets irritants sensoriels des substances en mélange sont pris en compte *via* la mise en œuvre de cette démarche. Les autres effets sanitaires aigus ou les effets sanitaires chroniques (y compris les effets irritants), induits individuellement par chacune de ces substances ne sont pas inclus dans la démarche. Ainsi, les valeurs de référence individuelles par inhalation (VGAI, VTR) construites pour les substances considérées sont à respecter (Figure 1).

Evaluation des risques sanitaires

Données individuelles de concentrations pour les substances du mélange

2 approches à conduire en parallèle

Risques liés aux effets sanitaires individuels des substances

Calcul des QD individuels

$$QD = \frac{DJE_i}{VTR_i}$$

Risques liés aux effets irritants du mélange

Calcul du QD pour le mélange

$$QD_{mélange} = \frac{C_m}{VTR_{Cl}}$$

DJE_i et VTR_i sont respectivement la dose journalière d'exposition et la VTR du constituant i ; C_m est la concentration normalisée du mélange et VTR_{Cl} est la VTR du composé de référence

Figure 1 : Évaluation des risques sanitaires pour des mélanges de substances irritantes rencontrées dans un environnement

Une analyse des limites et incertitudes a été réalisée et a porté sur le choix des substances constituant le mélange d'irritants et la sélection du modèle de construction de VGAI pour un mélange. Elle a relevé des inconnues en termes d'impact sur l'évaluation des effets irritants du mélange. Au global, les hypothèses retenues tendent majoritairement à surestimer le risque d'irritation sensorielle du mélange considéré.

3.2.4. Accompagnement métrologique des VGAI pour un mélange d'irritants

Des méthodes de mesure multi-composés et par famille chimique ou composés d'intérêt ont été identifiées afin de décrire et de discuter leur mise en œuvre pour la mesure des composés du mélange final d'irritants.

Concernant les méthodes de mesure multi-composés, trois méthodes de mesure dans l'air des lieux de travail et l'air intérieur ont été recensées auprès des sources reconnues proposées dans la méthodologie du GT « Métrologie », complétées par de la documentation de fabricants :

- Méthode n°1 : prélèvement par canister avec préconcentration et analyse par chromatographie gazeuse (GC/MS) ;
- Méthode n°2 : Prélèvement actif sur tube adsorbant multicouches, désorption thermique et analyse par chromatographie gazeuse (GC/MS) ;
- Méthode n°3 : analyseur par spectrométrie de masse à réaction de transfert de protons (spectrométrie de masse proton-transfert-réaction (PTR-MS)).

Ces méthodes visent la mesure de différents composés organiques volatils (COV). Les 2 premières ont déjà fait l'objet d'une évaluation selon la démarche mise en œuvre par le GT « Métrologie ». Cette démarche d'évaluation vise à recommander une ou plusieurs méthodes de référence permettant d'effectuer des mesures de concentration pour certaines substances du mélange d'irritants.

La méthode n°1 reposant sur un prélèvement par canister a été la seule méthode recommandée pour la mesure de l'acroléine. Cette méthode n'a pas été recommandée pour la mesure du toluène et de l'éthylbenzène en raison d'une insuffisance de données de validation pour ces composés.

La méthode n°2 concerne la mesure de composés organiques volatils (COV) sur tube multi-adsorbant par désorption thermique suivie d'une analyse par chromatographie en phase gazeuse avec détection par détecteur à ionisation de flamme ou spectrométrie de masse. Il s'agit d'une méthode de *screening* pour laquelle il existe peu de données de validation.

La méthode n°3 reposant sur la spectrométrie de masse à ionisation chimique par transfert de protons a été développée pour la mesure dans l'air ambiant. Il s'agit d'un instrument de mesure en continu et à lecture directe appelé PTR-MS. Les données de la littérature font état de limites sur l'identification des composés, sur les interférences et contraintes de réglages ainsi que sur un traitement de données pour correction de biais. Les données de validation de ces instruments de mesure en continu et à lecture directe déployés dans les environnements intérieurs restent à documenter à ce jour.

La recherche bibliographique a identifié des articles portant sur l'analyse simultanée de plusieurs COV et a permis de dresser une liste d'autres méthodes utilisées sur le terrain. Les études récentes portent sur les microcapteurs, appelés « systèmes capteurs ». Ce domaine technologique connaît une forte évolution depuis quelques années s'illustrant par une multiplication de systèmes capteurs disponibles sur le marché et un nombre croissant d'études et de projets sur le sujet. L'expertise de l'Anses dédiée à ces « systèmes capteurs » a montré que l'exactitude et la fiabilité des mesures des systèmes capteurs, bien que très variables selon les technologies et les polluants, restent inférieures à celles attendues dans les méthodes de référence. De plus, le manque de spécificité des systèmes capteurs pour les COV est un facteur limitant. Toutefois des améliorations sont en cours.

Concernant les méthodes de mesure par famille chimique, les méthodes classiquement mises en œuvre pour la mesure d'aldéhydes et d'hydrocarbures aromatiques ont été évaluées par le GT « Métrologie » dans des expertises VGAI antérieures de l'Anses (formaldéhyde (2018), toluène (2018), éthylbenzène (2016), acétaldéhyde (2014), acroléine (2013) et NO₂ (2013)).

La méthode reposant sur un support imprégné de 2,4-dinitrophénylhydrazine (2,4-DNPH) a été recommandée pour le formaldéhyde mais pas pour la mesure de l'acroléine. Des limites sont documentées dans la littérature ; elles concernent la dégradation des dérivés d'acroléine à la fois sur le support de prélèvement et dans la solution de désorption pour les méthodes de mesure reposant sur la réaction de l'acroléine avec la 2,4-DNPH. L'instabilité et la réactivité des dérivés formés sont aussi mentionnées pour le crotonaldéhyde car il s'agit d'un aldéhyde insaturé ; ces deux limites ne sont pas observées pour des aldéhydes saturés tels que le formaldéhyde ou l'acétaldéhyde.

Pour la mesure d'hydrocarbures aromatiques, les méthodes de mesure classiquement mises en œuvre reposent sur un prélèvement actif ou passif sur tube adsorbant, suivi d'une désorption par solvant ou désorption thermique et analyse par chromatographie gazeuse. Elles peuvent également servir à la mesure d'autres COV, par exemple, les familles de terpènes et d'éthers de glycol. Le choix de l'adsorbant ou de la combinaison d'adsorbants peut se faire au regard des composés recherchés. Les caractéristiques des principaux adsorbants utilisés pour la mesure dans l'air ambiant et leur adaptation en fonction des caractéristiques physico-chimiques des substances sont reprises à titre indicatif en Annexe 1.

Pour les composés inorganiques, les méthodes de mesure du dioxyde d'azote (NO₂) et de l'ozone (O₃) recensées sont spécifiques, et seules celles du NO₂ ont été évaluées par le GT « Métrologie » dans des travaux d'expertise antérieurs. Il s'agit, soit de méthodes d'analyse en continu mises en œuvre dans le cadre de la réglementation relative à la surveillance de l'air ambiant, soit de méthodes de mesure reposant sur un prélèvement actif ou passif sur un tube avec un réactif d'absorption suivi d'une analyse par spectrophotométrie ou chromatographie ionique.

Au-delà de la méthode, la caractérisation d'une exposition de courte durée nécessite de mettre en œuvre une stratégie d'échantillonnage aussi bien d'un point de vue spatial que temporel. L'identification des sources et/ou des situations à l'origine de pics d'exposition est primordiale en vue de protéger des effets irritants. Cet objectif ne peut pas être satisfait par des méthodes de mesure globales telles que les nez électroniques ou systèmes capteurs non spécifiques qui ne permettent pas d'identifier les différents composés du mélange d'irritants en air intérieur.

Le recours à des instruments de mesure en continu et à lecture directe serait intéressant. Au cours de ces dernières années, plusieurs dispositifs de ce type ont été développés et pour certains commercialisés afin de renseigner l'évolution des concentrations en air ambiant. La mise en œuvre de méthodes de mesure visant à caractériser des expositions de courte durée diffère des stratégies habituellement mises en place, notamment dans les campagnes de mesure réalisées dans le cadre de la réglementation française actuelle relative à la surveillance de la qualité de l'air intérieur dans certains établissements recevant du public (ERP). La majorité des niveaux de concentrations documentés dans la présente expertise repose sur des prélèvements réalisés sur plusieurs jours pouvant être répétés sur 2 périodes différentes de l'année.

Les systèmes capteurs ouvrent de nombreuses perspectives dans le domaine de la qualité de l'air, du fait de la miniaturisation et de l'acquisition de résultats de mesures en temps quasi réel. Toutefois, le manque de spécificité des technologies actuelles ne permet pas de les utiliser pour étudier des mélanges de COV.

3.2.5. Mise en perspective

L'objectif de cette mise en perspective est d'identifier les substances qui contribuent le plus à la concentration normalisée (en équivalent formaldéhyde) à partir des données de concentrations dans l'air intérieur suivantes :

- données « brutes » (concentrations de substances disponibles pour chaque échantillon) (Mandin *et al.*, 2009 ; Dassonville *et al.*, 2019, Mandin *et al.*, 2017 ; contribution extérieure laboratoire, 2021) ;
- données « traitées » (disponibilité des concentrations de substances sous la forme de moyenne, médiane, minimum, maximum, percentiles, *etc.* ; sans détail à l'échelle de l'échantillon) (Derbez *et al.*, 2016 ; Jurvelin *et al.*, 2003, Seraphin 2020).

Le Tableau 2 décrit les caractéristiques principales des différentes sources de données exploitées.

Tableau 2 : Informations générales sur les sources de données utilisées pour la mise en perspective

Type d'EI	Logements			Bureaux					Écoles
Source des données	Jurvelin <i>et al.</i> (2003)	Mandin <i>et al.</i> (2009)	Derbez <i>et al.</i> (2016)	Jurvelin <i>et al.</i> (2003)	Mandin <i>et al.</i> (2017)	Séraphin (2020)	Contribution extérieure laboratoire (2021)	Dassonville <i>et al.</i> (2019)	
Zone géographique	Finlande (Helsinki)	France	France	Finlande (Helsinki)	Europe	France (Nouvelle Aquitaine)	France	France	
Période	été-automne 1997	oct 2003 - déc 2005	2012 - 2015	été-automne 1997	été 2012	hiver 2012-2013	oct 2018 -juin 2019	2016 - 2021	juin 2013 - juin 2017
Nombre de données	n = 15 logements	n = 567 logements	n = 72 logements	n = 9 bureaux	n ≈ 140 bureaux (37 immeubles de bureaux)	n ≈ 100 bureaux (30 immeubles de bureaux)	n = 316 bureaux	n = 301 écoles	
Méthode de mesure	Prélèvements actifs	Prélèvements passifs		Prélèvements actifs	Prélèvements passifs	Prélèvements actifs	Prélèvements passifs	Prélèvements passifs	
Durée échantillonnage	48 h	1 semaine	1 semaine	48 h	5 jours	6 h	4,5 jours	5 jours	
Nature des données de concentrations disponibles	Données traitées	Données brutes	Données traitées	Données traitées	Données brutes	Données traitées	Données brutes	Données brutes	
Nombre de substances du mélange d'irritants investiguées	5	11	13	5	14	17	4	12	

A partir des concentrations dans l'air et des RPF calculés pour les substances du mélange d'irritants (*cf.* Tableau 1), les concentrations équivalentes toxiques en formaldéhyde de l'ensemble des substances mesurées, puis la concentration normalisée du mélange d'irritants (C_m) ont été calculées pour chaque échantillon (*cf.*

Équation 5). Pour chaque échantillon, la contribution de chaque substance du mélange d'irritants au calcul de la C_m a ensuite été évaluée en utilisant l'**Erreur ! Source du renvoi introuvable.**

$$\text{Contribution} = (C_i \times RPF_i) / C_m$$

« C_i » : concentration d'une substance i

« RPF_i » : facteur d'équivalence toxique de la substance i

« C_m » : concentration normalisée du mélange

Équation 6 : Contribution des substances du mélange au calcul de la C_m

La contribution à la Cm de chaque substance mesurée dans un échantillon donné a été calculée. Pour les substances concernées, l'analyse a ensuite porté sur la médiane et le percentile 99 (P99) de la contribution au calcul de la Cm. Dans l'analyse des contributions relatives des substances à la Cm, le P99 permet de prendre en compte des situations « extrêmes » (le pourcentage des concentrations les plus élevées).

Lorsque des données brutes n'étaient pas disponibles, une « contribution indicative moyenne » a, par défaut, été calculée à partir des données de concentrations moyennes des substances en mélange.

Les substances qui contribuent le plus au résultat de calcul de la Cm sont le formaldéhyde (53-99%), l'ozone (21-88%), puis l'acroléine (7-82%). Dans l'ensemble, les substances pour lesquelles le RPF est élevé contribuent régulièrement à plus de 5% au résultat de calcul de la Cm. Il est à noter que le toluène, qui est la substance avec le RPF le plus faible (RPF = 0 0009), peut contribuer à hauteur de 7% au calcul de la Cm.

La Figure 2 présente la répartition des substances selon leur contribution à la Cm calculée à partir du P99 de la contribution réelle et des contributions indicatives moyennes. Les contributeurs majoritaires (> 10%) sont de familles chimiques différentes et il n'est pas possible de déployer une seule méthode permettant de tous les mesurer. Le coût des mesures à effectuer augmente d'abord selon le nombre de prélèvements à mettre en œuvre et ensuite avec le nombre de substances à analyser dans chaque prélèvement.

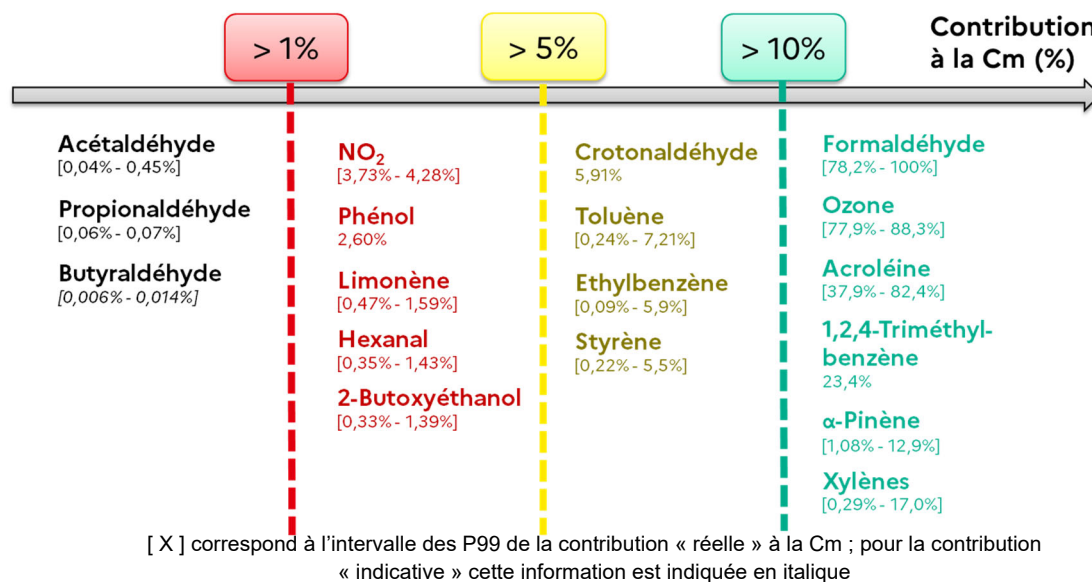


Figure 2 : Répartition des substances du mélange d'irritants selon leur contribution au calcul de la Cm

Plusieurs limites ont été identifiées :

- la représentativité des niveaux de concentrations mesurés : certaines données sont anciennes et, par conséquent, non représentatives des concentrations actuelles qui ont pu évoluer avec la réglementation. Selon les substances, la contribution à la Cm peut donc être sur- ou sous-estimée. À titre d'exemple, l'OQAI a évalué les tendances d'évolution temporelle des concentrations des substances mesurées à la fois dans la

campagne BPE et dans la CNL-1. Les résultats de la CNL-2 permettront d'apporter des précisions complémentaires ;

- l'adéquation des données mesurées avec les effets sanitaires considérés : les mesures sont majoritairement réalisées sur un pas de temps d'une semaine et correspondent à des concentrations moyennées sur la durée du prélèvement, alors que les effets considérés apparaissent pour des expositions aiguës. Cette mesure sur plusieurs jours pourrait sous-estimer les contributions de certaines substances au calcul de la Cm ;
- la disponibilité de données de concentrations : l'analyse de la contribution à la Cm est conditionnée par la disponibilité de données de mesures. Certaines substances telles que le formaldéhyde, l'acétaldéhyde ou le toluène sont fréquemment mesurées alors que d'autres telles que l'ozone ou le crotonaldéhyde le sont rarement. L'absence ou la disponibilité limitée de données peut conduire à une sous-estimation de la contribution à la Cm pour les substances concernées ;
- les difficultés de mesure pour certaines substances : à titre d'exemple, la méthode de mesure par diffusion sur un support imprégné de 2,4-DNPH sous-estime les niveaux de concentrations en acroléine et crotonaldéhyde.

3.2.6. Conclusions du CES AIR sur l'accompagnement métrologique et la mise en perspective

Le CES Air conclut que :

- en l'état actuel des connaissances, le mélange final d'irritants sensoriels constitué dans le cadre de ces travaux regroupe 18 substances fréquemment rencontrées dans l'air des environnements intérieurs ;
- les campagnes de mesure de l'air intérieur en France ont documenté de manière simultanée jusqu'à 17 de ces composés. La contribution des composés à la concentration normalisée du mélange⁵ (Cm) est majoritaire pour le formaldéhyde (52-99%), l'acroléine (7-82%) et l'ozone (21-88%) lorsque ce dernier est mesuré. Dans l'ensemble, les substances pour lesquelles le RPF est élevé (≥ 1) contribuent régulièrement à plus de 5% à la Cm. L'identification des sources et des situations à l'origine de pics d'exposition sont primordiales d'un point de vue sanitaire en vue de protéger des effets irritants ;
- les composés qui contribuent à plus de 10% à la Cm sont de familles chimiques différentes et leur mesure nécessite donc la mise en œuvre de différentes méthodes, en particulier, pour le formaldéhyde et d'autres aldéhydes saturés, ou l'acroléine et d'autres composés hydrocarbures ou terpènes, ou les composés inorganiques (NO₂ et O₃) ;
- la connaissance de la composition des mélanges d'irritants présents dans les environnements intérieurs est amenée à évoluer dans le temps, notamment avec l'évolution des méthodes de mesure.

⁵ Concentration équivalente toxique en formaldéhyde.

3.3. Méthode d'élaboration de VTR pour un mélange de substances et application au mélange benzène, toluène, éthylbenzène et xylènes (BTEX)

3.3.1. Méthode d'élaboration de VTR pour un mélange de substances

Le rapport méthodologique a servi de base pour proposer une méthodologie générale d'élaboration de VTR pour des mélanges de substances ($VTR_{\text{mélange}}$). Un arbre décisionnel schématise la démarche séquentielle proposée (**Erreur ! Source du renvoi introuvable.**).

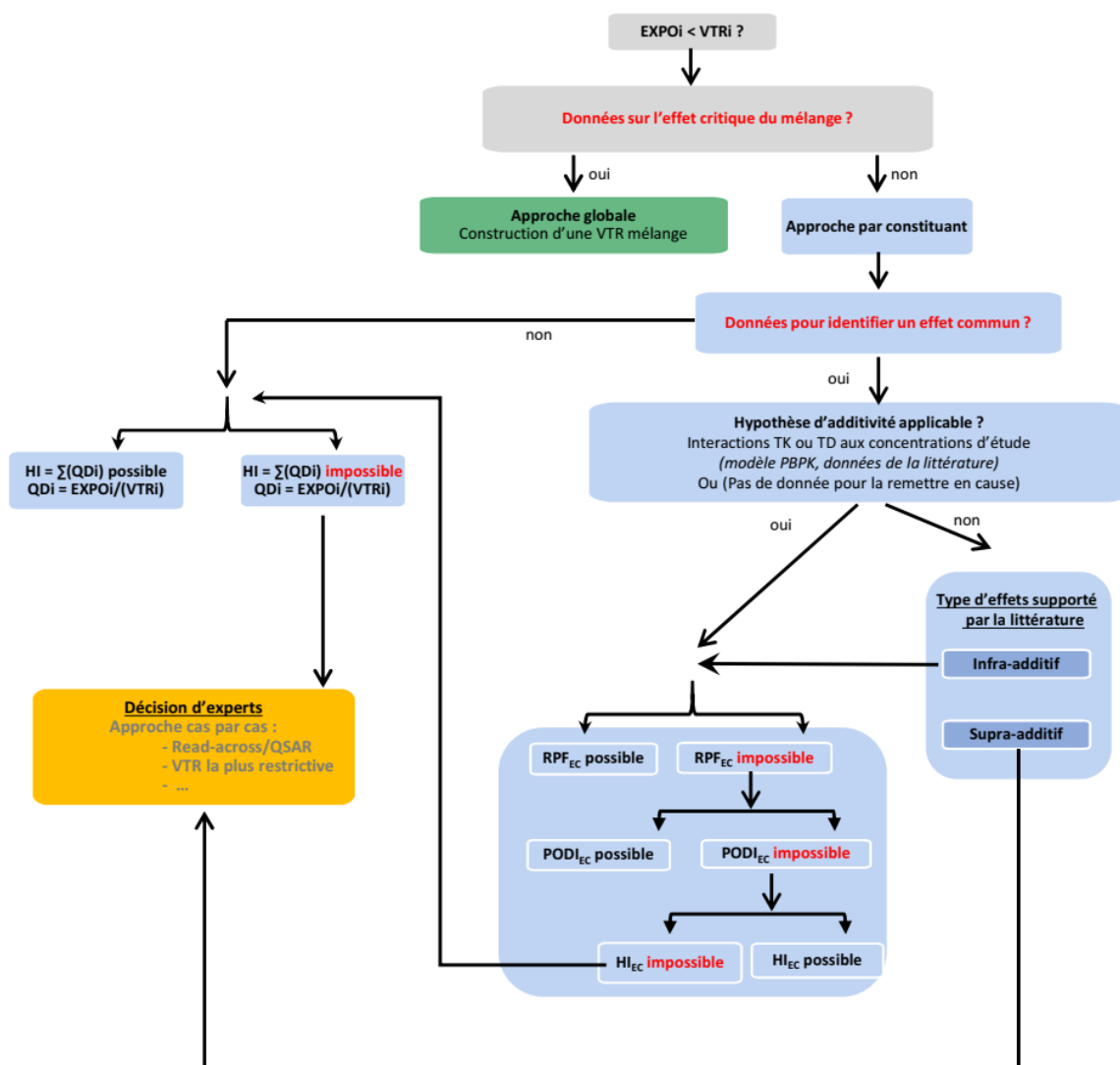


Figure 3 : Arbre décisionnel pour l'élaboration de VTR pour un mélange de substances

Deux approches sont proposées : l'approche globale du mélange et l'approche par constituant du mélange.

L'approche globale revient à considérer le mélange comme une entité chimique unique, similaire à une substance. Ainsi, tous les constituants du mélange contribuant au résultat de l'évaluation et leurs éventuelles interactions sont pris en compte. L'approche globale est généralement limitée à des évaluations portant sur une exposition directe au mélange, par une seule voie d'exposition (OCDE, 2018 ; EFSA, 2019). La recherche dans la littérature consiste alors en la collecte des données disponibles sur le mélange lui-même.

Contrairement à l'approche globale, l'approche par constituant ne permet pas d'établir une $VTR_{\text{mélange}}$ mais permet d'appliquer des modèles d'évaluation des risques cumulés résultant de l'exposition combinée aux substances présentes dans le mélange considéré (HI, PODI, RPF/TEF) (cf. §3.1). Sur la base des données collectées sur chaque constituant du mélange, il convient d'identifier tous les effets néfastes communs à l'ensemble des substances et de sélectionner l'effet critique commun aux constituants du mélange et survenant aux doses ou concentrations les plus faibles.

Si la revue de la littérature permet d'identifier des données toxicocinétiques (TK) et/ou toxicodynamiques (TD) aux concentrations considérées, il convient d'évaluer si ces données mettent en évidence une interaction différente de l'additivité (interactions négatives, antagonisme/effet infra-additif ou positives, synergie/effet supra-additif) ou au contraire si elles permettent d'étayer un effet additif des différents constituants. Si l'hypothèse d'additivité est applicable, en fonction des données disponibles pour l'effet commun considéré, les modèles suivants sont préconisés par ordre de préférence :

- facteur de puissance relative pour l'effet commun considéré (RPF_{EC}),
- *Point of Departure Index* pour l'effet commun considéré ($PoDI_{EC}$),
- *Hazard Index* pour l'effet commun considéré (HI_{EC}) avec élaboration de valeurs toxicologiques fondées sur l'effet commun considéré pour les différents constituants du mélange (VTM_{EC}).

Si les données disponibles ne permettent pas de mettre en œuvre les 3 modèles précités, alors le modèle HI est mis en œuvre dès lors qu'on dispose de VTR pour chacun des constituants du mélange. Enfin, une approche au cas par cas, fondée sur une décision d'experts, est envisagée en l'absence de VTR ou si les données permettent de suspecter une interaction synergique ou mettent en évidence un effet supra-additif du mélange.

3.3.2.Élaboration d'une valeur toxicologique pour le mélange BTEX

Concernant le mélange BTEX, la collecte des informations nécessaires à la réalisation de cette expertise a été effectuée sur la base des rapports existants au niveau international sur le mélange BTEX (ATDSR, 2004) complété par une recherche bibliographique sur les bases de données Pubmed et Scopus entre 2004 et 2021. Concernant les différents constituants du mélange BTEX, la collecte des informations a été réalisée sur la base des rapports existants publiés par l'Anses (Anses, 2014, 2016b, 2017, 2020), des rapports institutionnels complétés par une recherche bibliographique jusqu'en septembre 2021 sur Pubmed et Scopus pour le toluène et l'éthylbenzène.

Au regard du manque de données sur le mélange BTEX appropriées à l'élaboration d'une VTR_{BTEX} , une approche globale n'a pas pu être mise en œuvre. Une approche par constituant a donc été suivie, en retenant la neurotoxicité comme effet commun. Pour une exposition chronique par inhalation, sur la base des données humaines et animales disponibles, le système nerveux central (SNC) s'avère le principal organe cible commun des BTEX. Sur la base de modélisation PBPK et de données toxicologiques, l'hypothèse d'additivité n'a pas été remise en cause. Au regard des données disponibles, des facteurs de puissance relative (RPF) ou des $PoDI$ n'ont pas pu être établis pour les effets neurotoxiques. Le modèle $HI_{\text{neurotoxicité}}$ a été sélectionné. Des valeurs toxicologiques dédiées à la neurotoxicité ont été élaborées pour les constituants du mélange BTEX ($VTR_{\text{neurotoxicité}}$).

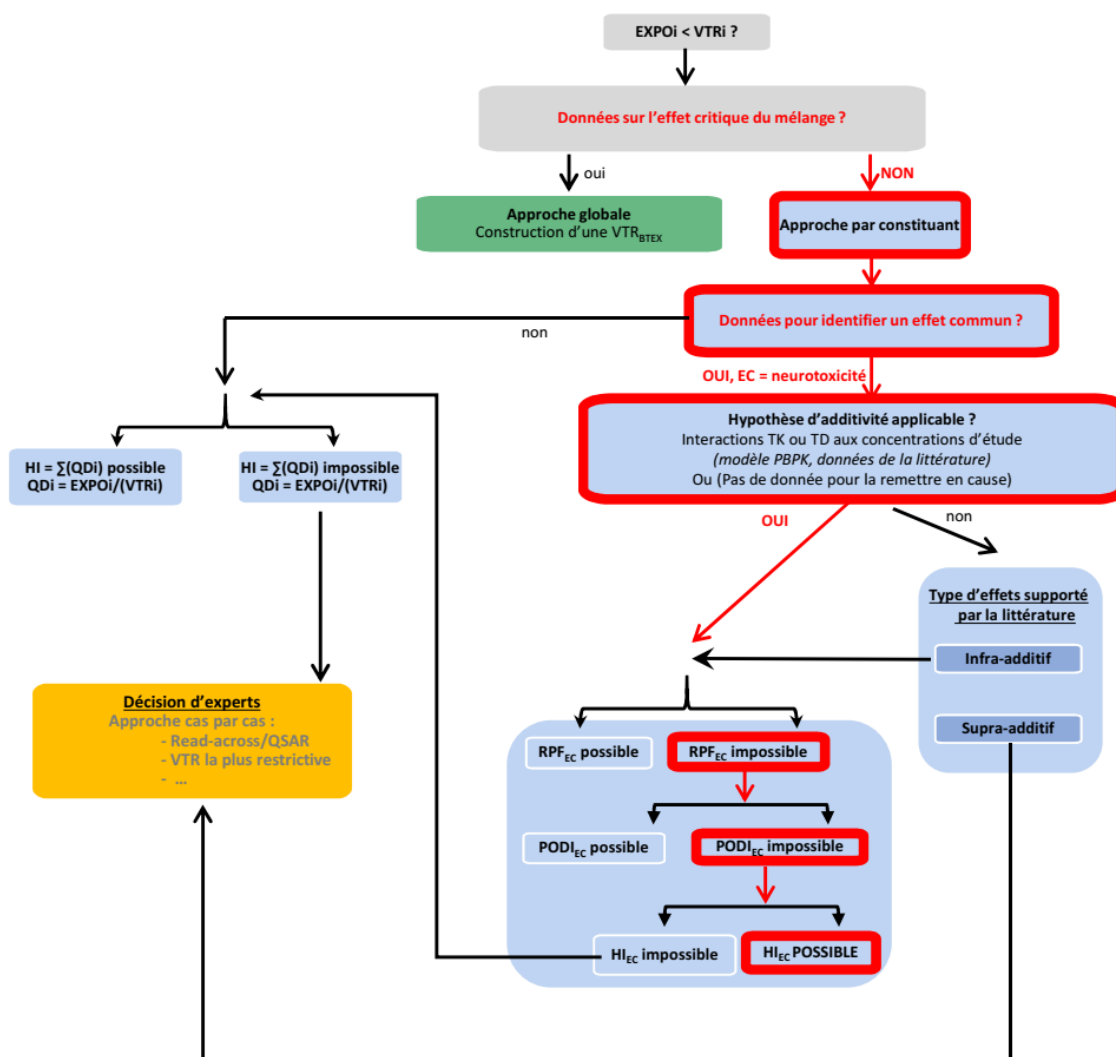


Figure 4 : Arbre décisionnel appliqué au mélange BTEX

• **Élaboration d'une VTM pour la neurotoxicité**

Pour une exposition chronique par inhalation, la neurotoxicité est l'effet commun le plus manifeste. Cependant, si les troubles de la coordination (effet critique de la VTR xylènes) et de la vision (effet critique de la VTR toluène) sont des proxys de l'atteinte du SNC par les solvants organiques dont les BTEX, l'ototoxicité (effet critique de la VTR éthylbenzène) n'est en revanche pas commune à tous les BTEX dépendant d'un mode d'action en lien avec leur encombrement stérique. Les VTR du toluène et des xylènes étant toutes les deux fondées sur la neurotoxicité, elles peuvent être utilisées pour évaluer les risques du mélange BTEX pour cet effet commun. Elles sont ainsi égales aux valeurs toxicologiques pour l'effet neurotoxique commun ($VTM_{neurotoxicité}$). Des $VTM_{neurotoxicité}$ ont donc été élaborées pour les 2 autres constituants du mélange dont la VTR n'est pas fondée sur un effet neurotoxique (benzène et éthylbenzène).

En l'absence d'études par inhalation suffisamment robustes, les données de toxicité subchronique et chronique par voie orale disponibles pouvant indiquer des effets neurotoxiques ont été considérées afin de construire, après une transposition voie à voie, une

VTM_{neurotoxicité} chronique par inhalation. Les VTM_{neurotoxicité} sont indiquées dans le tableau ci-dessous.

Tableau 3 : VTM_{neurotoxicité} par voie respiratoire

Constituants du mélange	Organisme	Effet critique (étude clé)	PoD	UF	VTM _{neurotoxicité}
Benzène en mélange	Anses (2022)	Effets neurologiques (diminution de la coordination et de l'activité motrice) Rafati <i>et al.</i> , 2015 : étude de 28 jours chez le rat par gavage	LOAEL _{neurotoxicité} = 200 mg.kg p.c ⁻¹ .j ⁻¹ <u>Ajustement allométrique:</u> LOAEL _{HED-neurotoxicité} = 46,2 mg.kg p.c ⁻¹ .j ⁻¹ VTM _{neurotoxicité} orale = 18,5 µg.kg p.c ⁻¹ .j ⁻¹ <u>Transposition voie à voie</u> VTM _{neurotoxicité-respiratoire} = VTM _{neurotoxicité-orale} x 70kg/20m ³ .j ⁻¹	2500 UF _{A-TD} = 2,5 UF _H = 10 UF _S = 10 UF _{B/L} = 10 UF _D = 1	VTM_{neurotoxicité} = 0,065 mg.m⁻³ (0,02 ppm)
Toluène	Anses (2017)	Effets neurologiques (troubles de la vision des couleurs) Zavalic <i>et al.</i> , 1998 : étude épidémiologique chez des travailleurs	NOAEC = 123 mg.m ⁻³ (32 ppm) <u>Ajustement temporel</u> (utilisation d'un modèle PBPK ; équivalence de dose ajustée sur la vie entière) : NOAEC _{ADJ} = 96 mg.m ⁻³ (25 ppm)	5 UF _H = 5	VTM_{neurotoxicité} = VTR = 19 mg.m⁻³ (5 ppm)
Éthylbenzène en mélange	Anses (2022)	Effets neurologiques (test de motricité) Li <i>et al.</i> , 2010 : étude de 90 jours chez le rats par gavage	NOAEL _{neurotoxicité} = 500 mg.kg p.c ⁻¹ .j ⁻¹ <u>Ajustement allométrique</u> NOAEL _{HED-neurotoxicité} = 500 x (0,339/70) ^{0,25} = 131 mg.kg p.c ⁻¹ .j ⁻¹ = 131 mg.kg p.c ⁻¹ .j ⁻¹ VTM _{neurotoxicité} orale = 1,74 mg.kg p.c ⁻¹ .j ⁻¹ <u>Transposition voie à voie</u> VTM _{neurotoxicité-respiratoire} = VTM _{neurotoxicité-orale} x 70kg/20m ³ .j ⁻¹	75 UF _{A-TD} = 2,5 UF _H = 10 UF _S = 3	VTM_{neurotoxicité} = 6 mg.m⁻³ (1,4 ppm)
Xylènes	US EPA (2003)	Effets neurologiques (altération de la coordination motrice - test du rotarod) Korsak <i>et al.</i> , 1994 : étude de 90 jours chez le rat par inhalation corps entier, 6h/j, 5j/sem	NOAEC = 217 mg.m ⁻³ (50 ppm) <u>Ajustement temporel</u> NOAEC _{ADJ} = 38,75 mg.m ⁻³ <u>Ajustement allométrique</u> NOAEC _{HEC} = 38,75 mg.m ⁻³	300 UF _{A-TD} = 3 UF _H = 10 UF _S = 3 UF _D = 3	VTM_{neurotoxicité} = VTR = 0,1 mg.m⁻³ (0,03 ppm)

Les valeurs à appliquer pour évaluer les risques pour les constituants du mélange BTEX couvrent une large gamme de concentrations. Celle-ci ne traduit pas nécessairement une différence de puissance relative entre les différents constituants pour les effets neurotoxiques mais résulte de la disparité des données disponibles et de la méthodologie d'élaboration de VTR. En effet, la valeur la plus élevée est celle du toluène car celle-ci est établie sur la base d'un corpus de données chez l'Homme conséquent : facteur d'incertitude global de 5 et niveau de confiance fort. A l'inverse pour le benzène, la VTM_{neurotoxicité} est fondée sur une seule étude de 28 jours par voie orale chez le rat avec une seule dose testée : facteur d'incertitude de 2500. Pour une approche plus robuste, la génération de données permettant d'établir des PoD ou des RPF pour la neurotoxicité semble nécessaire, le toluène pouvant servir de composé de référence du mélange.

3.4. Recommandations du CES VSR

Le CES VSR émet plusieurs recommandations :

- l'élaboration de VTM ou de RPF est à envisager pour les mélanges fréquemment rencontrés dans l'environnement (atmosphère de travail, eau, air intérieur, air ambiant, etc.) mais pas de manière systématique. Elle est réalisable si toutes les substances du mélange partagent un effet sanitaire commun. Le HI spécifique sur l'effet commun est à utiliser lorsque le HI générique est égal ou supérieur à 1 ;
- les approches méthodologiques proposées mériteraient d'être complétées par des approches expérimentales afin de tester leur validité ;
- pour les irritants, l'élaboration d'une base de données accessible à tous et régulièrement mise à jour qui recenserait les RD50 disponibles pour les substances fréquemment rencontrées dans l'environnement est recommandée.

3.5. Recommandations du CES Air

Le CES Air alerte sur le fait que les données de concentration actuellement disponibles ne permettent pas de caractériser les pics ni d'identifier les sources d'exposition au mélange d'irritants. Dans le but de caractériser le risque d'irritation lié à l'exposition à ce mélange, il est nécessaire de définir et de mettre en œuvre une stratégie d'échantillonnage qui permette d'identifier les pics d'exposition et de documenter les variations spatio-temporelles des concentrations des composés de ce mélange et leurs déterminants dans les espaces clos.

En termes de recherche et développement, le CES Air recommande :

- de poursuivre le développement et la validation des instruments pour mesurer en continu et de manière spécifique les différents composés du mélange d'irritants. Ces dispositifs de mesure sont particulièrement intéressants pour aider à l'identification des sources. Le développement et la validation de systèmes capteurs sensibles et spécifiques pour la mesure des composés du mélange, seuls ou de manière simultanée serait utile dans ce cadre.

En termes d'évaluation des risques, le CES Air recommande :

- d'utiliser la démarche « VGAI pour un mélange d'irritants » et la liste de substances irritantes associée dans le cadre d'investigations pour plaintes en lien avec des symptômes irritatifs, en complément des démarches habituellement mises en œuvre ;
- de réaliser une veille sur les effets irritants des substances fréquemment rencontrées dans les environnements intérieurs dans le but d'actualiser la liste des composés.

Enfin, le CES Air souligne l'intérêt de prendre en compte les substances irritantes du mélange lors de la réalisation de campagnes de mesure de la qualité de l'air intérieur.

4. CONCLUSIONS ET RECOMMANDATIONS DE L'AGENCE

Si la prise en compte de l'exposition réelle de la population reste complexe, la question de l'exposition à des mélanges de substances chimiques au quotidien, que ce soit dans la sphère

privée ou dans le cadre d'activités professionnelles, fait déjà l'objet de travaux de recherche ou d'expertise à l'Agence. Le présent avis s'inscrit dans les missions pérennes d'expertise de l'Anses concernant l'élaboration de valeurs de référence, lesquelles visent à protéger la santé des populations.

L'Agence endosse des conclusions et recommandations présentées ci-dessus et en souligne l'importance. Ces travaux d'expertise fournissent des outils opérationnels afin d'évaluer les risques liés à l'exposition à des mélanges de substances, et plus précisément les risques d'irritation sensorielle d'un mélange de substances (aldéhydes, hydrocarbures aromatiques, phénols, éthers de glycol, composés inorganiques, terpènes) fréquemment retrouvées dans les environnements intérieurs et les risques d'effets neurologiques d'un mélange de 4 hydrocarbures aromatiques. L'Anses souligne que la vérification du respect de la valeur pour le mélange doit toujours être associée à celle du respect des VTR ou VGAI de chacun des composants du mélange, la valeur pour le mélange n'étant pas toujours fondée sur l'effet critique de la substance mais sur un effet sanitaire commun identifié pour l'ensemble des composants du mélange.

En complément, les enseignements issus de ces travaux ont vocation à alimenter les réflexions méthodologiques menées à l'Anses sur la thématique des mélanges, notamment dans le cadre de la révision du guide pour l'élaboration et le choix de valeurs de référence. Ils s'inscrivent également dans des travaux méthodologiques plus larges de l'Agence sur les différentes composantes de l'exposome⁶ dans la perspective d'intégrer progressivement dans les expertises la prise en compte des expositions multi-sources, multi-voies et multi-substances.

Enfin, dans le cadre du partenariat européen pour l'évaluation des risques liés aux substances chimiques (PARC), l'Agence souligne l'opportunité d'initier des projets de recherches innovants afin d'améliorer la production de connaissances sur les mélanges de substances et de proposer de nouvelles méthodes et outils pour l'évaluation des risques des substances chimiques dans le but de protéger la santé.

Dr Roger Genet

⁶ L'Anses propose la définition de l'exposome suivante : « L'exposome correspond à la totalité des expositions néfastes comme bénéfiques à des agents chimiques, biologiques, et physiques, en interaction avec le milieu de vie et le contexte psycho-social, que connaît un organisme vivant de sa conception à sa fin de vie, complétant l'effet du génome afin d'expliquer son état de santé ».

MOTS-CLÉS

Mélange, risque cumulé, méthodes, valeur guide, VGAI, VTR, valeur toxicologique de référence, indoor, irritants, aldéhydes, hydrocarbures aromatiques, terpènes, composés inorganiques, BTEX, formaldéhyde, acroléine, ozone, benzène

Mixture, cumulative risk, methods, guideline value, IAQG, TRV, toxicological reference value, indoor, irritative compounds, aldehydes, aromatic hydrocarbons, terpenes, inorganic compounds, BTEX, formaldehyde, acrolein, ozone, benzene

BIBLIOGRAPHIE

- Anses. (2014). Valeurs toxicologiques de référence (VTR). Valeur toxicologique de référence par voie respiratoire pour le benzène. Maisons-Alfort, 106 p.
- Anses (2016a) Proposition de valeurs guides de qualité d'air intérieur. Méthode d'élaboration de valeurs guides de qualité d'air intérieur. Avis de l'Anses et rapport d'expertise collective. Seconde édition - mise à jour en 2016. Maisons-Alfort, 90 p.
- Anses. (2016b). Valeurs toxicologiques de référence (VTR). Élaboration de VTR aiguë et chronique par voie respiratoire pour l'éthylbenzène. Maisons-Alfort, 118 p.
- Anses. (2017). Valeurs toxicologiques de référence (VTR). Elaboration de VTR aiguë et chronique par voie respiratoire pour le toluène (CAS n°108-88-3). Anses, Maisons-Alfort, 62 p.
- Anses. (2018). Mise à jour de valeurs guides de qualité d'air intérieur – Le formaldéhyde. Février 2018 ; Edition scientifique. Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail, Maisons-Alfort. 214 p.
- Anses. (2020). Valeurs toxicologiques de référence (VTR). Les xylènes. Maisons-Alfort, 130 p.
- ATSDR. (2004). Interaction Profile for Benzene, Toluene, Ethylbenzene, and Xylenes (BTEX). Agency for Toxic Substances and Disease Registry. U.S. Department of Health and Human Services, U.S. Public Health Service, Atlanta, GA, pp. 1–154. <https://www.atsdr.cdc.gov/interactionprofiles/ip-btex/ip05.pdf>
- ATSDR. (2007). Toxicological profile for xylene. U.S. Department of Health and Human Services. Public Health Service. August 2007. Atlanta, Georgie. 496 p <https://www.atsdr.cdc.gov/toxprofiles/tp71.pdf>
- Dassonville C., *et al.* (2019) Indoor air quality in French schools: results from a nationwide survey. Rapport. 18p.
- Derbez M., *et al.* (2016). Base de référence nationale sur la qualité de l'air intérieur et le confort des occupants de bâtiments performants en énergie – Deuxième état descriptif de la qualité de l'air intérieur et du confort de bâtiments d'habitation performants en énergie, CSTB-OQAI/2016-010, Février 2016, 100 p.
- EFSA. (2013). Scientific Opinion on the identification of pesticides to be included in cumulative assessment groups on the basis of their toxicological profile. EFSA Journal 11 (7):3293.

- EFSA. (2019). Guidance on harmonised methodologies for human health, animal health and ecological risk assessment of combined exposure to multiple chemicals. EFSA Journal 2019;17(3):5634.
- INRS (2018) FICHE TOXICOLOGIQUE FT 0 À propos des fiches toxicologiques. Disponible en ligne : <https://www.inrs.fr/publications/bdd/fichetox.html> . 26 p.
- Jurvelin JA., *et al.* (2003). Residential indoor, outdoor, and workplace concentrations of carbonyl compounds: relationships with personal exposure concentrations and correlation with sources. J Air Waste Manag Assoc. 2003 May;53(5):560-73.
- Kortenkamp A., Backhaus T., Faust M. (2009). State of the art report on mixture toxicity. European Commission. 391 p.
- Mandin C., *et al.* (2009) Campagne nationale « Logements » de l'Observatoire de la qualité de l'air intérieur : de la description de la pollution intérieure à sa compréhension. Pollution atmosphérique N° 204 - Octobre-décembre 2009.
- Mandin C., *et al.* (2017). Assessment of indoor air quality in office buildings across Europe - The OFFICAIR study. Sci Total Environ. 2017 Feb 1;579:169-178.
- OCDE. (2018). Guidance document on inhalation toxicity studies Series on Testing and Assessment No. 39 (Second Edition). 106 p.
- SCHER, SCENIHR, SCCS. (2011). Toxicity and Assessment of Chemical Mixtures. Brussels: Scientific Committee on Health and Environmental Risks, Scientific Committee on Emerging and Newly Identified Health Risks, Scientific Committee on Consumer Safety.
- Séraphin G. (2020). Stratégies optimales de maîtrise de la qualité de l'air dans les bureaux : évaluation du potentiel des matériaux adsorbants. Manuscrit de thèse - discipline : énergétique et thermique. Université de La Rochelle. 206p.
- US EPA. (2003). Toxicological review of xylenes. In Support of Summary Information on the Integrated Risk Information System (IRIS). Washington D.C., USA. 113 p.
- US EPA. (2008) Concepts, Methods, and Data Sources For Cumulative Health Risk Assessment of Multiple Chemicals, Exposures and Effects: A Resource Document (Final Report, 2008). US Environmental Protection Agency, Washington. 412p. https://cfpub.epa.gov/si/si_public_file_download.cfm?p_download_id=474337&Lab=NCEA

CITATION SUGGÉRÉE

Anses. (2022). Avis de l'Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail relatif à l'élaboration de valeurs de référence pour des mélanges de substances : état des connaissances sur les approches existantes pour la prise en compte des mélanges, application aux valeurs guides de qualité d'air intérieur (VGAi) et aux valeurs toxicologiques de référence (VTR). (saisine 2018-SA-0152). Maisons-Alfort : Anses, 26 p.

ANNEXE 1 : TABLEAU : DESCRIPTION DES PRINCIPAUX ADSORBANTS UTILISÉS POUR LA MESURE DANS L'AIR DES SUBSTANCES DU MÉLANGE D'IRRITANTS

Adsorbant	Composition	Pouvoir adsorbant	Température de désorption	Exemples de composés			
Tenax TA	Poly(2,6-diphényl-p-phénylene oxyde)	Faible	350°C	Hydrocarbures aromatiques sauf benzène, composés non polaires (Teb >100°C) et composés polaires peu volatils (Teb >150 °C) n-C ₇ -nC ₂₆ : Teb 100-400°C			
Tenax GR	Poly(2,6-diphényl-p-phénylene oxyde) + 23% charbon graphitisé	Faible	350°C	Mêmes composés que le Tenax TA + Hydrocarbures aromatiques polycycliques (HAP), polychlorobiphényles (PCB) et alkylbenzène n-C ₇ -nC ₃₀ : Teb 100-450°C			
Chromosorb 106	Styrène-divinylbenzène copolymère	Moyen	225-250°C	Grande variété de COV dont composés volatils oxygénés n-C ₅ -nC ₁₂ : Teb 50-200°C			
Chromosorb 102	Polystyrène	Moyen	250°C	Mêmes composés que pour le Chromosorb 106 + hydrocarbures halogénés (moins volatils que le chlorure de méthyle) Teb 50-200°C			
Porapak N	Polyvinylpyrrolidone	Moyen	180-190°C	Spécifique aux composés volatils nitriliques, pyridine et alcools volatils et méthyl éthyl cétone (MEK)- acétylène et hydrocarbures aliphatiques n-C ₅ -nC ₈ : Teb 50-150°C			
Porapak Q	Ethylvinylbenzène-divinylbenzène copolymère	Moyen	250°C	Grande variété de COV, dont composés oxygénés n-C ₅ -nC ₁₂ : Teb 50-200°C			
Carbotrap C Carbopack C	noirs de carbone graphitisés (surface variable)	Très faible	>400°C	Hydrocarbures et alkylbenzènes – Cétones, alcools et aldéhydes n-C ₈ -nC ₂₀			
Carbograph 2 TD		Moyen-faible		Grande variété de COV dont cétones, alcools, aldéhydes, composés polaires volatils, perfluorés n-C _{5/6} -nC ₁₄			
Carbotrap Carbopack B							
Carbograph 1 TD		Moyen		hydrocarbures dont BTEX n-C _{5/6} -nC ₈			
Carbopack X							
Carbograph 5 TD		Produit de pyrolyse de polymères organiques		Fort	Composés très volatils et polaires n-C ₃ -nC ₈ : Teb (-60)-80°C		
Spherocarb, Unicarb						Très fort	Composés très volatils n-C ₂ -nC ₅ : Teb (-30)-150°C
Carbosieve SIII						Très fort	Hydrocarbures très volatils C ₂ -C ₃
Carboxen 1000	Très fort		350-400 °C	Protoxyde d'azote			
Molecular Sieve 5A				1,3-butadiène			
Molecular Sieve 13X	Très fort	400°C Rarement utilisé en thermodésorption, à utiliser avec précaution	Composés très volatils n-C ₂ -nC ₄ : Teb (-80)-50°C				
Charbon actif							

Construction de VGAI mélange :

Etude de cas pour un mélange de substances irritantes

**Autosaisine « 2016-SA-0101 – VGAI Mélange »
Saisine « 2018-SA-0152 – VTR BTEX »**

RAPPORT d'expertise collective

Comité d'experts spécialisé « Valeurs sanitaires de référence »

Comité d'experts spécialisé « Evaluation des risques liés aux milieux aériens »

Groupe de travail « VGAI mélange »

Mai 2022

Citation suggérée

Anses. (2022). Construction de VGAI mélange : Etude de cas pour un mélange de substances irritantes. (autosaisine 2016-SA-0101). Maisons-Alfort : Anses, 183 p

Mots clés

Français : Mélange, risque cumulé, méthodes, valeur guide, VGAI, VTR, valeur toxicologique de référence, indoor, irritants, aldéhydes, hydrocarbures aromatiques, terpènes, composés inorganiques, BTEX, formaldéhyde, acroléine, ozone, benzène

Anglais : Mixture, cumulative risk, methods, guideline value, IAQG, TRV, toxicological reference value, indoor, irritative compounds, aldehydes, aromatic hydrocarbons, terpenes, inorganic compounds, BTEX, formaldehyde, acrolein, ozone, benzene

Présentation des intervenants

PRÉAMBULE : Les experts 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.

GRUPE DE TRAVAIL (2019-2021)

M. Sylvain BILLET - Enseignant-chercheur, maître de conférences en toxicologie (Université du Littoral Côte d'Opale) – Spécialités : toxicologie, pollution atmosphérique.

Mme Nathalie BONVALLOT – Enseignante-Chercheuse en Toxicologie appliquée à la santé publique, Directrice adjointe de l'IRSET (EHESP) – Spécialités : toxicologie, évaluation des risques sanitaires.

M. Dany CHEVALIER - Maître de conférences, pharmacien toxicologue (Université de Lille) - Spécialités: toxicologie, nanoparticules.

M. Claude EMOND – Professeur associé (Université de Montréal) – Compétences : Toxicologie, modèle PBPK, toxicocinétique, nanotoxicologie, perturbateurs endocriniens

M. Jérôme THIREAU – Chargé de recherche (CNRS) - Compétences : physiologie animale, biologie cellulaire, cardiotoxicité.

COMITÉS D'EXPERTS SPÉCIALISÉS

■ **CES « Valeurs sanitaires de référence » - (2017-2020)** – 13 septembre 2018 et 15 mai 2020.

Président

M. Fabrice MICHIELS – Médecin du travail / toxicologue à l'Association Interentreprises pour la Santé au Travail en Corrèze

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 scientifique 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 – Epidémiologiste retraitée de l'Institut de Veille Sanitaire -Compétences : épidémiologie

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

Mme Mounia EL-YAMANI – Responsable d'unité à Santé publique France (anciennement Institut de Veille sanitaire) – Compétences : Docteur es science en biochimie, toxicologie. (Démission en 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 (anciennement Institut de Veille sanitaire) – Compétences : épidémiologie des risques professionnels

Mme Cécile KAIRO – Évaluateur de risques sanitaires - (anciennement Institut de Veille sanitaire) 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 prédiction 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 – Enseignant chercheur à l'URAFPA, INRA USC 340, Faculté des Sciences et Technologies, Université de Lorraine - Pharmacien biologiste - Compétences : Neurotoxicité, comportement animal, développement cérébral, exposition périnatale

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

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

M. Claude VIAU – Professeur associé à l'université de Montréal – Compétences : Toxicologie, IBE, hygiène industrielle, métrologie des polluants. (Démission en juillet 2020)

■ **CES « Evaluation des risques liés aux milieux aériens » – (2017-2020)** – 5 octobre 2018, 23 novembre 2018, 16 janvier 2020 et 17 décembre 2020.

Présidente

Mme Rachel NADIF – Chargée de Recherche (INSERM – Directrice adjointe UMR-S 1168) – Spécialité : épidémiologie, santé respiratoire.

Vice-président

M. Christophe PARIS – Professeur des universités, praticien hospitalier (Université de Rennes 1 - Inserm U1085 IRSET – Centre hospitalier universitaire de Rennes). Spécialités : épidémiologie des risques professionnels, pathologies professionnelles, santé au travail.

Membres

Mme Sophie ACHARD – Enseignant chercheur, maître de conférence (Université Paris Descartes) – Spécialité : toxicologie environnementale.

Mme Christina ASCHAN-LEYGONIE – Enseignant-chercheur (Université Lumière Lyon 2 - UMR 5600 Environnement Ville Société - EVS) - Spécialités : géographie, milieux urbains, inégalités de santé.

M. Denis BEMER – Responsable d'études (Institut national de recherche et de sécurité) – Spécialités : physique et métrologie des aérosols - filtration de l'air. (Démission le 3 juillet 2020)

Mme Valérie BEX – Responsable de la cellule santé habitat (Service parisien de santé environnementale) – Spécialités : métrologie des polluants biologiques, qualité de l'air intérieur.

Mme Nathalie BONVALLOT – Enseignant chercheur (Ecole des hautes études en santé publique) – Spécialités : toxicologie, évaluation des risques sanitaires.

M. Denis CAILLAUD – Professeur des universités, praticien hospitalier (CHU de Clermont-Ferrand) – Spécialités : pneumologie, allergologie, épidémiologie-environnement (pollens, moisissures).

M. Jean-Dominique DEWITTE - Professeur des universités, praticien hospitalier (Université de Brest) – Spécialités : santé travail, pneumologie.

M. Marc DURIF – Responsable de Pôle (Institut national de l'environnement industriel et des risques) – Spécialités : métrologie et méthode d'analyse des polluants de l'air, caractérisation des expositions.

Mme Emilie FREALLE – Praticien Hospitalier (Centre Hospitalier Régional Universitaire de Lille, Institut Pasteur de Lille) – Spécialités : écologie microbienne de l'air, microbiologie analytique, évaluation et prévention du risque microbiologique, surveillance de l'environnement intérieur.

M. Philippe GLORENNEC – Enseignant chercheur (Ecole des hautes études en santé publique – Institut de recherche sur la santé, l'environnement et le travail, UMR Inserm 1085) – Spécialités : évaluation des expositions et des risques sanitaires d'origine chimique.

Mme Ghislaine GOUPIL – Chef de département, adjoint au chef du pôle environnement (Laboratoire Central de la Préfecture de Police) – Spécialités : métrologie des polluants (air intérieur, air ambiant et air des lieux de travail), techniques d'analyses, réglementation air.

Mme Marianne GUILLEMOT – Responsable d'études (Institut national de recherche et de sécurité) – Docteur en Chimie – Spécialités : métrologie, surveillance atmosphérique et des environnements professionnels.

Mme Bénédicte JACQUEMIN – Chargée de recherche (INSERM) – Spécialités : épidémiologie environnementale, pollution atmosphérique.

M. Olivier JOUBERT – Maître de conférences (Université de Lorraine) – Spécialités : toxicologie, sécurité sanitaire.

Mme Danièle LUCE – Directrice de recherche (Institut national de la santé et de la recherche médicale) – Spécialités : Epidémiologie, santé travail.

Mme Corinne MANDIN – Chef de division (Centre Scientifique et Technique du Bâtiment) – Spécialités : évaluation des expositions et des risques sanitaires, environnements intérieurs.

M. Fabien MERCIER – Ingénieur de recherche, Responsable R&D (Ecole des hautes études en santé publique / Laboratoire d'étude et de recherche en environnement et santé) – Spécialités : métrologie des polluants, méthodes d'analyse, air intérieur.

Mme Christelle MONTEIL – Enseignant-chercheur (Université de Rouen Normandie) – Spécialité : toxicologie.

Mme Anne OPPLIGER – Privat-Docteur & Maître d'Enseignement et de Recherche (Institut universitaire romand de Santé au Travail, Lausanne) – Spécialités : Santé travail, risques biologiques, bioaérosols, agents zoonotiques.

M. Pierre PERNOT – Responsable de service (Airparif) – Spécialités : surveillance et réglementation de la qualité de l'air.

Mme Chantal RAHERISON - Professeur des universités, praticien hospitalier (Université de Bordeaux) – Spécialités : pneumologie, allergologie, épidémiologie. (Démission le 7 novembre 2018).

■ **CES « Valeurs sanitaires de référence » (CES VSR) (2021-2023)** - 8 janvier 2021, 4 février 2021 et 12 mars 2021.

Président

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

Vice-président

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 prédiction de la santé des populations », Laboratoire TIMC, Université Grenoble Alpes – Compétences : médecine, toxicologie, IBE, métrologie des polluants, hygiène industrielle

Membres

M. Luc BELZUNCES – Directeur de Recherche et Directeur du Laboratoire de Toxicologie Environnementale à l'INRAE – Compétences : Toxicologie générale, Neurotoxicologie, Ecotoxicologie, chimie analytique, évaluation des risques

Mme Michèle BISSON – Toxicologue Responsable d'étude à l'INERIS – Compétences : Pharmacien toxicologue, VTR, évaluation des risques sanitaires

Mme Céline BOTINEAU - Ingénieur de prévention du risque chimique au CEA – Compétences : Hygiène industrielle, chimie

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

M. François CLINARD - Épidémiologiste à l'Agence Santé Publique France – Compétences : Pharmacien toxicologue, épidémiologie, évaluation des risques sanitaires

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

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

M. Robert GARNIER – Médecin toxicologue, Centre antipoison de Paris - Compétences : Toxicologie médicale, Santé au travail - Santé environnementale

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

M. Kevin HOGVEEN – Anses - Fougères – Compétences : Toxicologie, génotoxicité, hépatotoxicité

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

M. Frédéric LIRUSSI – Professeur des Universités– Praticien Hospitalier (PU-PH) à l'UFR des Sciences de Santé & CHRU de Besançon - Compétences : Toxicologie Clinique, Toxicologie analytique, Immunité Innée, Reprotoxicité

M. Luc MULTIGNER – Directeur de recherche, INSERM U1085 - IRSET – Compétences : Epidémiologie, Perturbateurs Endocriniens, Pathologies des fonctions et des organes de la reproduction

Mme Nadia NIKOLOVA-PAVAGEAU – Conseiller médical à l'INRS – Compétences : Médecine du travail, toxicologie médicale, IBE

M. Benoît OURY – Responsable d'études à l'INRS – Compétences : Métrologie atmosphérique, évaluation expositions professionnelles

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 environne taux, comportement animal, développement cérébral, exposition périnatale

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

M. Jérôme THIREAU – PhD, Chargé de recherche au CNRS - Compétences : Physiologie animale, électrophysiologie, biologie cellulaire, cardiotoxicité

Mme Maeva WENDREMAIRE – Maître de conférences à l'Université de Bourgogne et biologiste au CHU de Dijon – Compétences : Toxicologie, reprotoxicité, pharmacologie, toxicologie analytique

■ **CES « Evaluation des risques liés aux milieux aériens » – (2021-2023)** – 5 février 2021 et 18 mars 2021.

Présidente

Mme Rachel NADIF - Chargée de recherche, responsable de l'équipe « Epidémiologie Respiratoire Intégrative » (INSERM) - Spécialités : Epidémiologie – Santé publique – Environnement – Santé respiratoire – marqueurs biologiques - génétique

Vice-président

M. Hervé LABORDE-CASTÉROT - Chef de clinique des universités, Praticien hospitalier contractuel au Centre antipoison, Coordonnateur de la Consultation de Pathologie Professionnelle et de l'environnement (AP-HP Hôpital Lariboisière - Fernand Widal) – Spécialités : Pathologies professionnelles / toxicologie / allergologie / épidémiologie

Membres

Mme Sophie ACHARD - Enseignante-Chercheuse en Toxicologie environnementale (Université Paris Descartes) – Spécialités : Toxicologie environnementale – Impact des pollutions aéroportées sur la santé (respiratoire, cutanée, oculaire) – Etudes in vitro

M. Fabrice ALLIOT - Ingénieur d'études en analyse chimique (Ecole Pratique des Hautes Etudes – Spécialités : Air ; analyse chimique ; perturbateurs endocriniens ; prélèvements

M. Michel ANDRÉ - Directeur de recherche en environnement (Université Gustave Eiffel (ex-IFSTTAR)) – Spécialités : Métrologie des particules / Emissions des véhicules routiers et parc roulant / Modélisation des émissions du transport routier

Mme Nathalie BONVALLOT - Enseignante-Chercheuse en Toxicologie appliquée à la santé publique, Directrice adjointe de l'IRSET (EHESP) – Spécialités : Valeurs toxicologiques de référence, Modélisation risques sanitaires, Toxicologie expérimentale

M. Patrick BROCHARD - Professeur émérite à l'université de Bordeaux, médecine du travail (retraité) – Spécialités : Pneumologie - Toxicologie - Epidémiologie - Amiante- Médecine du travail - Caractérisation des expositions

Mme Fleur DELVA - Praticien hospitalier - Médecin de santé publique, Médecin coordonnateur du centre ARTEMIS (CHU de Bordeaux) – Spécialités : Médecine, Prévention, Reproduction, Epidémiologie

M. Jean-Dominique DEWITTE - PU-PH, médecine et santé au travail, Chef du Service de Santé au travail et des maladies liées à l'environnement (CHRU Site Morvan) – Spécialités : Pathologies respiratoires professionnelles, allergologie, amiante, silicose, cancers professionnels, dermatologie professionnelle

M. Marc DURIF - Responsable du Pôle Caractérisation de l'environnement (INERIS) – Spécialités : Métrologie. Air ambiant. Air intérieur. Surveillance industrielle. Expologie. Gaz/Particules.

Mme Emilie FREALLE - Praticien Hospitalier (CHRU de Lille) – Spécialités : Mycologie environnementale, Mesure de l'exposition aux bioaérosols (prélèvement et analyse), Surveillance de l'environnement intérieur, Analyse microbiologique

M. François GAIE-LEVREL - Ingénieur chercheur (LNE) – Spécialités : Métrologie, pollution atmosphérique, aérosols, nanoparticules, environnement

M. Philippe GLORENNEC - Enseignant-chercheur en expologie et évaluation des risques sanitaires (EHESP) – Spécialités : Evaluation des risques sanitaires, expologie, air, poussières sédimentées, plomb

Mme Marianne GUILLEMOT - Responsable d'études (INRS) – Spécialités : Capteurs chimiques ; adsorption sur support solide ; prélèvement et analyse pour l'évaluation des expositions professionnelles

Mme Marion HULIN - Chargée de projet et d'expertise scientifique en santé publique (SPF) – Spécialités : Epidémiologie, qualité de l'air intérieur, pesticides, santé, expologie

Mme Bénédicte JACQUEMIN - Chargée de recherche à l'INSERM en épidémiologie environnementale – Spécialités : Epidémiologie environnementale, Pollution atmosphérique

M. Olivier JOUBERT - Maître de conférences HDR en toxicologie (Université de Lorraine, Institut Jean Lamour) – Spécialités : Toxicologie, sécurité sanitaire, biologie moléculaire, particules

Mme Juliette LARBRE - Directrice du Laboratoire Polluants Chimiques en Santé Environnement (Mairie de Paris, Service Parisien de Santé Environnementale (SPSE)) – Spécialités : Qualité de l'air intérieur et extérieur ; métrologie ; Santé environnement

Mme Barbara LE BOT (SALMON) - Professeur d'Université en chimie - Directrice adjointe du Laboratoire d'étude et recherche en environnement et santé (EHESP) – Spécialités : Exposition, santé publique, environnement et santé, Chimie analytique / outils métrologiques air et poussière / physico-chimie des polluants et transfert

Mme Johanna LEPEULE - Chargée de recherche en Santé publique (INSERM) – Spécialités : Pollution de l'air, santé périnatale, épidémiologie, grossesse, épigénétique, modélisation des expositions

Mme Danièle LUCE - Directrice de recherche (INSERM) – Spécialités : Epidémiologie, cancer, expositions professionnelles, exposition environnementale, amiante, inégalités sociales

Mme Corinne MANDIN - Chef de la division Expologie – OQAI (CSTB) – Spécialités : Air intérieur (et réglementation associée), environnements intérieurs, exposition, évaluation des risques sanitaires, COV, COSV, particules, fibres

Mme Anne OPPLIGER - Responsable de recherche en risque biologique (Centre universitaire de médecine générale et santé publique de Lausanne (ex-IST)) – Spécialités : Risques biologiques, bioaérosols, moisissures, zoonoses, élevage intensif, antibiorésistance, santé au travail

M. Pierre PERNOT - Directeur Opérationnel (AIRPARIF) – Spécialités : Méthodes de mesure - Surveillance de la qualité de l'air et réglementation associée

M. Nhan PHAM THI - Chercheur-enseignant unité épidémiologie économie PH allergologue, pneumologue (École Polytechnique) – Spécialités : Allergologie, pneumologie

M. Jean-Marc THIBAUDIER – Médecin, Retraité de la Mutualité Sociale Agricole des Alpes du Nord (2019, ancien Médecin responsable équipe de Santé au travail en agriculture sur 3 départements) – Spécialités : Médecine, agriculture, santé au travail, produits phytosanitaires, poussières agricoles, engrais

PARTICIPATION ANSES

Coordination et contribution scientifique

Mme Emmanuelle DURAND - Direction de l'évaluation des risques

Mme Clémence FOURNEAU - Direction de l'évaluation des risques

Mme Marion KEIRSBULCK – Direction de l'évaluation des risques

Secrétariat administratif

Mme Sophia SADDOKI – Anses

Mme Isabelle PIERI – Anses

CONTRIBUTIONS EXTÉRIEURES AU(X) COLLECTIF(S)

Objet de la contribution : « Transmission de données relatives à des campagnes de mesures de polluants de l'air intérieur » (Observatoire de la qualité de l'air intérieur - OQAI) (2021).

Objet de la contribution : « Transmission de données de mesures de polluants de l'air intérieur » par des laboratoires français accrédités COFRAC pour la surveillance de la qualité de l'air intérieur (Contribution extérieure laboratoire) (2021).

SOMMAIRE

Présentation des intervenants	3
SOMMAIRE	12
Sigles et abréviations	15
Liste des tableaux.....	18
Liste des figures	20
Liste des équations	21
1 Contexte, objet et modalités de réalisation de l'expertise.....	22
1.1 Contexte.....	22
1.2 Objet de la saisine.....	22
1.3 Modalités de traitement : moyens mis en œuvre et organisation.....	23
1.4 Prévention des risques de conflits d'intérêts	24
Partie A du CES VSR : Construction de VGAI pour un mélange d'irritants	26
2 Choix des substances constituant le mélange	27
2.1 Identification des substances irritantes potentiellement présentes dans les environnements intérieurs	27
2.1.1 Données d'occurrence dans les environnements intérieurs.....	27
2.1.2 Identification de substances irritantes (Classifications CLP).....	27
2.1.3 Croisement des données d'occurrence et de classification irritant CLP	28
2.2 Identification des co-expositions les plus fréquentes dans les environnements intérieurs.....	28
2.3 Recherche complémentaire pour les substances de la famille des aldéhydes	29
2.4 Consultation d'experts.....	29
2.5 Composition du mélange.....	30
3 Sélection d'un modèle de construction de valeur guide	31
3.1 Définitions de l'irritation	31
3.1.1 Irritation sensorielle (effet chimio-sensoriel)	31
3.1.2 Irritation lésionnelle (effets cytotoxiques locaux)	33
3.1.4 Evaluation de l'irritation.....	35
3.1.4.1 Evaluation clinique et/ou expérimentale	35
3.1.4.2 Evaluation réglementaire.....	35
3.2 Effets irritants des substances du mélange.....	36
3.2.1 Méthode de recherche et sélection des données.....	36
3.2.2 Synthèse des données quantitatives disponibles pour les substances individuelles	37
3.2.3 Bilan de l'étude des interactions des substances en mélange	40
3.3 Etude approfondie de l'indicateur de toxicité « RD50 »	41
3.3.1 Définition et modes de détermination de la RD50	41
3.3.1.1 Méthodes expérimentales (Test d'Alarie)	41
3.3.1.2 Approches <i>in silico</i> (régression linéaire simple, QSAR, PBPK).....	41
3.3.2 Utilisation de la RD50 pour construire des valeurs sanitaires de référence chez l'humain.....	41
3.3.2.1 Corrélations entre la RD50 et des valeurs de référence ou des indicateurs toxicologiques	41

3.3.2.2	Transposition inter-espèces	42
3.3.2.3	Transposition temporelle	43
3.3.3	Données quantitatives des RD50 disponibles dans la littérature	43
3.3.3.1	Substances du mélange	43
3.3.3.2	Substances hors mélange	44
3.3.4	Conclusion sur l'utilisation de la RD50	46
3.4	Mise en œuvre d'une approche par facteurs de puissance relative (RPF).....	47
3.4.1	Choix des substances	47
3.4.2	Détermination des facteurs de puissance relative (RPF) pour les substances du mélange	49
4	Limites et incertitudes	52
5	Conclusions relatives à l'étude de cas.....	56
	Partie B du CES Air : Accompagnement métrologique et mise en perspective	58
6	Informations générales.....	59
6.1	Identification du mélange	59
6.2	Propriétés physico-chimiques	62
6.3	Réglementation	65
6.4	Sources d'émission	69
6.5	Situations d'exposition et données de concentration dans l'air intérieur	73
7	Méthodes de mesure dans l'air des lieux de travail et dans l'air intérieur	76
7.1	Objectif et méthode de travail	76
7.2	Recensement des méthodes existantes	76
7.2.1	Méthodes multi-composés	76
7.2.2	Méthode par famille chimique ou composés d'intérêt	77
7.3	Méthodes multi-composés	80
7.3.1	Méthode n°1 : Prélèvement par canister avec préconcentration et analyse par GC/MS	80
7.3.2	Méthode n°2 - Prélèvement actif sur tube adsorbant multicouche, Désorption thermique et Analyse par chromatographie gazeuse (GC/MS).....	81
7.3.3	Méthode n°3 - Analyseur par spectrométrie de masse proton-transfert-réaction (PTR-MS)	82
7.3.4	Méthodes issues de la revue bibliographique	83
7.4	Méthode par famille chimique ou composés d'intérêt.....	85
7.5	Conclusions.....	91
8	Mise en perspective.....	93
9	Bibliographie.....	96
ANNEXES	111	
Annexe 1 : Irritation dans le règlement CLP (Classification, étiquetage et emballage des substances et mélanges).....	112	

Annexe 2 : Présentation des limites de détection et/ou de quantification des substances du groupe de départ recherchées en France dans les campagnes de mesures disponibles	117
Annexe 3 : Consultation d'experts pour le choix des substances constituant le mélange	118
Annexe 4 : Liste des substances entrant dans la composition du mélange initial et critères d'inclusion associés.....	120
Annexe 5 : Rappels anatomiques concernant l'œil et les voies respiratoires.....	121
Annexe 6 : Méthodes d'essais pour l'évaluation de l'irritation/la corrosion.....	129
Annexe 7 : Valeurs de référence disponibles pour les effets irritants aigus ou chroniques des substances du mélange.....	136
Annexe 8 : Recensement des données quantitatives sur les effets irritants des substances du mélange.....	142
Annexe 9 : Données quantitatives recensées concernant les effets irritants des substances du mélange.....	144
Annexe 10 : Données sur les interactions des irritants en mélange.....	155
Annexe 11 : Utilisation de l'approche <i>in silico</i> pour la détermination des RD50	160
Annexe 12 : Utilisation de la RD50 pour construire des valeurs sanitaires de référence chez l'humain	163
Annexe 13 : RD50 pour les substances hors mélange initial	168
Annexe 14 : Liste de composés recherchés pour les familles d'intérêt du mélange par la méthode n°2 par screening	172
Annexe 15 : Description des principaux adsorbants utilisés pour la mesure dans l'air ambiant des substances du mélange (Ras <i>et al.</i>, 2009).....	173
Annexe 16 : Liste des composés ciblés et identifiés par PTR-MS (AtmoNormandie, 2018)	174
Annexe 17 : Performances métrologies et coût des principaux types de capteurs de particules, de carbone suie et de gaz	176
Annexe 18 : Mise en perspective – Tableaux de données	178
Annexe 19 : Mise en consultation publique du rapport d'étude de cas	181
Annexe 20 : Présentation des positions divergentes et abstentions.....	182
Annexe 21 : Suivi des actualisations du rapport.....	183

Sigles et abréviations

ACGIH : *American Conference of Governmental Industrial Hygienists*

ACHé : *Acetylcholinesterase*

AhR : *Aryl hydrocarbon Receptor*

ATP : Adénosine triphosphate

ATSDR : *Agency for Toxic Substances and Disease Registry*

BMD : *Benchmark Dose*

CAS : *Chemical Abstract Service*

CES : Comité d'experts spécialisé

CES Air : CES « évaluation des risques liés aux milieux aériens »

CES VSR : CES « valeurs sanitaires de référence »

CLI : Concentration limite d'intérêt

CLP : *Classification, Labelling and Packaging* (en français : Classification, étiquetage et emballage)

CNL2 : Seconde campagne nationale « Logements »

COV : Composés organiques volatils

CYP P450 : Cytochrome P450

DL50 : Dose létale 50

DNEL : *Derived No-Effect Level* (en français : dose dérivée sans effet - effet à seuil de dose)

DO : Densité optique

ECHA : *European chemicals agency* (en français : Agence européenne des substances chimiques)

ECh : épithélium cornéen humain

EChR : épithélium cornéen humain reconstitué

EFSA : *European Food Safety Authority* (en français : Autorité européenne de sécurité des aliments)

FL : fuite de fluorescéine

GT : Groupe de travail

HAP : Hydrocarbures aromatiques polycycliques

HI : *Hazard index*

HPLC : High-performance liquid chromatography (en français : chromatographie en phase liquide à haute performance)

ICPE : Installations classées pour la protection de l'environnement

INERIS : Institut National de l'Environnement Industriel et des Risques

INRS : Institut National de Recherche et de Sécurité

IPCS : *International Programme on Chemical Safety*

IRSST : Institut de Recherche Robert-Sauvé en Santé et en Sécurité du Travail

LD : Lignes directrices

LOAEL/C : *Lowest observed adverse effect level/concentration* (en français : D/CMENO : Dose/Concentration Minimale avec Effet Néfaste Observé)

MDCK : cellules Madin-Darby Canine Kidney

MRL : *Minimal Risk Level*

NO₂ : dioxyde d'azote

NOAEL/C : *No observed adverse effect level/concentration* (en français : D/CSENO : Dose/Concentration Sans Effet Néfaste Observé)

OCDE : Organisation de coopération et de développement économiques

OQAI : Observatoire de la qualité de l'air intérieur

OMS : Organisation Mondiale de la Santé

OPCB : Opacité et de perméabilité de la cornée bovine

OPI : Œil de poulet isolé

OSHA : *Occupational Safety and Health Administration*

PBPK : *Physiologically based pharmacokinetics*.

POD : *Point of departure*

PODI : *Point of departure index*

QD : Quotient de danger (en anglais: Hazard quotient)

QSAR : *Quantitative structure-activity relationships* (en français : relation quantitative structure-activité)

RADS : *Reactive Airways Dysfunction Syndrome* (en français : syndrome de dysfonction réactive des voies aériennes)

RD : *Respiratory rate decrease* (en français : diminution de la fréquence respiratoire)

RD50 : *50 % Respiratory rate decrease*

REACH: *Registration, Evaluation and Authorisation of Chemicals*

RIVM : *Rijksinstituut voor Volksgezondheid en Milieu* (en français : Institut national néerlandais de la santé publique et de l'environnement).

RPF : *Relative potency factor* (en français : facteur de puissance relative)

SCHER : *Scientific Committee on Health and Environmental Risks*

SGH : Système Général Harmonisé pour la Classification et l'Étiquetage des produits chimiques

SIIV : Score d'irritation in vitro

SIL : Score d'irritation LLBO (opacitomètre à lumière laser),

SIRC : cellules de cornée de lapin du Statens Seruminstitut

TEF : *Toxicity equivalency factor*

TIO : Test d'irritation oculaire

TLV : *Threshold limit values*

TRPV : *Transient receptor potential vanilloid*

UF : *Uncertainty factor*

US EPA : *United States Environment Protection Agency*

VGAI : Valeur guide de qualité d'air intérieur

VLEP : Valeur limite d'exposition professionnelle

VR : *Vanilloid receptors*

VRI : voies respiratoires inférieures

VRS : Voies respiratoires supérieures

VSR : Valeur sanitaire de référence

VTR : Valeur toxicologique de référence

WHO : *World health organisation*

Liste des tableaux

Tableau 1 : Classifications et mentions de danger retenues pour la constitution du mélange d'intérêt	28
Tableau 2 : Mécanismes des lésions pulmonaires provoquées par des substances irritantes inhalées (D'après Ryon et Rom, 2012)	34
Tableau 3 : RD50 chez la souris identifiées pour les substances du mélange	43
Tableau 4 : RPF calculés pour les substances du mélange final	50
Tableau 5 : Sources d'incertitudes et impacts sur la prise en compte des risques d'effets irritants liés aux mélanges présents dans les environnements intérieurs	54
Tableau 6 : Identification du mélange	59
Tableau 7 : Propriétés physico-chimiques des substances du mélange	62
Tableau 8 : Classifications (CLP, CIRC, US EPA et DEDuCT1.0-2019) des substances du mélange	65
Tableau 9 : Règlement (CE) n°1907/2006 dit Règlement REACH (et autres réglementations d'intérêt)	67
Tableau 10 : Exemples de sources d'émission du mélange	69
Tableau 11 : Synthèse des données de concentration dans l'air intérieur en France	73
Tableau 12 : Tableau récapitulatif des méthodes de mesure multi-composés dans l'air des lieux de travail et l'air intérieur	76
Tableau 13 : Description des méthodes de mesure identifiées pour la famille des aldéhydes	77
Tableau 14 : Description des méthodes de mesure identifiées pour les COV, hydrocarbures aromatiques, éthers de glycol et terpènes	78
Tableau 15 : Description des méthodes de mesure identifiées pour les composés inorganiques	79
Tableau 16 : Méthodes de mesure des COV identifiées dans la littérature	84
Tableau 17 : Description des méthodes de mesure identifiées pour la famille des aldéhydes	87
Tableau 18 : Description des méthodes de mesure identifiées pour la, famille des hydrocarbures aromatiques	87
Tableau 19 : Description des méthodes de mesure identifiées pour les composés inorganiques	90
Tableau 20 : Informations générales sur les sources de données utilisées pour la mise en perspective	93
Tableau 21 : Synthèse des classifications et mentions de danger retenues pour la constitution du mélange d'intérêt	112
Tableau 22 : Critères de classification des substances pour des effets d'irritation	115
Tableau 23 : Synonymes et N°CAS des substances du mélange considérées dans les recherches bibliographiques	143
Tableau 24 : Synthèse des données quantitatives relatives aux effets irritants des substances du mélange pour des expositions aiguës	144
Tableau 25 : Synthèse des données quantitatives relatives aux effets irritants des substances du mélange pour des expositions subaiguës	152
Tableau 26 : Synthèse des données quantitatives relatives aux effets irritants des substances du mélange pour des expositions subchroniques	153
Tableau 27 : Synthèse des données quantitatives relatives aux effets irritants des substances du mélange pour des expositions chroniques	154
Tableau 28 : Descripteurs considérés par (Alarie <i>et al.</i> , 1998)	160
Tableau 29 : Propositions de relations entre les valeurs de concentration de la RD50 et les valeurs de référence industrielles et environnementales (d'après Kane <i>et al.</i> , 1979)	164
Tableau 30 : Valeurs de RD50 (en mg.m ⁻³), LOAEL estimés à partir des RD50, valeurs de LOAEL pour l'irritation sensorielle oculaire proposées chez l'humain pour plusieurs polluants des environnements intérieurs (adapté et traduit d'après Wolkoff 2013)	167
Tableau 31 : Substances mesurées et nombre d'échantillons prélevés par source de données	178

Tableau 32 : Détail des contributions « réelles » et des contributions « indicatives » estimées pour les substances du mélange selon les sources de données _____ 179

Tableau 33 : Synthèse des niveaux de contributions à la Cm estimés pour les substances du mélange et présentation de données complémentaires à considérer dans l'analyse de ces contributions _____ 180

Liste des figures

Figure 1 : Résultats du croisement des données de l'OQAI et des données relatives au caractère irritant oculaire et/ou respiratoire des substances _____	28
Figure 2 : Regroupement par familles chimiques des 15 substances du mélange _____	30
Figure 3 : Synthèse de la démarche de sélection des substances entrant dans la composition du mélange _____	30
Figure 4 : Disponibilité et répartition des données quantitatives associées aux effets irritants des substances du mélange pour des expositions aiguës et subaiguës _____	38
Figure 5 : Disponibilité et répartition des données quantitatives associées aux effets irritants des substances du mélange pour des expositions subchroniques et chroniques. _____	39
Figure 6 : Substances disposant de RD50 et fréquemment rencontrées dans les environnements intérieurs, intégrées au mélange final _____	48
Figure 7 : Principe de la méthode de sélection du mélange final d'intérêt _____	48
Figure 8 : Évaluation des risques sanitaires pour des mélanges de substances irritantes rencontrées dans un environnement _____	51
Figure 9 : Schéma d'un tube multi-couche et positionnement en fonction du pouvoir adsorbant (extrait de INRS, 2015) _____	82
Figure 10 : Répartition des substances du mélange d'irritants selon leur contribution au calcul de la Cm _____	94
Figure 11 : Divers compartiments de l'œil externe susceptibles d'entrer en contact avec des substances chimiques, et composition du film lacrymal (traduit d'après Wolkoff <i>et al.</i> , 2003) _____	122
Figure 12 : Schéma des voies neuronales et des effecteurs activés à la suite de la stimulation du nerf trijumeau (d'après Buchholz <i>et al.</i> , 2017) _____	122
Figure 13 : Schéma des voies respiratoires (adapté d'après Shusterman <i>et al.</i> , 2003) _____	123
Figure 14 : Schéma de l'innervation sensorielle (système trigéminal) et de l'innervation du système olfactif (Shusterman, 1992) _____	125
Figure 15 : Anatomie de la région laryngo-pharyngée (Source : Sasegbon et Hamdy, 2017) _____	126
Figure 16 : Structure des voies respiratoires inférieures (figure adaptée de Weibel 1963) _____	127
Figure 17 : Groupements _____	161
Figure 18 : Corrélation entre RD50 et VLEP (d'après Alarie, Nielsen et Schaper, 2000) _____	165

Liste des équations

Équation 1 : Calcul des facteurs de puissance relative pour les substances i du mélange (RPFi) _____	49
Équation 2 : Calcul de la concentration normalisée du mélange (Cm) _____	50
Équation 3 : Contribution des substances du mélange au calcul de la Cm _____	94

1 Contexte, objet et modalités de réalisation de l'expertise

1.1 Contexte

La question de l'exposition de l'humain à des mélanges et du risque associé potentiel pour la santé se pose depuis de nombreuses années. Des documents et recommandations institutionnels sont notamment publiés depuis les années 2000 pour la prise en compte des mélanges, principalement dans le cadre d'évaluation des risques sur la santé (US EPA, 2000 ; 2002 ; 2006 ; ILSI, 1999; ATSDR, 2001 ; 2004; Health Council of the Netherlands, 2002; IGHR, 2008; EFSA, 2008 ; 2009 ; 2013; WHO-IPCS, 2009; Kortenkamp *et al.*, 2009; SCHER, 2011).

Dans le domaine des substances chimiques, le nombre de composés enregistrés par le Chemical Abstract Service (CAS) était de 34 millions en 2008 (Stewart and Carter, 2009). En 2018, plus de 17 000 substances individuelles avaient été enregistrées dans le cadre de la réglementation européenne REACh (*Registration, Evaluation and Authorisation of Chemicals*) (règlement n°1907/2006). Le nombre exact de substances chimiques sur le marché de l'Union européenne n'est pas connu précisément mais l'agence européenne des substances chimiques (ECHA) l'estimait en 2017 à près de 140 000 substances (<https://echa.europa.eu/fr/registration-statistics-infograph#>).

Les contaminations environnementales (air, eau, sols etc.) par les substances chimiques peuvent résulter notamment : (i) des procédés de fabrication conduisant à des émissions potentielles dans l'air, l'eau et/ou les sols ; (ii) de l'utilisation de produits de consommation contenant des substances chimiques dans la vie quotidienne ; (iii) des émissions issues non intentionnellement de la combustion ; (iv) de la persistance dans l'environnement de substances qui peuvent être interdites à présent par la réglementation, *etc.*

La gestion des risques liés aux substances chimiques est encadrée, d'une part par le règlement REACh, et d'autre part, par des réglementations par milieux (eau, air, etc.) et sectorielles (médicaments, cosmétiques, biocides, etc.), d'où découlent des analyses de risques séparées (Evans *et al.*, 2016). Concernant les mélanges de substances chimiques, il existe dans certaines de ces réglementations des référentiels de gestion des risques cumulés proposant une approche progressive par étape. C'est le cas pour l'exposition *via* l'alimentation (résidus de pesticides et eaux destinées à la consommation humaine) et pour l'étude de l'impact d'installations industrielles sur l'environnement et le voisinage.

La question des mélanges, si elle reste complexe, peut donc aujourd'hui être prise en compte dans les démarches d'expertise, compte tenu de l'existence de savoir-faire et de développement de modèles simplifiés faisant relativement consensus. Des recommandations d'organismes institutionnels (*United States Environment Protection Agency* (US-EPA), *Agency for Toxic Substances and Disease Registry* (ATSDR), *European Food Safety Authority* (EFSA), *Scientific Committee on Health and Environmental Risks* (SCHER)) soulignent l'importance de leur mise en application et formalisent des approches méthodologiques prenant en compte ou non les interactions entre les contaminants.

1.2 Objet de la saisine

L'Anses a lancé en 2016 des travaux d'expertise collective en vue d'élaborer des valeurs de référence pour des mélanges de substances chimiques. Les réflexions associées ont été mises en œuvre selon plusieurs phases d'expertise collective avec des objectifs distincts.

Dans un premier temps, l'Anses a dressé un état des lieux des méthodes existantes pour prendre en compte les mélanges dans les domaines de l'évaluation des risques sanitaires et de la construction de valeurs de référence. Ce rapport propose une série de recommandations méthodologiques, d'une part sur le choix des contaminants, et d'autre part sur les méthodes à employer pour la construction de valeurs de référence pour un mélange (Anses, 2022a).

En 10 ans d'expertise sur les valeurs guides de qualité d'air intérieur (VGAI) (2007-2017), l'Anses a étudié une dizaine de polluants dont plusieurs aldéhydes (ou assimilés) (acroléine : Anses 2013a *en cours de mise à jour* ; acétaldéhyde : Anses 2014 ; formaldéhyde : Anses 2018a). La problématique des mélanges a été discutée pour l'acroléine et l'acétaldéhyde dont l'exposition est souvent simultanée, ainsi qu'avec le formaldéhyde. Les aldéhydes, du fait de leurs similitudes structurales, ont un comportement toxicodynamique similaire au niveau du tractus respiratoire qui est connu pour être leur cible principale. Leurs effets pourraient s'additionner, voire se potentialiser. Ainsi, en complément de la proposition de VGAI pour des substances individuelles, l'Anses souhaite élaborer des VGAI pour des mélanges de substances chimiques.

Dans le cadre d'une première étude de cas, objet de ce rapport, l'Anses a mis en application les recommandations issues de l'état des lieux en vue d'élaborer des VGAI pour un mélange d'aldéhydes élargi à d'autres substances irritantes présentes dans l'air intérieur. Les réflexions sont structurées selon les recommandations du rapport méthodologique et permettent d'éprouver les possibilités d'application des modèles existants.

En complément, suite à une saisine de la DGS et de la Direction de la prévention des risques (DGPR), l'Anses a proposé une méthode d'élaboration de VTR pour les mélanges et l'a appliquée au mélange benzène, éthylbenzène, toluène et xylènes (BTEX). Ces travaux font l'objet d'un rapport publié conjointement au présent document.

Plus largement, les enseignements issus de cette mise en application ont vocation à alimenter les réflexions sur l'élaboration de méthodes pour la prise en compte des effets des mélanges au sein de l'Agence, notamment dans le cadre de la mise à jour du guide méthodologique pour la construction de valeurs de référence.

1.3 Modalités de traitement : moyens mis en œuvre et organisation

L'Anses a confié l'expertise à deux groupes de travail (GT) :

- le GT « VGAI Mélange », pour la sélection des substances chimiques du mélange et l'élaboration de la démarche VGAI pour un mélange d'irritants ;

Conformément aux recommandations du rapport d'étape 1, le GT « VGAI mélange » a mis en œuvre la démarche suivante :

(1) Choix des substances constituant le mélange

- Constitution d'un mélange de 15 substances irritantes respiratoires et/ou oculaires fréquemment rencontrées dans les environnements intérieurs ;

(2) Sélection d'un modèle de construction de VGAI pour un mélange d'irritants

- Revue de la littérature sur les effets et mécanismes d'action « irritants » pour les 15 substances du mélange en intégrant les données sur les interactions potentielles ;
 - Identification des paramètres de toxicité d'intérêt (paramètres quantitatifs de dose-réponse NOAEL, LOAEL, RD50) ;
 - Proposition d'une méthode de construction de VGAI ou des outils et stratégies les plus adaptés pour prendre en compte les mélanges d'irritants.
- le GT « Métrologie » qui assure la cohérence des travaux d'expertise de l'Anses relatifs aux VGAI et aux VLEP en ce qui concerne l'évaluation des méthodes de mesures disponibles pour la comparaison des niveaux d'exposition sur le lieu de travail et dans l'air intérieur.

Les travaux d'expertise des GT ont été soumis régulièrement, en fonction de leur nature, au CES VSR ou au CES Air, tant sur les aspects méthodologiques que scientifiques.

Le rapport d'expertise collective « Construction de VGAI mélange : Étude de cas pour un mélange de substances irritantes » compilant les produits des 2 GT tient compte des observations et

éléments complémentaires transmis par les membres de ces. Ce rapport et les conclusions¹ ont fait l'objet d'une consultation publique du 7 juin au 19 septembre 2021 et décrite en Annexe 19. Les commentaires reçus ont été examinés et discutés par les CES VSR et Air.

Les travaux relatifs à la démarche VGAI pour un mélange d'irritant ont été validés par le CES VSR réuni le 11 mars 2022. Un expert du CES VSR s'est abstenu. Sa position est détaillée en annexe 20 du rapport d'expertise collective. Les travaux d'expertise relatifs à l'accompagnement métrologique et la mise en perspective ont été adoptés par le CES Air le 12 mai 2022 (voir Annexe 21 qui détaille le suivi des actualisations du rapport).

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

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 conflits d'intérêts

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 unique DPI-Santé, mis en œuvre par le Ministère de la Santé (<https://dpi.sante.gouv.fr/dpi-public-webapp/app/consultation/accueil>).

¹ A l'exclusion de la partie « Accompagnement métrologique et mise en perspective » qui a été réalisée ultérieurement.

Partie A du CES VSR : Construction de VGAI pour un mélange d'irritants

2 Choix des substances constituant le mélange

Ce travail de sélection a consisté dans un premier temps à une identification des substances irritantes potentiellement présentes dans les environnements intérieurs en croisant des données d'occurrence dans les environnements intérieurs avec les données sur les propriétés irritantes réglementaires des substances chimiques. Dans un deuxième temps, la sélection des substances a été affinée en considérant les substances fréquemment détectées dans les environnements intérieurs (logements, bureaux, écoles) et en procédant à une recherche complémentaire pour les substances de la famille des aldéhydes, bien connues pour leurs propriétés irritantes. Finalement, la liste des substances sélectionnées a été complétée après consultation de plusieurs instances d'expertise au sein de l'Agence (CES Air, CES VSR et GT « Vigilance des produits chimiques »). Ce processus est décrit dans le présent chapitre.

2.1 Identification des substances irritantes potentiellement présentes dans les environnements intérieurs

2.1.1 Données d'occurrence dans les environnements intérieurs

En vue de la seconde campagne nationale « Logements » (CNL2)², l'Observatoire de la qualité de l'air intérieur (OQAI) a recensé et hiérarchisé des polluants d'intérêt pour la santé humaine présents dans l'air intérieur et les poussières déposées dans les environnements intérieurs. La liste finale CNL2 de substances à considérer, basée sur des travaux antérieurs de l'OQAI ainsi qu'une revue de la littérature, regroupe 2741 substances, soit 1715 substances supplémentaires par rapport à la dernière hiérarchisation des polluants de l'air intérieur de l'OQAI datant de 2010 (Achille *et al.*, 2018). Elle comprend (i) des substances ayant été mesurées dans l'air intérieur et/ou dans les poussières sédimentées en France ou à l'étranger (campagnes nationales ou informations issues d'une recherche bibliographique) et (ii) des substances entrant dans la composition de matériaux de construction ou d'ameublement, ou mesurées lors de tests d'émission réalisés sur de tels matériaux (recherche bibliographique).

2.1.2 Identification de substances irritantes (Classifications CLP)

Les classifications et mentions de danger issues du règlement européen 1272/2008, dit règlement CLP, permettant de caractériser les effets irritants oculaires et respiratoires, et donc retenues pour la constitution du mélange d'intérêt, sont présentées dans le Tableau 1. Les détails concernant la classification relative à l'irritation dans le règlement CLP sont disponibles en Annexe 1.

² <https://www.oqai.fr/fr/campagnes/campagne-nationale-logements-2#>

Tableau 1 : Classifications et mentions de danger retenues pour la constitution du mélange d'intérêt

Classifications	
Classe et catégorie de danger	Mention de danger
Irritants oculaires	
Eye Dam. 1	H318 (Provoque des lésions oculaires graves)
Eye Irrit. 2	H319 (provoque une sévère irritation des yeux)
Skin Corr. 1B	H314 (Provoque des brûlures sur la peau et des lésions oculaires)
Irritants respiratoires	
STOT SE 3	H335 (Toxicité spécifique pour certains organes cibles – Exposition unique, catégorie 3 : Irritation des voies respiratoires)

2.1.3 Croisement des données d'occurrence et de classification irritant CLP

Le croisement des données de l'OQAI et des données relatives au caractère irritant oculaire et/ou respiratoire des substances a permis de présélectionner 250 substances (cf. Figure 1).

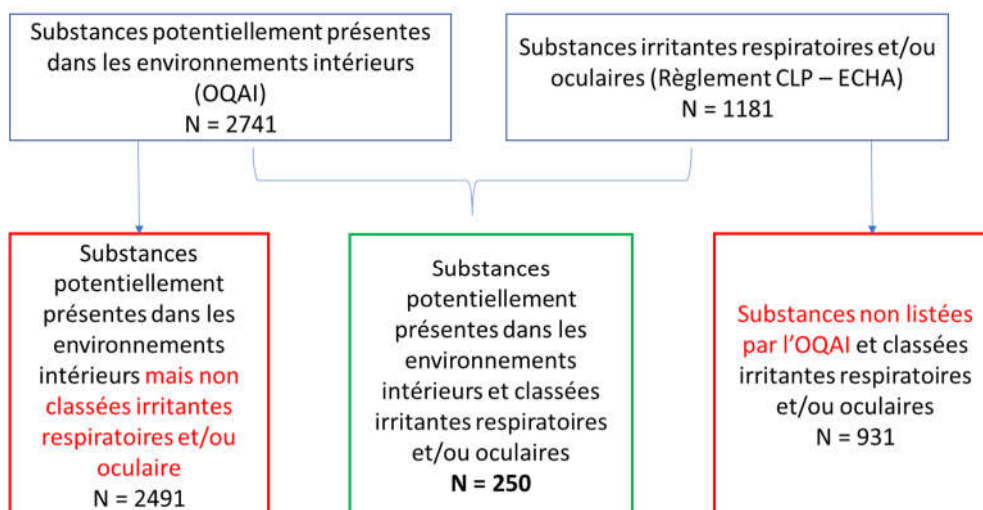


Figure 1 : Résultats du croisement des données de l'OQAI et des données relatives au caractère irritant oculaire et/ou respiratoire des substances

2.2 Identification des co-expositions les plus fréquentes dans les environnements intérieurs

L'objectif est d'identifier les substances auxquelles une population peut être co-exposée dans les environnements intérieurs (p.ex. logements, écoles, bureaux³). Il a été considéré de façon arbitraire qu'une population était co-exposée à plusieurs substances dès lors que ces substances étaient détectées, dans une même étude, dans plus de 50 % des échantillons.

Dans une approche pragmatique, il s'agit d'identifier parmi les 250 substances présélectionnées, les substances recherchées en France dans le cadre de campagnes de mesure de l'air intérieur et détectées dans plus de 50 % des échantillons de la même campagne (sans réexploitation des données brutes).

³ Les VGAI s'appliquent aux environnements intérieurs au sens large (logements, écoles, bureaux)

Six campagnes de mesures dans l'air d'environnements intérieurs ont été identifiées et considérées :

- Campagne Nationale Logements 1 de l'OQAI (CNL1) (Mandin *et al.*, 2009) ;
- Projet européen OFFICAIR d'évaluation de la qualité de l'air intérieur, de la santé et du confort perçus dans les bâtiments de bureaux (Mandin *et al.*, 2017) ;
- Projet européen SINPHONIE sur la pollution intérieure et la santé dans les écoles (CE, 2015) ;
- Etude de l'OQAI sur l'évaluation de la qualité de l'air intérieur dans des bâtiments performants en énergie (OQAI-BPE) (Derbez *et al.*, 2017) ;
- Etude de l'OQAI sur la qualité de l'air dans les bureaux (OQAI-Bureaux) (en cours d'exploitation au moment des travaux) ;
- Etude de l'OQAI sur la qualité de l'air dans les écoles (OQAI-écoles) (en cours d'exploitation au moment des travaux, utilisation des données de l'étude pilote) (Canha *et al.*, 2016)

Au final, 10 substances parmi les 250 du groupe de départ remplissent le critère de co-exposition et sont ainsi retenues pour la constitution du mélange : **acroléine, acétaldéhyde, formaldéhyde, propionaldéhyde, styrène, 1,2,4-triméthylbenzène, benzène, phénol, 2-butoxyéthanol et dioxyde d'azote (NO₂)**. Les fréquences de détection de ces substances sont supérieures à 80 % dans la quasi-totalité des campagnes. Le détail des fréquences de détection et/ou de quantification des substances est disponible en Annexe 2.

2.3 Recherche complémentaire pour les substances de la famille des aldéhydes

Les substances de la famille des aldéhydes sont bien connues pour leurs propriétés irritantes. Parmi les 250 substances présélectionnées, les aldéhydes non recherchés dans les 6 campagnes de mesures précitées ont fait l'objet d'une recherche de données spécifiques. Un travail de recherche bibliographique complémentaire⁴ a été réalisé en vue d'identifier d'autres campagnes de mesures en France ou à l'étranger conduites pour ces aldéhydes. **Ce travail a conduit à l'ajout de deux aldéhydes pour la constitution du mélange, le crotonaldéhyde et le glyoxal**, mesurés dans une campagne Nord-américaine avec une fréquence de détection > 50 % (Liu *et al.*, 2006).

2.4 Consultation d'experts

La liste des 12 substances a été présentée aux CES Air et VSR ainsi qu'au GT « Vigilance des produits chimiques ». Les experts ont été consultés sur la pertinence des substances retenues et ont également été invités à proposer de compléter cette liste avec d'autres substances irritantes présentes dans l'air des environnements intérieurs mais non classées irritantes CLP.

Cinq substances ont été proposées : l'héxaldéhyde, le butyraldéhyde et le limonène, des polluants classiques de l'air intérieur, ainsi que le TXIB (diisobutyrate de 2,2,4-triméthyl-1,3-pentanediol) et son homologue monoester le Texanol® (monoisobutyrate de 2,2,4-triméthyl-1,3-pentanediol), présents dans de très nombreuses peintures acryliques et responsables de syndromes collectifs irritatifs. Le détail de cette consultation est disponible en Annexe 3.

Les données d'occurrence dans l'air intérieur et les fréquences de détection associées ont été recherchées pour ces 5 substances. **Au final, l'héxaldéhyde, le butyraldéhyde et le limonène ont été ajoutées à la constitution du mélange**. Ces substances sont des polluants classiques de

⁴ Il s'agit d'une recherche bibliographique sommaire qui n'avait pas pour objectif d'identifier l'ensemble des études présentant des résultats de mesures aux substances. Les articles ont été recherchés sur Scopus en utilisant comme mots clés le nom de la substance et « indoor air » (Titre, résumé, mots-clés) puis triés sur lecture des résumés. La recherche s'est limitée à la période (période 2006-2018).

l'air intérieur et remplissent le critère de co-exposition dans l'air. L'hexaldéhyde a été mesuré dans 100 % des échantillons de la CNL1 et de la campagne OFFICAIR. Le limonène a été mesuré dans 99 % des échantillons de la campagne OFFICAIR. Le butyraldéhyde a été mesuré dans des campagnes en Chine, en Malaisie, au Mexique et en Finlande avec une fréquence de détection > 50 % (Huang *et al.* 2018 ; Jurvelin *et al.* 2003 ; Sakai *et al.* 2017 ; Serrano-Trespacios *et al.* 2004).

2.5 Composition du mélange

Le mélange d'intérêt est constitué de 15 substances pouvant être regroupées en 6 familles chimiques différentes (Figure 2).

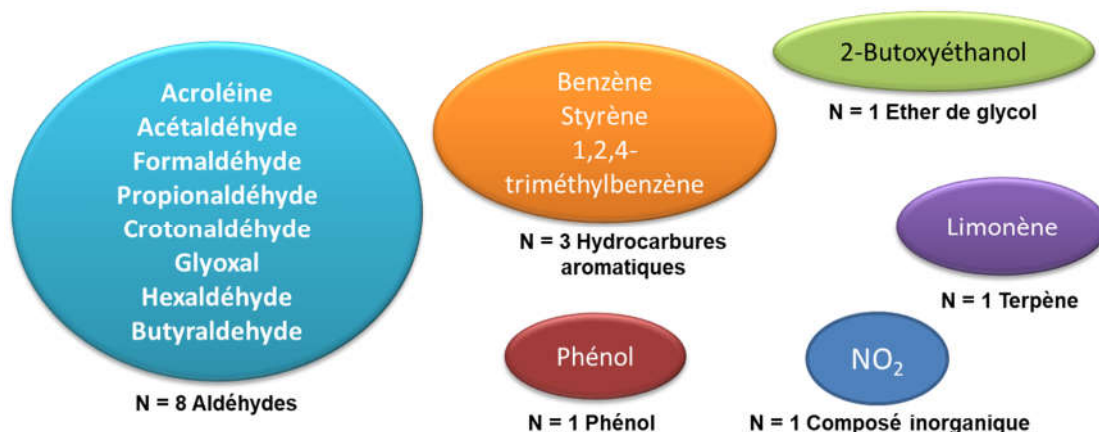


Figure 2 : Regroupement par familles chimiques des 15 substances du mélange

La Figure 3 ci-dessous synthétise la démarche de sélection des substances entrant dans la composition du mélange. Le détail par substances des critères ayant conduit à leur inclusion dans le mélange est disponible à l'Annexe 4.

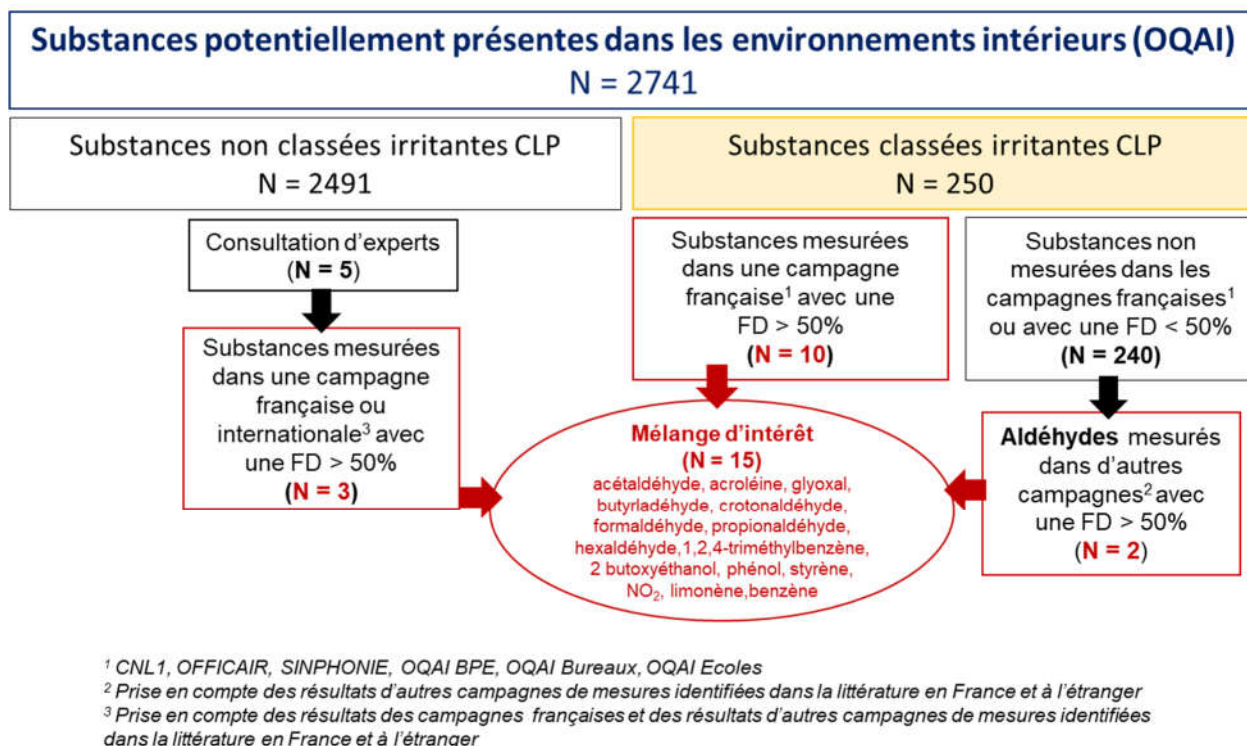


Figure 3 : Synthèse de la démarche de sélection des substances entrant dans la composition du mélange

3 Sélection d'un modèle de construction de valeur guide

3.1 Définitions de l'irritation

Cette partie a pour objectif de définir les différents types d'effets irritants susceptibles d'être induits par l'exposition à certaines substances chimiques présentes dans l'air et de présenter les mécanismes à l'origine de ces effets. Compte tenu du mode d'exposition considéré, il sera principalement question d'irritation oculaire et des voies respiratoires. En effet, peu de données sont actuellement disponibles sur l'irritation cutanée liée à une exposition *via* l'air. En outre la sensibilité aux effets irritants des agents gazeux ou en aérosol est moindre pour la peau que pour les muqueuses oculaires ou des voies aériennes. Malgré leur proximité clinique avec les effets irritants, les phénomènes de sensibilisation⁵ ne seront pas pris en compte dans le cadre de ces travaux.

Il est possible de différencier deux types d'irritations selon les effets observés et les mécanismes impliqués.

L'irritation est dite « sensorielle » lorsque la réponse est induite par une stimulation de cellules nerveuses responsables de la sensation. Cette irritation sensorielle a pour vocation d'alerter l'individu et de le protéger de potentielles lésions en cas d'augmentation de l'exposition ou de la durée ; elle intervient lors d'expositions aiguës.

L'irritation est dite « lésionnelle » lorsqu'elle induit des dommages membranaires, cellulaires et tissulaires au niveau des parties du corps exposées aux substances chimiques, des épithéliums notamment, et éventuellement les tissus sous-jacents. Elle est généralement observée à des concentrations supérieures comparativement à celles initiant l'irritation sensorielle et/ou pour des expositions prolongées ou répétées. Ses mécanismes incluent une action inflammatoire pouvant conduire à des effets cytotoxiques, puis en cas d'exposition prolongée, à une prolifération cellulaire et une fibrose tissulaire (Arts 2006 ; Dalton 2002 ; Moldoveanu 2009 ; Bruning 2014).

Ainsi, l'irritation est décrite comme un *continuum* débutant par la stimulation des chémorécepteurs initiant un réflexe à faible dose (irritant sensoriel) et conduisant à plus forte dose ou lors d'une exposition prolongée, à des effets cytotoxiques. Les 2 types d'irritation sont associés et indissociables à fortes doses ou lors d'expositions longues quand des altérations morphologiques et biochimiques sont déjà observées.

L'Annexe 5 présente des éléments sur l'anatomie, la physiologie et l'innervation des yeux et des voies respiratoires, qui permettent de mieux appréhender les différents mécanismes d'irritation décrits.

3.1.1 Irritation sensorielle (effet chimio-sensoriel)

L'irritation sensorielle est définie comme un effet chimio-sensoriel, c'est-à-dire une interaction entre la substance chimique et les terminaisons nerveuses sensorielles du nerf trijumeau (Afsset 2007 ; Nielsen et Wolkoff, 2017). Il s'agit d'un processus extrêmement rapide qui se produit en l'espace de quelques millisecondes entre la stimulation et la réaction.

⁵ La sensibilisation est un mécanisme immunologique lié à une augmentation de la sensibilité de l'organisme vis-à-vis d'un allergène après un contact répété avec ce dernier. Le phénomène de sensibilisation peut être décomposé en 2 temps : une phase de « sensibilisation » lorsqu'une personne est exposée à un allergène, suivie d'une phase de « déclenchement » avec production d'une réaction allergique lors d'une exposition ultérieure.

Dans le cas d'expositions aiguës par inhalation, la concentration de molécules irritantes dans l'air semble être un paramètre ayant une influence plus importante que la durée d'exposition sur les effets d'irritation sensorielle respiratoire (Shusterman, Matovinovic et Salmon, 2006). Ces effets incluent une gêne, une sensation désagréable perçue par l'individu, des sensations de démangeaisons, de brûlures ou de picotements au niveau oculaire et/ou respiratoire. Chez l'humain, les réflexes induits par l'irritation sensorielle se manifestent par des larmoiements, des clignements oculaires, des éternuements, une congestion nasale, une rhinorrhée, une toux ; en cas d'exposition massive un laryngospasme peut être observé (Shusterman, Matovinovic et Salmon, 2006). Chez l'animal, l'irritation sensorielle peut être quantifiée par la diminution de la fréquence respiratoire, les augmentations de la fréquence de clignements oculaires et du larmoiement suite à l'inhalation de différentes concentrations d'un irritant. Au regard des relations doses-effets chez l'humain et chez les animaux, l'irritation sensorielle apparaît à de plus faibles concentrations que les dommages cellulaires et tissulaires.

L'irritation sensorielle doit donc être considérée comme un mécanisme réversible d'alerte et de protection lors d'exposition aiguë. Dans le cas d'une exposition répétée ou prolongée à des doses induisant une irritation sensorielle et lors de l'établissement du processus douloureux, cette stimulation nerveuse peut entraîner une réponse en cascade menant à des effets néfastes chroniques. En particulier, l'inflammation neurogénique semble jouer un rôle important : elle reflète le passage d'effets purement sensoriels, réversibles, à des effets plus généraux et de mécanismes de défenses inflammatoires, comme ceux observés dans l'irritation lésionnelle. Les tissus vont ainsi sécréter des médiateurs chimiques comme la substance P, qui va stimuler les cellules du système immunitaire pouvant conduire à des lésions. Dans ce sens, l'irritation sensorielle pouvant être un préalable à l'irritation lésionnelle. Brüning *et al.* (2014) suggèrent de considérer les premiers effets observés de l'irritation sensorielle comme une dose sans effet observé (NOAEC).

L'irritation sensorielle peut précéder les effets sanitaires néfastes tels que trachéite, bronchite, bronchospasme et pneumonie. L'irritation sensorielle est donc intéressante à prendre en compte. En effet, protéger de l'irritation sensorielle pourrait permettre de prévenir d'autres effets (Shusterman, Matovinovic et Salmon, 2006). Néanmoins, l'observation de lésions induites par l'exposition prolongée ou répétée à une substance irritante ne permet pas de déterminer si le mécanisme d'action de cette substance est de type irritation sensorielle ou lésionnelle.

Mécanismes d'irritation sensorielle

L'irritation sensorielle est médiée par le système nociceptif⁶. Dans ce cadre, les messages nerveux sont générés au niveau des terminaisons nerveuses libres, principalement au niveau des muqueuses de la surface oculaire et des voies respiratoires (Nielsen 1991, Nielsen, Wolkoff et Alarie, 2007). L'irritation sensorielle est véhiculée par différents nerfs : le nerf crânien V (nerf trijumeau) en cas d'irritation oculaire et nasale ; la combinaison du nerf V et du nerf IX (glossopharyngé) lors de l'irritation du pharynx. Le larynx et les voies respiratoires inférieures sont également sensibles aux irritants chimiques et sont innervés par le nerf crânien X (nerf vague) (Shusterman, Matovinovic et Salmon, 2006).

Deux types de fibres sont impliquées, les fibres A δ (myélinisées) à conduction rapide et les fibres C (non myélinisées) à conduction lente et dont les récepteurs sont polymodaux. Ces fibres sont responsables des sensations thermo-algiques. Elles contiennent les récepteurs vanilloïdes (VR1 pour *Vanilloid receptors 1* ou TRPV1 pour *Transient receptor potential vanilloid 1*) qui sont des canaux cationiques activés par la chaleur, l'acidité et par des xénobiotiques, tels que la capsaïcine (alcaloïde du piment). L'activation des nocicepteurs entraîne une dépolarisation membranaire conduisant, *in fine*, à la genèse de la sensation douloureuse. La sensibilité de ces récepteurs est

⁶ Système de la douleur, système d'alarme qui protège l'organisme en déclenchant des réponses réflexes et comportementales dont la finalité est de limiter les conséquences du stimulus extérieur

modulée par l'environnement local (ions hydrogène (H⁺), potassium (K⁺), Adénosine triphosphate (ATP), prostaglandines, leucotriènes, acétylcholinesterase (AChE), histamine).

Des aérosols d'ATP et d'adénosine agissent tous deux comme des irritants sensoriels. Le prétraitement par de fortes doses de capsaïcine (agoniste, désensibilisant des TRPV1) qui induit une dégénérescence des fibres C exprimant le récepteur TRPV1 a réduit la réponse d'irritation sensorielle provoquée par l'ATP. Ce prétraitement n'a eu aucun effet sur la réponse de l'adénosine, suggérant que l'ATP agirait sur les fibres C et que l'adénosine agirait plutôt sur les fibres A δ , *via* le récepteur A1 car son effet était diminué par un prétraitement aux antagonistes de ces récepteurs, dont la théophylline. Les réponses d'irritation sensorielle du styrène et de l'acide acétique étaient largement diminuées par la théophylline, suggérant une implication des fibres A δ (Vaughan *et al.*, 2006).

La littérature suggère que l'irritation sensorielle due aux COV serait causée par un processus médié par les récepteurs vanilloïdes. L'irritation sensorielle due à l'éthanol pourrait être causée par l'activation du récepteur VR1. Le récepteur AChE ne serait pas un médiateur de la réponse des cétones (un antagoniste des récepteurs AChE n'a eu aucun effet sur la stimulation du nerf trijumeau induite par la cyclohexanone). Les différences structurales entre les composés, même minimes, pourraient engendrer des différences importantes de puissance d'irritation sensorielle (même la stéréoisomérisation comme pour les terpènes). Le formaldéhyde et le méthanol (CHO *versus* OH, composé réactif *versus* non réactif) en sont une illustration : les concentrations induisant une diminution de 50 % de la fréquence respiratoire (RD50) sont respectivement de 3,2 et 41 500 ppm chez la souris (écart de puissance de 10 000).

3.1.2 Irritation lésionnelle (effets cytotoxiques locaux)

L'irritation lésionnelle (généralement locale) est un processus objectivé par l'induction de lésions des tissus ciblés par la molécule incluant des signes inflammatoires ou histopathologiques (atrophie ou hypertrophie cellulaire, métaplasie au niveau du système respiratoire et olfactif...).

L'irritation respiratoire est caractérisée par une rougeur, un œdème, des picotements, qui altèrent le fonctionnement du système respiratoire et s'accompagnent de symptômes tels que la toux, des douleurs, une dyspnée et une auscultation thoracique anormale (UNECE 2011). L'inflammation des voies respiratoires supérieures, appelée rhinite d'irritation se traduit par des picotements nasaux et/ou des éternuements, une rhinorrhée et/ou une obstruction nasale (Rosenberg *et al.*, 2010). L'irritation lésionnelle des voies respiratoires inférieures peut également provoquer l'apparition d'une hyperréactivité des bronches, puis d'un syndrome obstructif, se traduisant par des symptômes asthmatiformes non allergiques.

Le syndrome de dysfonction réactive des voies aériennes (RADS pour *Reactive Airways Dysfunction Syndrome* aussi appelé « Syndrome de Brooks ») peut survenir après une exposition aiguë à des agents irritants respiratoires (Brooks *et al.*, 1985). Il s'agit d'un mécanisme toxique, non immunologique comme en cas d'allergie, sans période de latence. Cet état particulier s'explique par une destruction de l'épithélium bronchique avec persistance de l'inflammation, libérant un certain nombre de médiateurs, provoquant une modification de la perméabilité microvasculaire et une hypersécrétion des muqueuses. Une fois présent, l'asthme est exacerbé, non seulement par une nouvelle exposition (plus faible) à la substance, mais par toute exposition à une substance irritante pour les voies respiratoires (fumée de cigarettes, produits d'entretien, air froid, etc.). L'évolution du RADS après cessation de l'exposition aux irritants est variable : lente amélioration, stabilité ou aggravation progressive.

Une hyperactivité bronchique et un asthme peuvent également résulter d'une exposition répétée à des concentrations plus faibles d'irritants (Tarlo et Broder, 1989 ; Chan-Yeung *et al.*, 1994 ; Kipen *et al.*, 1994) ce qui indique que l'hyperréactivité bronchique non spécifique acquise après l'exposition à des irritants respiratoires ne dépend pas que de la concentration. De très nombreuses substances ont été rapportées dans la survenue de cet asthme induit par les irritants (Rosenberg, 2000 ; Tarlo *et al.*, 2008). La plupart des agents irritants pour les voies respiratoires ont également un effet

délétère pour le parenchyme pulmonaire quand ils sont inhalés à fortes doses. En effet, l'inflammation aiguë du parenchyme pulmonaire, qui se manifeste notamment dans le cas de la pneumopathie chimique ou de l'œdème pulmonaire, est considérée comme plus dangereuse que l'irritation respiratoire car elle est susceptible d'entraîner le décès. En cas d'exposition répétée des voies respiratoires, des lésions alvéolaires résultant de l'agression directe des pneumocytes et/ou de la réduction du calibre des bronchioles, à l'origine d'une distension alvéolaire, peuvent entraîner un emphysème et/ou une fibrose pulmonaire.

Mécanismes physiopathologiques de l'irritation du système respiratoire (Anses 2013b)

Les mécanismes les plus courants des lésions pulmonaires induites par l'inhalation de substances irritantes sont indiqués dans le Tableau 2. Une fois inhalées, ces substances peuvent agir individuellement ou se transformer en composés qui exercent une action oxydante. Les agents oxydants lèsent les cellules en induisant essentiellement une peroxydation des lipides, mais d'autres mécanismes peuvent être impliqués, tels que la cilio-génèse ou la ciliophagie (raccourcissement ou destruction des cils des cellules épithéliales ciliées induisant une altération de la clairance mucociliaire). Dans l'arbre respiratoire, on observe d'abord une disparition assez spécifique des cellules ciliées des épithéliums bronchique, nasal et trachéal ainsi que des pneumocytes de l'épithélium alvéolaire. La rupture ultérieure des jonctions intercellulaires des cellules épithéliales (Man et Hulbert, 1988; Gordon *et al.*, 1986; Stephens *et al.*, 1974) conduit à l'augmentation de la perméabilité alvéolaire. Il en résulte des lésions sous-épithéliales et sous-muqueuses, accompagnées d'une stimulation des fibres musculaires lisses ainsi que des terminaisons nerveuses sensibles afférentes parasympathiques. L'ensemble provoque une bronchoconstriction (Holgate *et al.*, 1987 ; Boucher 1981) accompagnée d'une réponse inflammatoire (Hogg 1981) et d'une libération, par les polynucléaires neutrophiles et éosinophiles, de médiateurs conduisant à d'autres dommages oxydants (Castleman *et al.*, 1980). Les pneumocytes de type II et les cellules cuboïdes servent de cellules-souches pour la réparation des alvéoles (Keenan *et al.*, 1982 ; Keenan *et al.*, 1983). D'autres mécanismes de formation de lésions pulmonaires peuvent également intervenir, surtout suite à une lésion affectant la couche épithéliale protectrice des muqueuses qui provoque une réponse inflammatoire.

Tableau 2 : Mécanismes des lésions pulmonaires provoquées par des substances irritantes inhalées (D'après Ryon et Rom, 2012)

Mécanisme lésionnel	Exemples de substances	Lésions
Oxydation	Ozone, dioxyde d'azote, dioxyde de soufre, chlore, oxydes	Lésions dispersées des voies aériennes
Formation d'acides	Dioxyde de soufre, chlore, halogénures	Le gaz se dissout dans l'eau pour former un acide qui altère les cellules épithéliales principalement en coagulant les protéines. Les lésions produites sont plus superficielles et de constitution plus rapide que celles induites par les bases. Cette action prédomine au niveau des voies aériennes supérieures.
Formation de bases	Ammoniac, oxyde de calcium, hydroxydes (NaOH, KOH)	Le gaz se dissout dans l'eau en formant une solution alcaline. Celle-ci entraîne une nécrose de liquéfaction avec saponification des lipides tissulaires et thrombose des vaisseaux sous-séreux déterminant des lésions plus profondes, d'apparition plus tardive que celles dues aux acides. Ces lésions prédominent au niveau des voies aériennes supérieures; atteinte des voies aériennes inférieures en cas d'exposition massive.

3.1.4 Evaluation de l'irritation

3.1.4.1 Evaluation clinique et/ou expérimentale

De nombreux paramètres peuvent servir à identifier et quantifier les effets irritants dans un contexte clinique et/ou expérimental, mais ils n'ont pas tous la même signification.

L'irritation sensorielle est caractérisée par l'apparition d'effets indésirables réversibles au niveau des yeux, du nez et de la gorge. Chez l'humain, elle se traduit cliniquement par une gêne, une sensation désagréable perçue par l'individu, des sensations de démangeaisons, de brûlures ou de picotements au niveau oculaire et/ou respiratoire. Elle peut également induire des larmoiements, des clignements oculaires, une toux et/ou des étternuements réflexes, un écoulement et/ou une congestion nasale. Dans les études expérimentales, l'irritation sensorielle oculaire peut être évaluée par la mesure d'une augmentation de la fréquence des clignements oculaires (Kiesswetter *et al.* 2005 ; Kleinbeck *et al.* 2017). Ce test permet de comparer les mesures objectives (mesure des fréquences de clignement des yeux) aux évaluations subjectives (déclaration de symptômes) de l'irritation des yeux (Kleinbeck *et al.*, 2020). Chez l'animal, l'irritation sensorielle respiratoire peut être évaluée par la mesure d'une diminution de la fréquence respiratoire (test d'Alarie mesurant la RD50, voir détails §3.3.1.1).

L'irritation lésionnelle est caractérisée par l'observation de dommages membranaires, cellulaires et tissulaires au niveau des parties de l'organisme exposées aux contaminants (épithéliums notamment). Elle inclut des signes inflammatoires ou histopathologiques (atrophie ou hypertrophie cellulaire, métaplasie au niveau du système respiratoire et olfactif ...). Au niveau clinique, elle peut se traduire par une rougeur ou un œdème qui altèrent le fonctionnement du système respiratoire et s'accompagnent de symptômes tels que la toux, des douleurs, une dyspnée et des anomalies de l'auscultation thoracique et/ou des examens endoscopiques. L'irritation des voies respiratoires inférieures peut également provoquer l'apparition de symptômes asthmatiformes non allergiques, notamment une hyperréactivité prolongée des bronches. Des tests respiratoires peuvent mettre en évidence une augmentation des résistances nasales ou bronchiques ou une diminution des débits respiratoires.

3.1.4.2 Evaluation réglementaire

Au niveau réglementaire, les lignes directrices (LD) de l'OCDE (Organisation de coopération et de développement économiques) pour les essais de produits chimiques constituent un outil essentiel pour l'évaluation des effets potentiels des produits chimiques sur la santé humaine et sur l'environnement. Il n'existe actuellement aucune ligne directrice de l'OCDE spécifique pour évaluer l'irritation aiguë des voies respiratoires par inhalation. Les méthodes d'essais disponibles pour l'évaluation de l'irritation concernent exclusivement la tolérance par contact direct oculaire et cutané (cf. Annexe 6).

Un document guide de l'OCDE (2018) concernant l'étude des effets irritants/corrosifs par inhalation mentionne l'existence chez les rongeurs de 2 réflexes respiratoires spécifiques qui leur permettent de réduire leur exposition aux irritants inhalés. Ces réflexes sont considérés comme résultant de l'irritation sensorielle. Le premier réflexe respiratoire, la bradypnée, est lié à la stimulation nociceptive du nerf trijumeau dans la muqueuse des voies respiratoires supérieures (VRS) et des yeux. Il est déclenché par les irritants sensoriels hydrosolubles tels que les aldéhydes, l'ammoniac, les isocyanates et les pyréthrinoides. Le second réflexe, réflexe de Paintal, fait intervenir la stimulation nociceptive des fibres C du nerf vagal dans les voies respiratoires inférieures (VRI). Les irritants sensoriels peu hydrosolubles, tels que l'ozone et le phosgène, peuvent le déclencher. Ces 2 réflexes se manifestent de manière similaire (hypothermie, diminution de la fréquence respiratoire, du débit ventilatoire, du rythme cardiaque, de la pression sanguine et du niveau d'activité) mais le réflexe de Paintal se distingue par des pauses apnéiques entre les cycles respiratoires, qui sont ensuite suivies d'une respiration rapide et peu profonde. Etant donné que ces réflexes n'existent pas chez l'humain, les lignes directrices générales pour l'évaluation de la toxicité pour une exposition par inhalation (LD 403, LD 412 et LD 413) exigent désormais, lorsqu'un produit chimique testé par inhalation est un irritant sensoriel connu ou susceptible de l'être, que des mesures périodiques de la fonction

pulmonaire et de la température corporelle soient effectuées afin d'identifier et de quantifier l'impact des réflexes des voies respiratoires supérieures et / ou inférieures (OCDE 2018).

Les réflexes respiratoires peuvent être facilement évalués et quantifiés en étudiant périodiquement la fonction pulmonaire. Les explorations fonctionnelles respiratoires peuvent notamment révéler quand, et dans quelle mesure, les rongeurs déclenchent un réflexe respiratoire lorsqu'ils sont exposés à un irritant sensoriel. Lors de l'évaluation des réflexes respiratoires, les mesures doivent inclure la fréquence respiratoire (respirations/minute), le débit d'air, le volume courant et le volume minute. Ces paramètres peuvent être utilisés pour identifier si un réflexe s'est produit dans les voies respiratoires supérieures (bradypnée réflexe) ou inférieures (réflexe de Paintal), et pour montrer l'étendue de la réduction de l'exposition des rongeurs à un irritant. Dans ce cas, l'OCDE indique que la mesure de la RD50 *via* le test d'Alarie (voir détails §3.3.1.1) est notamment utile pour identifier les substances chimiques qui sont des irritants sensoriels des VRS.

3.2 Effets irritants des substances du mélange

Afin d'orienter la sélection d'un modèle de construction de VGAI, les données quantitatives sur les effets irritants (oculaires, respiratoires et éventuellement cutanés, selon la disponibilité des données) pour une exposition *via* l'air des 15 substances constituant le mélange ont été recensées. L'objet de cette partie est de présenter la méthode mise en œuvre ainsi qu'une synthèse des données analysées.

3.2.1 Méthode de recherche et sélection des données

Dans un premier temps, un recueil des valeurs de référence disponibles pour les effets irritants aigus ou chroniques des substances du mélange a été réalisé. La liste des valeurs identifiées est disponible en Annexe 7. Le recensement de ces valeurs avait pour objectif d'identifier des données quantitatives (NOAEL, LOAEL, autres) sur les effets irritants (sensoriels et lésionnels) des substances du mélange, *via* la consultation des études sources sur lesquelles est fondée leur construction.

Deux groupes de substances ont pu être identifiés à l'issue de cette analyse :

- Les substances disposant de plusieurs valeurs de référence pour des effets d'irritation, pour des expositions aiguës et/ou chroniques : acroléine, formaldéhyde, acétaldéhyde, propionaldéhyde, 2-butoxyéthanol, styrène, 1,2,4-triméthylbenzène, phénol et NO₂ ;
- Les substances ne disposant pas ou disposant d'une seule valeur de référence pour des effets irritants : crotonaldéhyde, butyraldéhyde, hexaldéhyde, benzène, glyoxal et limonène.

Puis la recherche de données quantitatives a été différenciée en fonction de l'appartenance à l'un de ces 2 groupes. Pour les substances du mélange bénéficiant de plusieurs valeurs sanitaires pour des effets irritants, l'analyse des études sources a permis d'extraire des données quantitatives. Lorsque les valeurs sanitaires identifiées ont été publiées avant l'année 2018, ces données ont été complétées *via* la réalisation de recherches bibliographiques complémentaires afin de couvrir les périodes de temps non prises en compte par la valeur sanitaire la plus récente pour une substance donnée. Le GT a choisi de mener ces recherches complémentaires en utilisant comme point de départ de la période de recherche, la date de publication de la valeur moins 3 ans. Pour les substances pour lesquelles peu ou pas de données ont pu être extraites du recensement des valeurs sanitaires, des recherches exhaustives de données sur les effets irritants ont été réalisées. Les profils toxicologiques institutionnels de ces substances ont été consultés et des recherches bibliographiques sans limite temporelle ont été réalisées afin d'identifier des données sur leurs effets irritants.

Pour l'ensemble des recherches bibliographiques menées, les bases de données Pubmed et Scopus ont été consultées. Un schéma général du principe de cette méthode de recherche de

données et des précisions sur les équations de recherches bibliographiques utilisées sont disponibles en Annexe 8. Les résultats de ces recherches ont fait l'objet d'un tri sur titre et résumé afin de sélectionner les études décrivant des données quantitatives sur les effets irritants des substances du mélange.

3.2.2 Synthèse des données quantitatives disponibles pour les substances individuelles

L'ensemble des études décrivant des données quantitatives concernant les effets irritants des substances du mélange initial sont présentées dans les tableaux 24 à 27, disponibles en Annexe 9. Les données quantitatives identifiées proviennent principalement d'études expérimentales conduites chez l'humain ou chez l'animal. Quelques données sont issues d'études épidémiologiques ou de rapports de cas.

De manière globale, les études animales sont plus nombreuses que les données humaines et ont été conduites chez des rongeurs, principalement des souris et des rats. Outre les paramètres quantitatifs classiques « NOAEL » et « LOAEL », un paramètre utilisé pour l'évaluation des effets irritants aigus, et plus spécifiquement l'irritation sensorielle respiratoire, a été identifié. Il s'agit de la RD50. Mesurée chez l'animal, cette valeur correspond à la concentration d'exposition responsable d'une diminution de 50% de la fréquence respiratoire (voir § 3.3.1.1 pour de plus amples détails).

Les figures 4 et 5 représentent la répartition de l'ensemble des données quantitatives (LOAEL/NOAEL/RD50) disponibles pour des expositions aiguës et chroniques. Pour les LOAEL et les NOAEL sont mentionnées les valeurs décrites dans les études. Pour les RD50, lorsque plusieurs valeurs étaient disponibles, pour une même substance, sont présentés sur le graphique une moyenne de ces valeurs ainsi que l'intervalle dans lequel elles s'inscrivent.

Expositions aiguës et subaiguës (Figure 4)

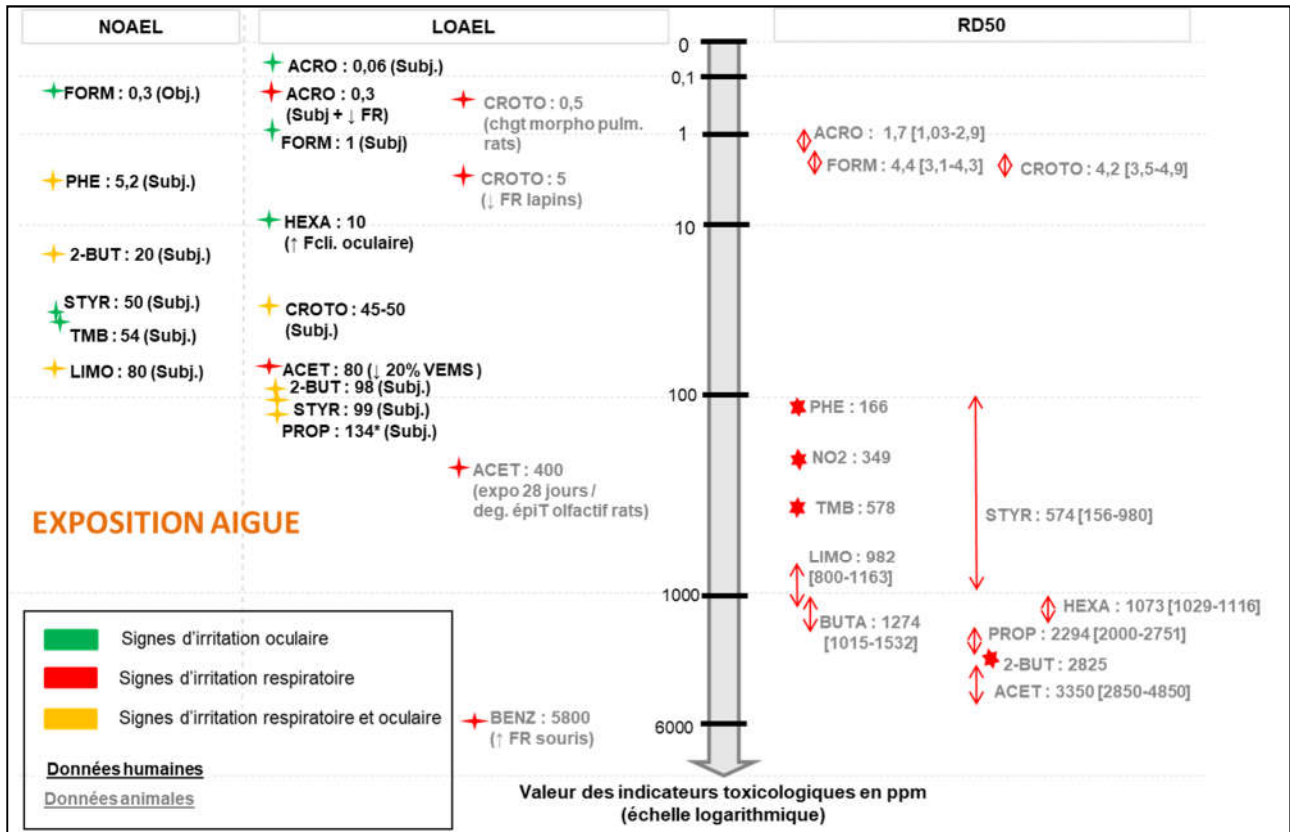
Pour les expositions aiguës, les données sont nombreuses et disponibles pour toutes les substances du mélange hormis le glyoxal.

Les valeurs d'effets irritants (LOAEL) chez l'humain vont de 0,06 ppm (acroléine) à 134 ppm (propionaldéhyde). Dans la plupart des données recensées chez l'humain, les effets irritants aigus ont été caractérisés de manière subjective, c'est-à-dire sur la base de la déclaration de symptômes d'irritation des yeux et/ou des voies respiratoires par les sujets inclus dans l'expérimentation. Deux études ont évalué l'irritation sensorielle oculaire de manière objective d'après la mesure de la fréquence de clignement oculaire des sujets volontaires pour l'hexaldéhyde et le formaldéhyde. Concernant l'irritation respiratoire, quelques études ont évalué cet effet de manière objective via des mesures des atteintes de la fonction respiratoire (la résistance et le flux nasal pour le formaldéhyde, une diminution de la FR pour l'acroléine et le formaldéhyde et une diminution du VEMS pour l'acétaldéhyde).

Concernant les indicateurs d'effets irritants mesurés chez l'animal, les LOAEL sont peu nombreuses et vont de 0,5 ppm pour le crotonaldéhyde à 5800 ppm pour le benzène.

Les études ayant mesuré des RD50 sont nombreuses et les valeurs vont de 0,03 ppm (acroléine) à 4850 ppm (acétaldéhyde).

Le formaldéhyde, l'acroléine et le crotonaldéhyde apparaissent comme les substances ayant le potentiel irritant aigu le plus élevé du mélange. A l'inverse, les données disponibles concernant le benzène indiquent plutôt un faible pouvoir irritant pour des expositions aiguës.



ACET : Acétaldéhyde / ACRO : Acroléine / BENZ : Benzène / BUTA : Butyraldéhyde / 2-BUT : 2-Butoxyéthanol / CROTO : Crotonaldéhyde / FORM : Formaldéhyde / HEXA : Hexaldéhyde / LIMO : Limonène / NO2 : Dioxyde d'azote / PHE : Phénol / PROP : Propionaldéhyde / STYR : Styrène / TMB : 1,2,4-Triméthylbenzène

Subj. : méthode subjective de caractérisation de l'irritation / Obj. : méthode objective de caractérisation de l'irritation
FR : Fréquence respiratoire / Fcli. Oculaire : fréquence de clignements oculaires / chgt morpho pulm. : changements de la morphologie pulmonaire / deg. épiT olfactif : dégénérescence de l'épithélium olfactif

Figure 4 : Disponibilité et répartition des données quantitatives associées aux effets irritants des substances du mélange pour des expositions aiguës et subaiguës

Expositions subchroniques et chroniques (Figure 5)

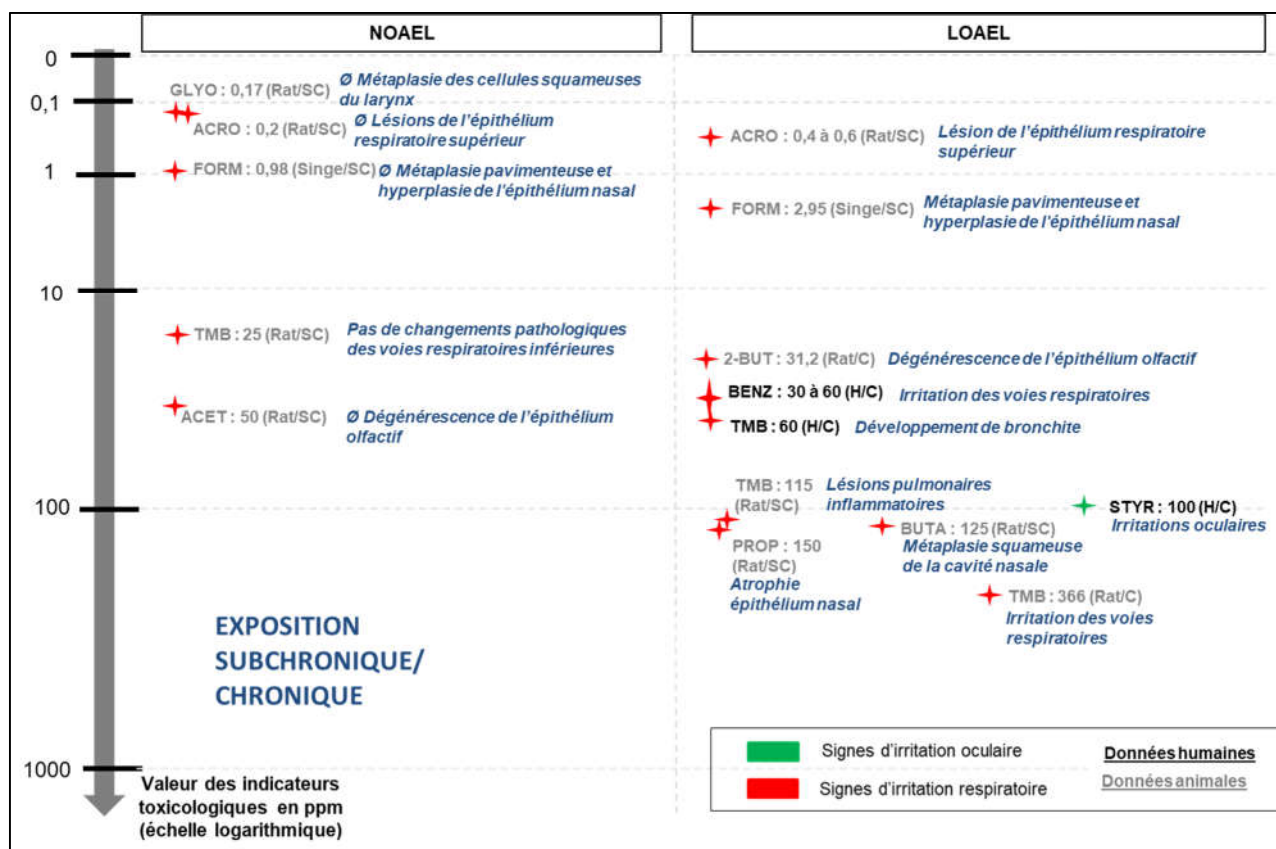
Les données sont moins nombreuses pour les expositions chroniques que pour les expositions aiguës, et concernent principalement l'animal.

Aucune donnée quantitative concernant des effets irritants chroniques liés au crotonaldéhyde, à l'hexaldéhyde, au limonène, au dioxyde d'azote ainsi qu'au phénol n'a été identifiée.

Les LOAEL recensées vont de 0,4 ppm pour l'acroléine à 366 ppm pour le 1,2,4-triméthylbenzène.

Contrairement aux effets irritants aigus, les effets irritants observés pour des expositions chroniques sont très hétérogènes (métaplasie des cellules squameuses du larynx, métaplasie et hyperplasie de l'épithélium nasal, lésions pulmonaires inflammatoires, développement de bronchite...).

L'acroléine et le formaldéhyde ressortent une nouvelle fois comme ayant le potentiel irritant le plus élevé.



ACET : Acétaldéhyde / ACRO : Acroléine / BENZ : Benzène / BUTA : Butyraldéhyde / 2-BUT : 2-Butoxyéthanol / CROTO : Crotonaldéhyde / FORM : Formaldéhyde / GLYO : Glyoxal / HEXA : Hexaldéhyde / LIMO : Limonène / NO2 : Dioxyde d'azote / PHE : Phénol / PROP : Propionaldéhyde / STYR : Styrene / TMB : 1,2,4-Triméthylbenzène
Pour chaque valeur sont précisées entre parenthèses : (1) la population étudiée : H (humains), R (rats), S (souris), L (lapins), Si (singes) et (2) la durée d'exposition de l'étude est subchronique (SC) ou chronique (C)

Figure 5 : Disponibilité et répartition des données quantitatives associées aux effets irritants des substances du mélange pour des expositions subchroniques et chroniques.

3.2.3 Bilan de l'étude des interactions des substances en mélange

Parmi les publications identifiées, certaines concernaient spécifiquement l'irritation sensorielle ou lésionnelle liée aux interactions entre les substances du mélange d'intérêt, notamment plusieurs aldéhydes (formaldéhyde, acétaldéhyde et acroléine) et d'autres se sont intéressées aux interactions avec des substances hors mélange mais qui peuvent apporter des éléments de réflexion sur les mécanismes possibles. Des informations complémentaires sur ces études sont disponibles en Annexe 10.

Dans les études expérimentales ayant investigué les mélanges d'irritants :

- L'irritation sensorielle causée par des mélanges d'aldéhydes suivrait un modèle d'agonisme compétitif ;
- Il existe une tolérance croisée entre substances irritantes, mais cette observation n'est pas généralisable à toutes les substances (par exemple observée avec formaldéhyde, l'acroléine et l'acétaldéhyde) ;
- La désensibilisation observée lors d'exposition à des irritants seuls peut disparaître lors de l'exposition aux mélanges ;
- Des synergies sont observées dans certaines études dans lesquelles les niveaux d'exposition sont élevés par rapport aux niveaux environnementaux.

Finalement, peu d'études ont investigué les synergies ou les antagonismes liés aux mélanges d'irritants et il est difficile au vu de ces observations de tirer des conclusions généralisables pour l'ensemble des substances du mélange retenu. L'hypothèse d'additivité simple pourrait surestimer le risque si on s'intéresse aux trois aldéhydes (formaldéhyde, acétaldéhyde et acroléine) pour lesquels la tolérance croisée a été observée (mise en jeu des phénomènes de saturation des récepteurs). Pour autant il n'est pas possible d'exclure des synergies entre d'autres substances du mélange retenu, conduisant à une sous-estimation du risque pour certains autres polluants. Les potentiels effets synergiques n'ont cependant pas concerné l'irritation sensorielle.

L'hypothèse d'additivité des doses reste donc raisonnable et prudente en l'état actuel des connaissances.

Bilan du 3.2

Il ressort de cette analyse que la RD50 est un indicateur quantitatif disponible pour 13 des 15 substances du mélange. Cet indicateur permet d'estimer la concentration d'une substance induisant une irritation sensorielle respiratoire et a été initialement développé pour comparer les pouvoirs irritants de substances entre elles. La RD50 semble être un paramètre d'intérêt pour la construction de VGAI pour les effets irritants sensoriels d'un mélange, notamment dans la perspective de l'utilisation de l'hypothèse d'additivité et de la mise en œuvre d'une approche mélange par facteur d'équivalence toxique. Les données recensées concernant les interactions entre les substances du mélange sont parcellaires et ne remettent pas en cause l'applicabilité de l'hypothèse d'additivité.

Le chapitre suivant présente les résultats de l'étude approfondie de la RD50 dans l'objectif d'évaluer la pertinence et les modalités de son utilisation pour la construction de valeurs sanitaires.

3.3 Etude approfondie de l'indicateur de toxicité « RD50 »

3.3.1 Définition et modes de détermination de la RD50

3.3.1.1 Méthodes expérimentales (Test d'Alarie)

La RD50 correspond à la concentration d'un irritant chimique sensoriel qui provoque une diminution de 50 % de la fréquence respiratoire chez l'animal. Dans les années 1960, Yves Alarie a mis au point un test permettant d'évaluer l'irritation sensorielle *via* la mesure de la fréquence respiratoire. Il a développé cette approche chez le rongeur dont la fréquence respiratoire est mesurée avant, pendant et après l'exposition. La diminution de la fréquence respiratoire (RD pour *respiratory rate decrease*) est quantifiée et la RD50 peut être déterminée. Le principe de ce test est d'utiliser la concentration responsable d'une diminution de 50 % de la fréquence respiratoire comme point de départ pour prédire l'irritation sensorielle chez l'humain. Chez la souris, les irritants sensoriels provoquent une diminution de la fréquence respiratoire proportionnelle à l'augmentation des concentrations d'exposition. La souris est utilisée comme modèle de référence car elle semble plus sensible que le rat dans le test d'Alarie (Nielsen, Larsen et Wolkoff, 2017).

La valeur de RD50 est obtenue à partir de plusieurs concentrations d'exposition, chaque niveau de concentration est testé sur un groupe d'au moins 4 souris. Les durées d'exposition peuvent aller de 10 minutes à plusieurs heures, mais elles sont généralement de 30 à 60 minutes. La souche de souris privilégiée est la Swiss-Webster (ASTM, 2004), mais selon les auteurs plusieurs autres souches ont une sensibilité similaire (Schaper, 1993 ; Nielsen, Wolkoff et Alarie, 2007). Pour chaque concentration, la diminution maximale pendant une période d'une minute est utilisée afin de construire la relation dose-réponse. La valeur de RD50 et son intervalle de confiance à 95 % sont estimés par une analyse de régression linéaire.

En conclusion, le test d'Alarie est utile pour 1) identifier les substances chimiques causant des irritations sensorielles des voies respiratoires supérieures, 2) quantifier les concentrations irritantes, et 3) classer les substances chimiques en fonction de leur potentiel d'irritation sensorielle.

3.3.1.2 Approches *in silico* (régression linéaire simple, QSAR, PBPK)

Trois méthodologies d'approche *in silico* visant à déterminer des RD50 ont été identifiées : (i) une approche de régression linéaire simple visant à prédire la valeur de la RD50 à partir d'un ou plusieurs descripteurs physicochimiques ; (ii) une approche QSAR (*quantitative structure activity relationship* ou relation quantitative structure-activité) cherchant à prédire la RD50 selon le positionnement des groupements sur une molécule ; (iii) une approche PBPK (*Physiologically based pharmacokinetics* ou pharmacocinétique à base physiologique) reliant l'exposition et l'effet dans un continuum de plausibilité biologique.

En l'état actuel des connaissances, seule l'approche QSAR semble partiellement applicable pour la détermination des RD50, selon les substances considérées. Des éléments plus détaillés sur ces 3 approches sont disponibles en Annexe 11.

3.3.2 Utilisation de la RD50 pour construire des valeurs sanitaires de référence chez l'humain

Ce chapitre propose une synthèse des différents axes documentés dans l'objectif de déterminer si la RD50 est un paramètre pertinent pour l'élaboration d'une VGAI mélange pour des effets d'irritation sensorielle. Des éléments plus détaillés sur ces investigations sont disponibles en Annexe 12.

3.3.2.1 Corrélations entre la RD50 et des valeurs de référence ou des indicateurs toxicologiques

En milieu professionnel, l'irritation sensorielle oculaire et des voies aériennes supérieures est l'effet le plus fréquemment utilisé pour construire des valeurs limites d'exposition professionnelle (VLEP)

(~40%) (Nielsen et Wolkoff, 2017). Les RD50 sont à la base de beaucoup de VLEP proposées par l'ACGIH. Kane, Barrow et Alarie (1979) et de Ceaurriz *et al.*, (1981) concluaient qu'une exposition équivalente à un centième de la RD50 n'entraînait pas (ou peu) d'irritation sensorielle chez l'humain pour la plupart des molécules testées. Dans ces études, le dixième de la RD50 était considérée comme la concentration la plus élevée qui pouvait être tolérée (irritation inconfortable mais tolérable) chez l'humain.

Plusieurs études parues postérieurement supportent une corrélation forte ($r^2=0,89$) entre les VLEP et $0,03 \times RD50$ en comparant les données pour 26 substances chimiques (Alarie, 1981a) puis 41 (Alarie, 2000). L'analyse de données plus complètes par Schaper en 1993 a notamment confirmé cette corrélation ($r^2=0,78$) (Schaper, 1993) et l'utilité du test d'Alarie pour proposer des valeurs limites pour les irritants sensoriels. Des résultats similaires ont, par la suite, été observés à partir d'une étude polonaise sur 17 irritants (coefficient de corrélation moyen = 0,03, allant de 0,01 à 0,09) (Kupczewska-Dobecka *et al.*, 2006).

A partir de ces éléments, Nielsen a également établi des relations entre les RD50, les RD0 et les VLEP de la manière suivante : $RD0 \sim 0,15 \times RD50$ (soit un facteur d'extrapolation de 6,7) et $VLEP \sim RD0 / 5$ (soit 3 % de RD50), où RD0 est le niveau sans effet observé (où NOEL) extrapolé de la relation logarithmique concentration-réponse et 5 correspond au facteur d'incertitude UF_A utilisé dans ces conditions (Nielsen et Wolkoff, 2017).

Ces éléments ont permis d'appliquer la relation quantitative pour la proposition de valeurs limites dans différents contextes : Salonen *et al.* (2009) ont dérivé des valeurs de référence pour la qualité de l'air intérieur de bureaux en utilisant la relation $VLEP = 0,03 \times RD50$ (Salonen *et al.*, 2009), le SCOEL a récemment utilisé la relation pour supporter la VLEP proposée pour la triéthylamine (SCOEL, 2017) et pour construire des VLEP court-terme pour les acétates de butyle (SCOEL, 2016) (dans Nielsen et Wolkoff, 2017).

La RD50 est le test de référence pour la mesure de l'irritation sensorielle respiratoire. Concernant l'irritation sensorielle oculaire, en dépit de l'existence de tests permettant de la mesurer, les données actuellement disponibles ne concernent qu'un nombre restreint de substances. Toutefois, pour les substances disposant de données quantifiées permettant d'évaluer les pouvoirs irritants sensoriels oculaire et respiratoire, les concentrations irritantes pour les yeux sont les mêmes que celles qui sont irritantes pour les voies aériennes, ce qui justifie d'utiliser la RD50 pour comparer le pouvoir irritant sensoriel respiratoire et oculaire des gaz et des vapeurs (Wolkoff, 2013).

3.3.2.2 Transposition inter-espèces

Chez les rongeurs, comme chez l'humain, les irritants sensoriels activent des nocicepteurs (terminaisons libres des fibres afférentes des nerfs crâniens), à l'origine des réponses nociceptives. Seules les réponses physiologiques suivant l'irritation sensorielle diffèrent entre ces deux espèces. En effet, chez le rongeur, l'activation des nocicepteurs induit une diminution de la fréquence respiratoire, du débit respiratoire, de la production de CO_2 , du métabolisme et de la température corporelle. Chez l'humain, les effets irritants sensoriels respiratoires induisent une gêne, une sensation désagréable perçue par l'individu, des sensations de démangeaisons ou de brûlures, de piquûres, des étouffements, une congestion nasale, une rhinorrhée, un dysfonctionnement des sinus et de l'oreille moyenne, une toux ; un laryngospasme n'est observable qu'en cas d'exposition massive (Shusterman, Matovinovic et Salmon, 2006). La diminution de fréquence respiratoire n'est pas initiée par l'activation des nocicepteurs chez l'humain. Cependant, une diminution de la fréquence respiratoire observée chez la souris, caractérisable par un test et un indicateur (RD50) reproductibles, pourrait être un marqueur de la réponse à l'irritation sensorielle qui est également observable chez l'humain, même si ses manifestations sont différentes de celles observées chez la souris.

Néanmoins, l'utilisation d'une réponse efférente d'un essai chez l'animal pour prédire la réponse nociceptive humaine nécessite que le test toxicologique soit validé et calibré. Nielsen et Wolkoff (2017) proposent donc d'apporter une évaluation de la qualité des données d'entrée pour l'estimation de la RD50 dans le test utilisé, à partir d'une grille de lecture considérant l'espèce à privilégier (souris Swiss-Webster ou autre souris de sensibilité similaire), le système d'exposition et

de mesure (description et fiabilité), le nombre d'animaux ($n \geq 4$) et de groupes de doses ($n \geq 4$ et relation concentration-réponse) et le temps d'exposition.

3.3.2.3 Transposition temporelle

Lors de leurs analyses, Kuwabara *et al.* (2007) ont testé les corrélations entre la RD50 et les effets chez l'humain en intégrant les durées d'exposition, qui variaient dans les études de 1 à 480 minutes et cela n'a pas modifié les corrélations obtenues. Ils en ont déduit qu'une extrapolation concentration – temps (de type loi de Haber) n'était pas pertinente.

Ces éléments sont en accord avec les données de Shusterman, Matovinovic et Salmon (2006) qui indiquent qu'à faible dose, la réponse aux irritants sensoriels chez l'humain atteint rapidement un plateau et qu'elle est plus influencée par la concentration que le temps d'exposition expérimental (animal et humain) et sur les périodes concernées par les VLEP (15 min à 8h) et les VTR aiguës (1h). Ainsi, Shusterman, Matovinovic et Salmon (2006) suggèrent que pour certaines substances chimiques tels que le chlore, l'ammoniac, le formaldéhyde et le 1-octène, l'extrapolation des effets avec la loi de Haber surestimerait le risque d'irritation sensorielle, par l'extrapolation de courtes durées à de longues durées.

La RD50 pourrait donc être raisonnablement utilisée comme indicateur du pouvoir irritant sensoriel dans le cadre de l'évaluation et la comparaison des données d'une substance à l'autre. Elle ne rend pas compte du pouvoir irritant lésionnel. Pour des expositions aiguës, les données expérimentales indiquent qu'en l'absence de signes d'irritation sensorielle, il n'est pas attendu de lésions respiratoires. En revanche, en cas d'exposition prolongée ou répétée pour certaines molécules, les VTR dérivées d'effets irritants sensoriels pourraient ne pas être suffisamment protectrices pour prévenir complètement la survenue d'effets irritants lésionnels. En outre, le décalage entre effets irritants sensoriels et risque de lésions des voies aériennes est, en cas d'exposition répétée ou prolongée, variable d'un agent à l'autre, tant quantitativement que qualitativement (types et localisation des lésions produites) (Bos, Busschers et Arts, 2002).

3.3.3 Données quantitatives des RD50 disponibles dans la littérature

3.3.3.1 Substances du mélange

Un recensement exhaustif des études qui ont évalué la RD50 pour les substances du mélange a été réalisé (le principe de détermination des RD50 est présenté au § 3.3.1). La qualité des études identifiées a également été évaluée et les valeurs de RD50 issues des études jugées de bonne qualité⁷ sont recensées dans le Tableau 3 ci-après.

Tableau 3 : RD50 chez la souris identifiées pour les substances du mélange

NOM de la substance	Espèce étudiée	Durée d'exposition	RD50 ppm	Référence(s) étude(s) source(s)
Acroléine	Souris SW	15 min	1,03	Steinhagen et Barrow, 1984
	Souris B6C3F1	15 min	1,41	Steinhagen et Barrow, 1984
	Souris balb/C	10 min	1,66	Muller et Greff, 1984
	Souris SW (mâle)	1 min	1,7	Kane et Alarie, 1977
	Souris CF1	30 min	2,9	Nielsen, Bakbo et Holst, 1984

⁷ Principaux critères considérés pour évaluer la qualité des études : mention de l'espèce étudiée (souris de préférence), système d'exposition et de mesure de la fréquence respiratoire bien décrit et fiable, nombre d'animaux et de groupes de doses suffisants ($n \geq 4$), méthode de calcul de la relation concentration-réponse explicitée.

Crotonaldéhyde	Souris SW	10 min	3,53	Steinhagen et Barrow, 1984
	Souris B6C3F1	11 min	4,88	Steinhagen et Barrow, 1984
Formaldéhyde	Souris SW (mâles)	10 min	3,1	Kane et Alarie, 1977
	Souris balb/C (mâles)	10 min	4	Nielsen <i>et al.</i> , 1999
	Souris B6C3F1 (4/groupe)	10 min	4,9	Chang, Steinhagen et Barrow, 1981
	Souris OF1 (mâle)	5 min	5,3	de Ceaurriz <i>et al.</i> , 1981
Butyraldéhyde	Souris SW	13 min	1015	Steinhagen et Barrow, 1984
	Souris B6C3F1	14 min	1532	Steinhagen et Barrow, 1984
Hexaldehyde	Souris SW	10 min	1029	Steinhagen et Barrow, 1984
	Souris B6C3F1	10 min	1116	Steinhagen et Barrow, 1984
Propionaldéhyde	Souris SW	10 min	2052	Steinhagen et Barrow, 1984
	Souris B6C3F1	10 min	2078	Steinhagen et Barrow, 1984
	Souris SW		2751	Alarie, 1981b
Acétaldéhyde	Souris SW	11 min	2845	Steinhagen et Barrow, 1984
	Souris B6C3F1	12 min	2932	Steinhagen et Barrow, 1984
	Souris SW (mâle)	10 min	4946	Kane, Dombroske et Alarie, 1980
Phénol	Souris OF1 (mâle)	5 min	166	de Ceaurriz <i>et al.</i> 1981
1,2,4-triméthylbenzène	Souris balb/C (mâle)	6 min	578	Korsak, Swiercz et Rydzynski, 1995
Styrène	Souris SW	3 min	156,3	Alarie, 1973b
	Souris OF1 (mâle)	5 min	586	de Ceaurriz <i>et al.</i> , 1981
	Souris SW	10 min	980	Alarie, 1979 (<i>Unpublished data</i>)
2-Butoxyéthanol	Souris SW (mâle)	10 min	2825	Kane, Dombroske et Alarie, 1980
R-(+)-limonène	Souris balb/C (mâle)	10 min	1076	Larsen <i>et al.</i> , 2000
	Souris balb/C (mâle)	30 min	1163	Larsen <i>et al.</i> , 2000
S-(-)-limonène	Souris balb/C (mâle)	10 min	1467	Larsen <i>et al.</i> , 2000
	Souris balb/C (mâle)	30 min	1715	Larsen <i>et al.</i> , 2000
NO₂	Souris SW	10 min	349	Alarie, 1981c

La quasi-totalité des substances du mélange initial dispose d'une ou plusieurs valeurs de RD50. Seuls le benzène et le glyoxal n'en disposent pas. Aucune étude concernant la mesure de ce paramètre n'a été recensée pour le glyoxal. En revanche, une étude a tenté, sans y parvenir d'évaluer la RD50 du benzène car l'exposition des souris a entraîné non pas une diminution mais une augmentation de la fréquence respiratoire, conduisant les auteurs à considérer le benzène comme un très faible irritant sensoriel (Nielsen et Alarie, 1982).

Les valeurs de RD50 recensées sont issues pour l'ensemble des substances d'études conduites chez la souris et pour une partie des substances également d'études chez le rat. Globalement, les valeurs de RD50 estimées chez les rats sont plus élevées que chez les souris. Toutefois, les ordres de grandeur restent relativement comparables.

Trois substances se détachent pour leurs valeurs de RD50 faibles comparativement à l'ensemble des substances du mélange (de 1 à 10 ppm) : l'acroléine, le crotonaldéhyde et le formaldéhyde.

Les valeurs moyennes pour les 10 autres substances augmentent progressivement de 160 à 1000 ppm pour phénol, NO₂, styrène, 1,2,4-TMB, limonène et hexaldéhyde jusqu'à atteindre des valeurs comprises entre 1300 à 3600 ppm pour butyraldéhyde, propionaldéhyde, 2-butanol et acétaldéhyde.

3.3.3.2 Substances hors mélange

Des valeurs de RD50 ont pu être recensées pour de nombreuses substances (n > 180) non identifiées lors de la constitution du mélange. Le tableau disponible en Annexe 13 présente la liste de ces substances ainsi que les valeurs de RD50 associées. La Figure 6 donne un aperçu de la répartition des valeurs de RD50 de ces substances (barres bleues claires). Ces valeurs peuvent être

comparées aux valeurs moyennes de RD50 mesurées chez la souris, recensées pour les 15 substances du mélange (barres bleues foncées).

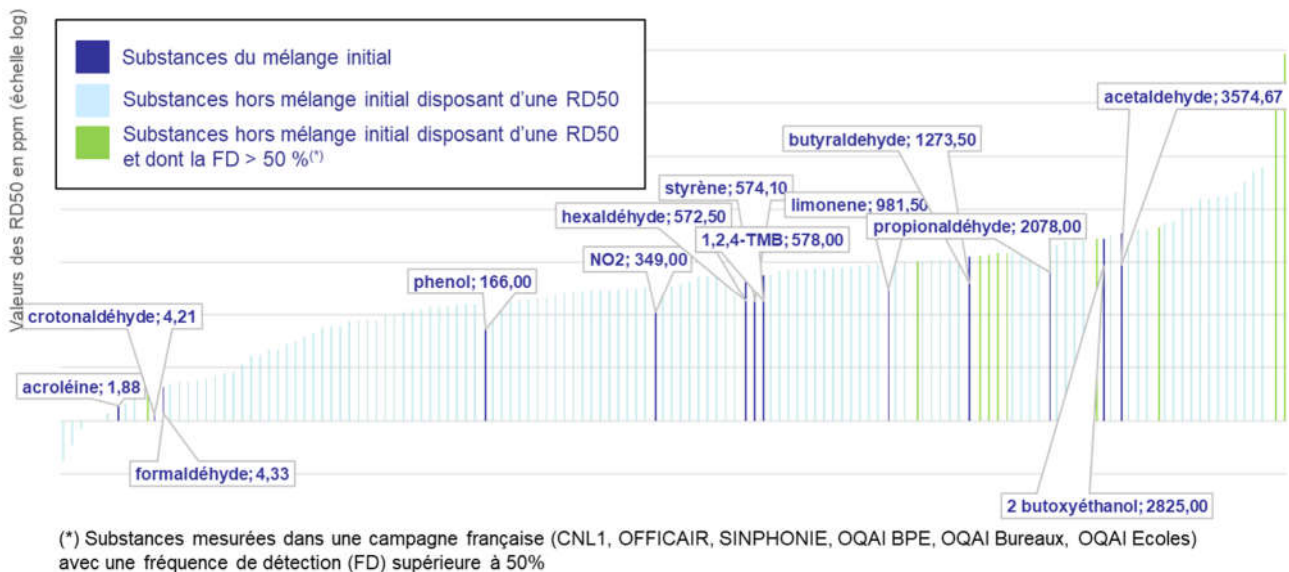


Figure 6 : Répartition de l'ensemble des valeurs de RD50 identifiées (substances du mélange et hors mélange)

Les valeurs de RD50 recensées sont comprises entre 0,17 ppm (valeur mesurée chez la souris pour le 1,6-Hexaméthylène diisocyanate) à 8 551 467 ppm (valeur extrapolée pour le n-hexane). Nombreuses sont les substances dont les valeurs de RD50 se positionnent entre les valeurs maximales relevées pour les 15 substances du mélange [1,88 – 3574,67] respectivement pour l'acroléine et l'acétaldéhyde.

Les substances représentées par des barres vertes sont les substances incluses sur la liste « OQAI/CNL2 » et dont la fréquence de détection dans l'air des environnements intérieurs est supérieure à 50 %. La pertinence d'inclure ces substances dans le mélange final à considérer pour la construction de la VGAI est discutée dans le paragraphe 3.4.1.

3.3.4 Conclusion sur l'utilisation de la RD50

Chez la souris, la RD50 correspond à la concentration d'un irritant responsable d'une diminution de 50 % de la fréquence respiratoire. Elle est utilisée pour caractériser l'irritation sensorielle.

L'étude de l'usage de cet indicateur pour l'élaboration de seuils de toxicité a montré que des corrélations sont observées entre la RD50 et (i) des LOAEL pour des irritants sensoriels identifiés chez l'humain, (ii) des VLEP pour des irritants sensoriels identifiés chez l'humain et (iii) des VTR pour des expositions aiguës (RELs). Les RD50 sont à la base de l'élaboration de valeurs limites dans différents contextes (professionnel, qualité de l'air des bureaux, ...).

Concernant l'extrapolation des données à l'être humain, les éléments analysés indiquent que la diminution de la fréquence respiratoire chez la souris, et donc la RD50, peut être utilisée comme marqueur de la réponse nociceptive (autrement dit, d'irritation sensorielle) chez l'animal. Des réponses à l'irritation sensorielle sont également observables chez l'humain, même si elles sont qualitativement différentes de celles observées chez la souris. Contrairement aux effets irritants lésionnels, la RD50 chez la souris et plus largement les réponses réflexes à l'irritation sensorielle, dans toutes les espèces, ne sont pas dépendantes de la durée de l'exposition aiguë à des irritants. De plus, en cas d'exposition aiguë, la prévention de l'irritation sensorielle prévient aussi les effets irritants lésionnels. Ce n'est pas nécessairement le cas quand l'exposition est prolongée ou répétée.

Une RD50 est disponible pour 13 des 15 substances du mélange, et les études expérimentales disponibles notamment chez l'humain rapportent des effets d'irritation sensorielle au niveau des yeux et/ou des voies respiratoires supérieures pour plusieurs substances du mélange. Le mode d'action à l'origine des effets d'irritation sensorielle est commun à l'ensemble des substances. Il découle principalement de la mise en jeu d'un réflexe d'alerte et de protection de l'organisme vis-à-vis des substances chimiques médié par le nerf trijumeau et impliquant notamment des récepteurs vanilloïdes (VR1 ou TRPV). Les substances chimiques peuvent activer le système chimiosensoriel trigéminal par le biais des muqueuses des yeux et des voies respiratoires. Les effets d'irritation sensorielle apparaissent à des doses plus faibles que l'irritation induisant des dommages irréversibles.

Il s'agit du test de référence pour la mesure de l'irritation sensorielle respiratoire. Concernant l'irritation sensorielle oculaire, en dépit de l'existence de tests permettant de la mesurer (cf. 3.1.4.1), les données actuellement disponibles ne concernent qu'un nombre restreint de substances (cf. 3.2.2). Toutefois, pour les substances disposant de données quantifiées permettant d'évaluer les pouvoirs irritants sensoriels oculaire et respiratoire, les concentrations irritantes pour les yeux sont les mêmes que celles qui sont irritantes pour les voies aériennes, ce qui justifie d'utiliser la RD50 pour comparer le pouvoir irritant sensoriel respiratoire et oculaire des gaz et des vapeurs (cf. Annexe 12).

Considérant l'ensemble des éléments recensés sur la RD50, le GT considère pertinent d'utiliser cet indicateur afin de comparer l'intensité des effets d'irritation sensorielle de diverses substances chez l'humain pour des expositions de courte durée par inhalation.

3.4 Mise en œuvre d'une approche par facteurs de puissance relative (RPF)

Le GT propose de mettre en œuvre une approche par facteur d'équivalence toxique (TEF pour *toxic equivalent factor*) ou facteurs de puissance relative (RPF pour *relative potency factor*) afin de prendre en compte l'exposition à court terme à un mélange de substances ayant des effets d'irritation sensorielle. Dans cette approche fondée sur l'hypothèse d'additivité des doses, chaque constituant est considéré comme une dilution du constituant le plus toxique du mélange ou celui pour lequel les données toxicologiques comportent le moins d'incertitudes. Afin d'évaluer la toxicité du mélange pour l'effet considéré, des facteurs de toxicité relative (TEF ou RPF) sont construits en comparant le PoD du constituant à celui du composé de référence du mélange. Le GT propose également d'utiliser la RD50 en tant que PoD, et ce afin de réduire les incertitudes tout en assumant les limites de l'usage de ce paramètre.

Conformément aux recommandations du premier rapport dressant un état des lieux des méthodes existantes (Anses 2022a, après avoir rassemblé les données toxicologiques pertinentes relatives aux substances du mélange d'intérêt, l'hypothèse d'additivité peut être appliquée par défaut car les données recueillies ne la remettent pas en cause. Dans le cadre de cette étude de cas, les données analysées concernant les interactions entre substances pour les effets d'irritation sensorielle concernent 3 substances du mélange initial et ne remettent pas en cause l'applicabilité de l'hypothèse d'additivité. De plus, comme explicité précédemment, le mécanisme d'action à l'origine des effets d'irritation sensorielle est commun à l'ensemble des substances, justifiant la mise en œuvre d'une approche d'additivité des doses plus élaborée que le *Hazard index* (HI).

3.4.1 Choix des substances

La mise en œuvre d'une approche RPF implique la disponibilité d'un indicateur commun de toxicité, la RD50 dans le cadre de cette étude de cas.

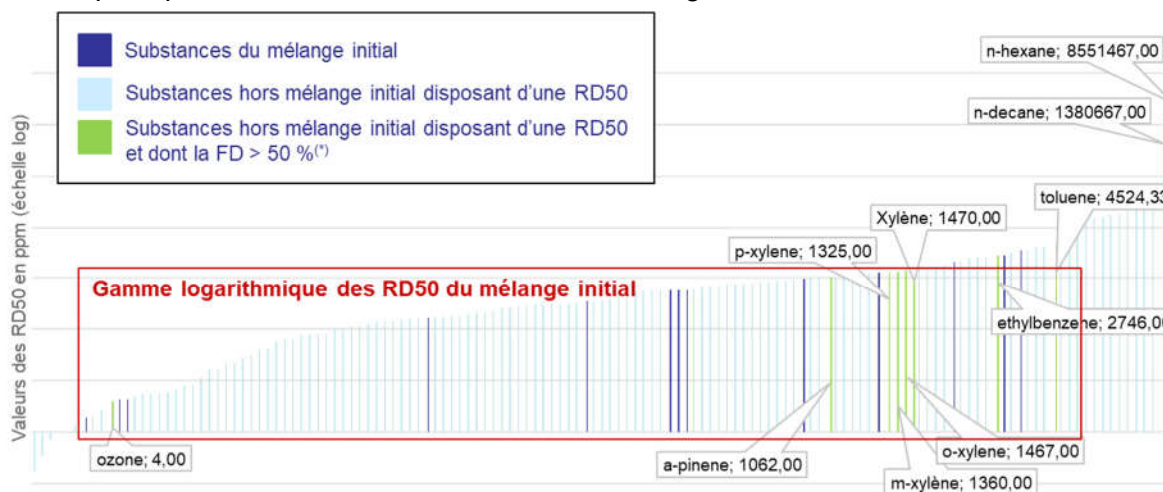
Parmi les 15 substances constituant le mélange, le benzène et le glyoxal ne disposent pas de RD50 :

- Benzène : plusieurs études chez la souris ont tenté de déterminer la RD50 associée à l'exposition au benzène par inhalation mais n'y sont pas parvenues. Par ailleurs, comparativement aux autres substances du mélange initial, les quelques données quantitatives disponibles chez l'animal indiquent que les effets irritants du benzène apparaissent à des niveaux de concentrations environ 10 fois plus élevés que les substances les moins irritantes. Le benzène semble être un irritant sensoriel très faible.
- Glyoxal : aucune RD50 n'a été identifiée dans la littérature et plus largement, les données quantitatives concernant les effets irritants de cette substance sont très limitées.

De ce fait, le GT fait le choix d'exclure ces 2 substances du mélange à considérer.

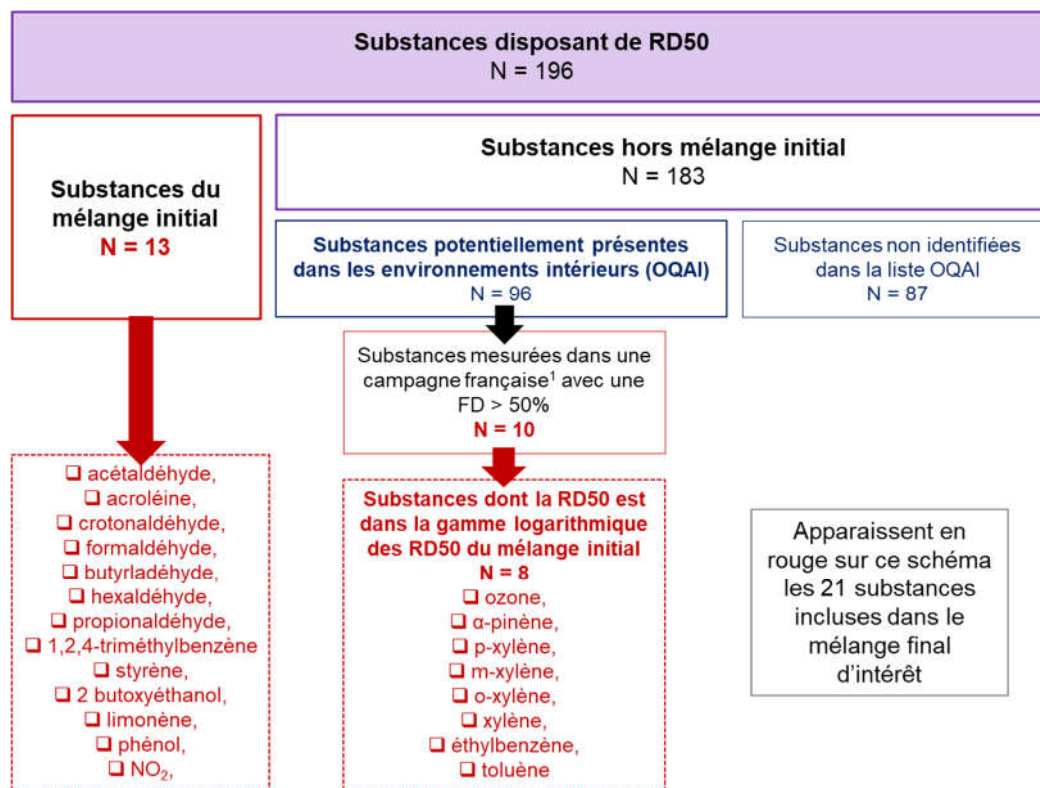
A l'inverse, lors du recensement exhaustif des valeurs de RD50 pour les substances du mélange initial, le GT a pu constater que des RD50 étaient disponibles pour un grand nombre d'autres substances. Le GT considère qu'à partir du moment où un indicateur commun, la RD50, est mis en œuvre pour développer une approche par facteur de puissance relative, et que cet indicateur est disponible pour des substances fréquemment rencontrées dans les environnements intérieurs, ces substances peuvent être incluses dans le mélange final considéré.

Sur la Figure 6, les substances représentées par des bâtonnets verts sont les substances disposant de RD50, incluses sur la liste « OQAI/CNL2 » et dont la fréquence de détection (FD) dans les environnements intérieurs est supérieure à 50 %. Parmi ces substances, le GT fait le choix d'intégrer dans le mélange final les substances dont les valeurs de RD50 se situent dans la gamme logarithmique des RD50 du mélange initial. Les 8 substances en question sont l'ozone, l'α-pinène, le p-xylène, le m-xylène, l'o-xylène, le xylène, l'éthylbenzène et le toluène. La Figure 7 présente le schéma de principe de la méthode de sélection du mélange final d'intérêt.



(*) Substances mesurées dans une campagne française (CNL1, OFFICAIR, SINPHONIE, OQAI BPE, OQAI Bureaux, OQAI Ecoles) avec une fréquence de détection (FD) supérieure à 50%

Figure 6 : Substances disposant de RD50 et fréquemment rencontrées dans les environnements intérieurs, intégrées au mélange final



¹CNL1, OFFICAIR, SINPHONIE, OQAI BPE, OQAI Bureaux, OQAI Ecoles
FD : Fréquence de détection

Figure 7 : Principe de la méthode de sélection du mélange final d'intérêt

3.4.2 Détermination des facteurs de puissance relative (RPF) pour les substances du mélange

Dans le cadre de cette saisine, le GT souhaite attirer l'attention sur le fait que la construction d'une VGAI pour un mélange de substances s'écarte de la méthode de construction classique d'une VGAI pour une substance individuelle, comme définie dans le guide méthodologique de l'Anses (Anses 2016a). Le GT souhaite s'orienter vers la proposition d'une démarche permettant d'évaluer le risque lié à un mélange d'irritants sensoriels et d'en fournir les clés d'utilisation. Cette démarche est basée sur la détermination de facteurs de puissance relative associés à un composé de référence, puis sur une étude des contributions relatives au risque des irritants dont les concentrations ont été mesurées dans les environnements intérieurs.

→ Principe de calcul des RPF

La mise en œuvre de l'approche RPF revient à calculer les facteurs de puissance relative pour chacune des substances (i) du mélange (RPF_i). Les RPF_i équivalent au *ratio* entre la RD50 de la substance d'intérêt et de la RD50 de la substance de référence selon l'Équation 1 :

Équation 1 : Calcul des facteurs de puissance relative pour les substances i du mélange (RPF_i)

$$RPF_i = \frac{\text{Toxic potency } CI}{\text{Toxic potency } y_i} = \frac{RD50 \text{ } CI}{RD50 \text{ } y_i}$$

« Toxic potency » : indicateur toxicologique utilisé pour comparer la toxicité des substances (ici la RD50)
 « CI » : composé index ou composé de référence
 « y_i » : autres composés du mélange.

→ Choix du composé de référence

Dans cette approche, assimilée à ce qui se fait déjà classiquement pour les dioxines ou les hydrocarbures aromatiques polycycliques (HAP) en France (WHO-IPCS 1998 ; INERIS 2003), il est nécessaire de choisir un composé de référence à partir duquel sera dérivé le potentiel toxique des autres contaminants, et sur la base duquel sera exprimée la concentration du mélange. Ce choix repose sur plusieurs critères :

- La bonne connaissance des effets sanitaires du composé,
- Sa toxicité,
- La disponibilité d'une VTR/ VGAI ou la possibilité d'en construire une,
- La disponibilité de données de concentrations dans l'air intérieur : technique de mesure validée, mesure effective, etc...

Considérant l'ensemble de ces critères, le choix du composé de référence s'est porté sur le formaldéhyde. Il s'agit en effet d'une substance dont les effets sanitaires sont bien connus et documentés et pour laquelle les données quantitatives sur les effets irritants pour une exposition *via* l'air sont nombreuses. Il s'agit également d'un composé couramment mesuré dans l'air intérieur. Disposant d'une RD50 faible, le formaldéhyde se place parmi les irritants sensoriels les plus puissants du mélange initial. Enfin, une VGAI court-terme pour des effets d'irritation sensorielle est disponible pour cette substance.

L'acroléine est l'irritant sensoriel du mélange dont la RD50 est la plus faible, il s'agit donc de l'irritant sensoriel le plus puissant. Le GT a fait le choix de ne pas retenir cette substance en tant que composé de référence car c'est une substance pour laquelle il est difficile de mesurer la concentration dans l'air intérieur. En effet, la méthode classiquement mise en œuvre pour la mesure des aldéhydes repose sur l'analyse des composés formés par dérivaison. Des limites sont documentées dans la littérature concernant la dégradation des dérivés à la fois sur le support de prélèvement et dans la solution de désorption pour les méthodes de mesure classiquement mises

en œuvre reposant sur la réaction de l'acroléine avec la 2,4-dinitrophénylhydrazine (DNPH) (Anses, 2013a, *en cours de mise à jour*).

→ Calcul des RPF

Un facteur de puissance relative de 1 est arbitrairement attribué au composé de référence, le formaldéhyde. Les RPF calculés pour les autres substances du ménage final sont présentés dans le Tableau 4.

Tableau 4 : RPF calculés pour les substances du ménage final

Substance	RD50 mesuré chez la souris (ppm)	RPF
Acroléine	1,7	2,5
Ozone	4	1,1
Crotonaldéhyde	4,2	1
Formaldéhyde	4,3	1
Phénol	166	0,03
NO2	349	0,01
Styrène	574	0,007
1,2,4-triméthylbenzène	578	0,007
α-pinène	1052	0,004
Hexaldéhyde	1073	0,004
Butyraldéhyde	1274	0,003
Ethylbenzène	1306	0,003
p-xylène	1325	0,003
Limonène	1355	0,003
m-xylène	1360	0,003
o-xylène	1467	0,003
Xylène	1470	0,003
Propionaldéhyde	2294	0,002
2-Butoxyéthanol	2825	0,002
Acétaldéhyde	3574	0,001
Toluène	4976	0,0009

→ Principe d'utilisation de la démarche « VGAI pour un mélange d'irritants »

Une première étape consiste à calculer la « concentration normalisée du mélange » (C_m) à partir des données de concentration individuelle de chaque substance et des RPF calculés (RPF_i). Il s'agit conceptuellement de calculer tel que mentionné dans l'Équation 2, une concentration « équivalente formaldéhyde » pour chaque substance (C_i) et de les sommer.

Équation 2 : Calcul de la concentration normalisée du mélange (C_m)

$$C_m = \sum_{i=1}^n (C_i \times RPF_i)$$

« C_m » : concentration normalisée du mélange

« C_i » : concentration d'une substance i

« RPF_i » : facteur d'équivalence toxique de la substance i

Cette valeur est ensuite comparée à la VGAI court terme pour l'irritation sensorielle du composé de référence, le formaldéhyde, qui est de $100 \mu\text{g}\cdot\text{m}^{-3}$ (Anses, 2018a).

Si cette concentration est supérieure à la VGAI, des effets d'irritation sensorielle causés par l'exposition au mélange peuvent survenir. Si la concentration normalisée est inférieure à la VGAI, alors il n'est pas attendu d'effet d'irritation sensorielle dans la population. La démarche associée à la VGAI mélange ne se substitue pas à l'utilisation de la VGAI individuelle ; les valeurs construites sur les données des substances elles-mêmes, relevant potentiellement d'autres effets critiques, sont à respecter (Figure 8).

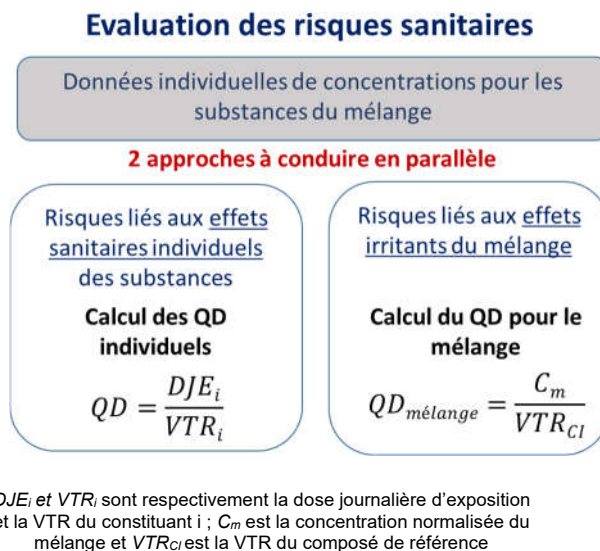


Figure 8 : Évaluation des risques sanitaires pour des mélanges de substances irritantes rencontrées dans un environnement

4 Limites et incertitudes

Il est indispensable d'analyser les sources d'incertitudes et les limites associées à la démarche mise en œuvre dans le cadre de ce travail.

L'étude de cas visant à construire une VGAI pour un mélange d'irritants a été réalisée suivant la démarche en 2 étapes préconisée par le rapport « Etat des connaissances sur les approches existantes pour la prise en compte des mélanges » (Anses 2022a), socle de cette expertise. La première étape avait pour objectif la constitution d'un mélange de substances irritantes respiratoires et/ou oculaires fréquemment rencontrées dans les environnements intérieurs et a abouti à l'identification de 15 substances. La seconde étape avait pour but de proposer une méthode de construction d'une VGAI pour ces 15 substances en mélange, à partir des données d'irritation disponibles pour chaque substance prise individuellement (NOAEL, LOAEL, RD50) et en mélange.

L'analyse ci-dessous identifie les sources d'incertitude et limites pour chacune de ces étapes. Ces éléments sont synthétisés dans le Tableau 5.

Choix des substances constituant le mélange d'irritants

Dans la première étape, la constitution du mélange repose sur l'identification de substances irritantes fréquemment détectées dans les environnements intérieurs. Ces données d'occurrence dans les environnements intérieurs (OQAI-CNL2) sont croisées avec les données sur les propriétés irritantes des substances chimiques issues du règlement européen CLP. Une consultation d'experts a permis de compléter la liste de substances identifiées. Cette approche pragmatique s'appuie sur un travail de recherche bibliographique associée à du jugement d'experts. Ce travail d'identification dépend principalement des connaissances actuellement disponibles sur les effets irritants et la métrologie des substances étudiées dans les environnements intérieurs. L'identification ne peut donc prétendre à l'exhaustivité, elle est cependant représentative des problématiques concernant les irritants dans les environnements intérieurs à un temps donné (les données de mesures considérées datent de 2003 à 2018 selon les substances). L'étude de cas prend en compte les substances chimiques pour lesquelles des données sont disponibles mais peut-être que certaines substances pertinentes ne peuvent être identifiées car non documentées à l'heure actuelle. Si tel est le cas, l'impact sur le résultat est sous-estimé sans qu'il soit possible de le quantifier.

Sélection d'un modèle de construction de VGAI pour un mélange d'irritants

L'étude des effets irritants susceptibles d'être induits par l'exposition à un mélange de substances présentes dans l'air est limitée à la prise en compte des expositions par voies oculaire et respiratoire. Pas ou peu de données sont en effet disponibles sur l'irritation cutanée liée à une exposition via l'air.

L'utilisation d'un modèle d'évaluation des risques cumulés, ici une approche par facteurs de puissance relative (RPF), implique l'additivité des doses. Il est fait l'hypothèse qu'aux faibles doses, une interaction (synergie ou antagonisme), si elle se produit, reste peu susceptible de générer un résultat différent de l'additivité au regard des incertitudes inhérentes à la démarche même d'évaluation des risques. Si cette hypothèse reste raisonnable et prudente en l'état actuel des connaissances concernant le mélange d'irritants étudié et au vu des niveaux d'exposition faibles rencontrés dans les environnements intérieurs, des interactions entre certaines substances ont été identifiées dans plusieurs études. Une tolérance croisée induite par le formaldéhyde est rapportée avec l'acétaldéhyde et l'acroléine pour des effets d'irritation sensorielle. Cependant, ce phénomène n'est pas généralisable car il a été observé seulement avec ces 2 aldéhydes après prétraitement au formaldéhyde. L'hypothèse d'additivité simple pourrait donc surestimer le risque d'irritation sensorielle pour un mélange de ces trois aldéhydes. Certaines études ont également rapporté des effets synergiques entre l'ozone et le dioxyde d'azote ou le formaldéhyde pour des effets d'irritation lésionnelle. Ces effets sont observés pour des expositions supérieures aux niveaux environnementaux et s'ils ne peuvent être écartés, des études complémentaires sont nécessaires afin de mieux investiguer cette synergie (Mauderly et Samet, 2009). Ces effets synergiques, s'ils

étaient observés, pourraient conduire à une sous-estimation du risque pour ces mélanges de substances. Néanmoins, cette synergie ne concernait pas les effets d'irritation sensorielle.

La méthode utilisée pour la prise en compte des effets d'un mélange de substances irritantes repose sur une approche par RPF. Elle est basée sur la prise en compte d'une exposition à court terme à un mélange de substances ayant des effets d'irritation sensorielle. Le POD pris en compte est la RD50. L'usage de ce paramètre, commun à toutes les substances considérées dans l'approche et déterminé de manière standardisée, permet de réduire les incertitudes. Ce choix présente toutefois plusieurs limites. La RD50 est un indicateur d'irritation sensorielle respiratoire mesuré chez la souris et non directement relié à un effet clinique chez l'humain. Si une incertitude scientifique liée à la transposition inter-espèces demeure, les mécanismes de l'irritation sensorielle respiratoire sont semblables dans toutes les espèces de mammifères, même si les effets cliniques varient d'une espèce à l'autre. Sachant que cet indicateur cible les effets d'irritation sensorielle respiratoire, même si un nombre limité de substances disposaient des tests ayant mesuré l'irritation sensorielle oculaire, il a été observé que lorsque des données quantitatives sont disponibles pour des effets irritants sensoriels respiratoires et oculaires, les concentrations irritantes sont identiques, justifiant cette approche. De plus, la prévention des effets d'irritation sensorielle prévient aussi les effets irritants lésionnels aigus, appuyant le choix de cet indicateur.

Une autre limite de cette méthodologie est qu'il n'a pas été possible de déterminer de RPF pour toutes les substances du mélange étudié. En effet, le benzène et le glyoxal n'ont pas pu être pris en compte car ces substances ne disposent pas de RD50. Une étude a tenté de mesurer sans succès la RD50 du benzène, argumentant en faveur d'un faible potentiel d'irritation sensorielle ; l'impact de son exclusion sur le résultat est faible et va dans le sens d'une sous-estimation. L'exclusion du glyoxal est globalement liée aux données limitées sur ses effets irritants ; l'impact sur le résultat est non quantifiable et va également dans le sens d'une sous-estimation. A l'inverse, plusieurs substances, non identifiées lors de l'étape de constitution du mélange d'irritant ont finalement été intégrées à la liste de substances à considérer pour évaluer le potentiel d'irritation sensorielle d'un mélange. La pertinence de proposer des RPF pour ces substances est justifiée par le fait qu'elles sont fréquemment rencontrées dans les environnements intérieurs et que leurs valeurs de RD50 se situent dans la gamme logarithmique des RD50 des 15 substances du mélange de base.

En ce qui concerne l'utilisation de la démarche proposée pour évaluer les effets irritants sensoriels d'un mélange, l'hypothèse retenue dans le cadre de cette étude de cas est basée sur la détermination de RPF à partir d'un composé de référence unique, le formaldéhyde, et donc la comparaison de la concentration normalisée du mélange (C_m) avec la VGAI court terme du formaldéhyde. Il aurait pu être envisagé de choisir un composé de référence par famille chimique représentée (aldéhydes, hydrocarbures aromatiques, substances inorganiques...) et d'évaluer séparément le potentiel d'irritation sensorielle lié à chaque famille de substances. Cependant, comme les effets d'irritation sensorielle des aldéhydes sont bien documentés et que plusieurs valeurs de référence sont disponibles pour ces effets, notamment des VGAI dans le cas du formaldéhyde et de l'acroléine ; il est possible de comparer la « concentration équivalente formaldéhyde » calculée à une valeur de référence pour les effets considérés. De plus, les hydrocarbures aromatiques ou les substances inorganiques ne disposent pas de valeurs de référence associées à des effets d'irritation sensorielle, rendant cet exercice de comparaison plus incertain car il aurait été nécessaire de construire des valeurs *ad hoc* pour ces effets. En guise de première approche, l'utilisation d'un RPF « universel » avec une seule substance de référence semble donc la plus appropriée.

Tableau 5 : Sources d'incertitudes et impacts sur la prise en compte des risques d'effets irritants liés aux mélanges présents dans les environnements intérieurs

Sources d'incertitudes			Amplitude de l'impact sur le résultat <i>Faible, fort ou non quantifiable</i>	Direction <i>Sur/sous-estimation ou non qualifiable</i>
Objet	Choix effectués	Origine : informations disponibles expliquant le choix		
Contexte et formulation de la question				
Nous n'avons pas relevé d'incertitude liée au cadrage et la formulation de la question				
Choix des substances constituant le mélange d'irritants				
Substances considérées	Acroléine, acétaldéhyde, formaldéhyde, propionaldéhyde, styrène, 1,2,4-triméthylbenzène, benzène, phénol, 2-butoxyéthanol, NO ₂ , crotonaldéhyde et glyoxal	Croisement des données d'occurrence dans les EI avec les données sur la classification irritant CLP ; prise en compte de la fréquence de détection dans les EI	Non quantifiable	Sous-estimation potentielle
	Hexaldéhyde, butyraldéhyde et limonène	Croisement des données d'occurrence dans les EI avec du jugement d'experts ; prise en compte de la fréquence de détection dans les EI		
Sélection d'un modèle de construction de VGAI pour un mélange d'irritants				
Voies d'exposition analysées	Voies respiratoire et oculaire	Absence de données sur les effets irritants cutanés aéroportés	Non quantifiable	Non qualifiable
Etude des interactions des substances en mélange	Application de l'hypothèse d'additivité des doses	Identification d'interactions susceptibles de sur ou sous-estimer le risque d'irritation sensorielle selon les substances ; Données disponibles pour peu de substances du mélange et donc difficilement généralisables	Non quantifiable	Sur-estimation du risque d'irritation sensorielle pour 3 aldéhydes Non qualifiable pour les autres

Sources d'incertitudes			Amplitude de l'impact sur le résultat <i>Faible, fort ou non quantifiable</i>	Direction <i>Sur/sous-estimation ou non qualifiable</i>
Objet	Choix effectués	Origine : informations disponibles expliquant le choix		
Choix de l'indicateur de toxicité pour la mise en œuvre de l'approche RPF	Utilisation de la RD50 ; Indicateur d'irritation sensorielle respiratoire mesuré chez la souris et non mis directement en relation avec un effet « clinique » chez l'humain	Les mécanismes de l'irritation sensorielle respiratoire sont semblables dans toutes les espèces de mammifères, même si les effets cliniques varient d'une espèce à l'autre ; Référentiel commun pertinent et utile pour une approche par comparaison de toxicité	Faible	Non qualifiable
Effets irritants considérés	Irritation sensorielle respiratoire quantifiée par la RD50	Des tests mesurant l'irritation sensorielle oculaire existent mais concernent peu de substances ; lorsque des données quantitatives sont disponibles pour des effets irritants sensoriels respiratoires et oculaires, les concentrations irritantes sont identiques ; la prévention des effets d'irritation sensorielle prévient aussi les effets irritants lésionnels aigus.	Non quantifiable	Surestimation (protecteur)
Détermination des RPF	Exclusion du benzène et du glyoxal	Pas ou peu de données quantitatives sur les effets irritants et absence de RD50	Faible	Sous-estimation uniquement pour le glyoxal
	Intégration de l'ozone, l' α -pinène, le p-xylène, le m-xylène, l'o-xylène, le xylène, l'éthylbenzène et le toluène	Substances fréquemment rencontrées dans les EI et dont les valeurs de RD50 se situent dans la gamme logarithmique des RD50 du mélange initial	Non quantifiable	Surestimation
	Méthode proposée basée sur le choix d'un seul composé de référence, le formaldéhyde	Disponibilité des RD50 pour des familles chimiques différentes et VGAI irritation sensorielle pour le formaldéhyde, de la famille des aldéhydes.	Non quantifiable	Non qualifiable

5 Conclusions relatives à l'étude de cas

Le résultat de cette étude de cas est une proposition de démarche permettant de prendre en compte les effets irritants aigus d'un mélange de substances fréquemment rencontrées dans l'air intérieur. Ce n'est pas une VGAI telle que définie dans le guide méthodologique de l'Anses (2016a), l'objectif n'étant pas de proposer une valeur définie pour une substance ou un mélange précis.

Cette démarche est applicable pour l'évaluation des risques d'irritation sensorielle liés à l'exposition aiguë par inhalation à n'importe quel mélange rencontré dans les environnements intérieurs, sous réserve qu'un RPF puisse être calculé pour les substances considérées.

Le calcul des RPF repose sur la disponibilité de RD50 mesurées pour les substances. Dans la perspective d'utilisation de l'outil proposé, il serait utile de disposer d'une base de données régulièrement mise à jour qui recenserait les RD50 disponibles pour les substances fréquemment rencontrées dans l'air intérieur.

En cas d'exposition aiguë, la prévention de l'irritation sensorielle prévient aussi les effets irritants lésionnels. Ce n'est pas nécessairement le cas quand l'exposition est prolongée ou répétée. Cet outil considère uniquement les effets irritants des substances en mélange, il ne tient pas compte des autres effets sanitaires aigus ou chroniques (y compris les effets irritants) induits par ces substances et qui seraient susceptibles d'apparaître à des concentrations inférieures à celles responsables d'une irritation. Ainsi, les valeurs toxicologiques de référence individuelles par inhalation construites pour les substances considérées et relevant potentiellement d'autres effets critiques sont à respecter.

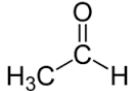
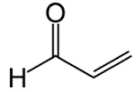
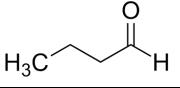
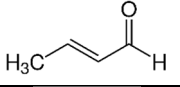
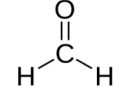
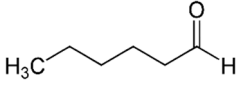
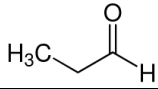
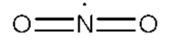
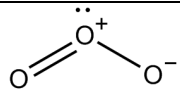
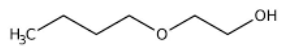
Le mélange final d'irritants sensoriels constitué dans le cadre de ces travaux regroupe des substances fréquemment rencontrées dans l'air des environnements intérieurs. Le regroupement d'irritants sensoriels est basé uniquement sur le critère d'occurrence dans l'air intérieur et n'a pas pris en compte les données réelles d'exposition aux substances. Or, selon les différents types d'environnements intérieurs (logements, crèches, écoles, bureaux...), la composition des mélanges varie. Il est également possible que pour certaines substances, notamment celles pour lesquelles les RPF sont faibles ($\leq 0,001$), les niveaux de concentrations usuellement rencontrés dans les environnements intérieurs soient trop faibles pour que ces substances contribuent de manière significative à la concentration normalisée du mélange. Ainsi, une étape complémentaire de mise en perspective via l'analyse de la contribution des substances au risque cumulé et l'identification potentielle de substances prioritaires à considérer pour la réalisation de campagnes de mesures de la qualité de l'air intérieur, a été réalisée et est décrite dans le chapitre 8. Il s'agit de confronter les résultats de ces travaux avec les données du terrain (1) en approfondissant la connaissance de la composition des mélanges en fonction des environnements intérieurs et (2) en évaluant pour les différents mélanges types, la contribution de chaque substance à la concentration normalisée du mélange afin d'identifier les substances pertinentes à mesurer.

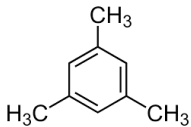
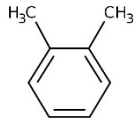
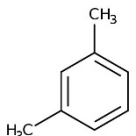
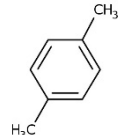
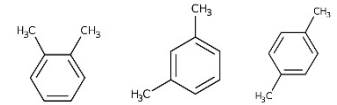
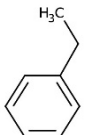
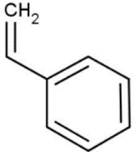
Partie B du CES Air : Accompagnement métrologique et mise en perspective

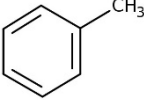
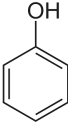
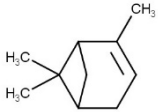
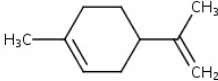
6 Informations générales

6.1 Identification du mélange

Tableau 6 : Identification du mélange

Substance	Synonymes	N° CAS	N° CE (EINECS ou ELINCS)	Formule brute	Formule développée	Famille chimique
Acétaldéhyde	Acetic aldehyde, Aldéhyde acétique, Ethanal, Aldéhyde acétique, Ethyl aldehyde, Ethylaldehyde, oxoéthane	75-07-0	200-836-8	C ₂ H ₄ O		Aldéhydes
Acroléine	Prop-2-énal, acrylaldéhyde acraldehyde, aldehyde acrylique, 2-propenal, 2-propen-1-one, ethylene aldehyde, prop-2-en-1-al, propenal, propenal-2, propene-2-one-1	107-02-8	203-453-4	C ₃ H ₄ O		Aldéhydes
Butyraldéhyde	Butanal, 1-butanal, aldehyde butyrique, butyric aldehyde, butyral, butaldehyde, butalyde, butanal, butanaldehyde, butylaldehyde, butyl aldehyde, butal, 1-butanone,	123-72-8	204-646-6	C ₄ H ₈ O		Aldéhydes
Crotonaldéhyde	2-butenal, beta-methylacrolein, b-methylacrolein, methyl propenal, propylene aldehyde, 2-butenaldehyde, crotonal, crotonic aldehyde, crotylaldehyde, 1-formylpropene, aldehyde crotonique	4170-30-3	224-030-0	C ₄ H ₆ O		Aldéhydes
Formaldéhyde	Aldéhyde formique, Formol, Formalin, Methanal, Oxométhane, Formic aldehyde, oxymethylene, methyl aldehyde	50-00-0	200-001-8	CH ₂ O		Aldéhydes
Hexaldéhyde	Hexanal, caproaldehyde, capronaldehyde, caproic aldehyde, hexanaldehyde, hexylaldehyde, hexyl aldehyde, hexoic aldehyde, hexan-1-al, 1-hexanone	66-25-1	200-624-5	C ₆ H ₁₂ O		Aldéhydes
Propionaldéhyde	Aldehyde propionique, Methylacetaldehyde, Propaldehyde, Propanal, Propionic aldehyde, Propyl aldehyde, Propylic aldehyde	123-38-6	204-623-0	C ₃ H ₆ O		Aldéhydes
Dioxyde d'azote	Nitrogen oxide, nitrogen dioxide, Bioxyde d'azote, Dioxyde d'azote, Peroxyde d'azote	10102-44-0	233-272-6	NO ₂		Composés inorganiques
Ozone	Ozon	10028-15-6	233-069-2	O ₃		Composés inorganiques
2-Butoxyéthanol	EGBE, Butylglycol, Éther monobutylrique de l'éthylène-glycol, Ethylene glycol butyl ether, ethylene glycol mono, butyl ether,	111-76-2	203-905-0	C ₆ H ₁₄ O ₂		Ethers de glycol

Substance	Synonymes	N° CAS	N° CE (EINECS ou ELINCS)	Formule brute	Formule développée	Famille chimique
	ethylene glycol monobutyl ether, ethylene glycol N-butyl ether, Ethyleneglycol monobutyl ether					
1,2,4-Triméthylbenzène	Pseudocumene, pseudocumol, trimethyl-1,2,4 benzene, benzene, 1,2,4-trimethyl, psi-cumene, asymmetrical trimethylbenzene	95-63-6	202-436-9	C ₉ H ₁₂		Hydrocarbures aromatiques monocycliques
o-Xylène	1,2-Dimethylbenzene, 1,2-Xylene, Ortho-Xylene	95-47-6	202-422-2	C ₈ H ₁₀		Hydrocarbures aromatiques monocycliques
m-Xylène	1,3-Dimethylbenzene, 1,3-Xylene, m-Xylene	108-38-3	203-576-3	C ₈ H ₁₀		Hydrocarbures aromatiques monocycliques
p-Xylène	1,4-Dimethylbenzene, Para-Xylene, 1,4-Xylene	106-42-3	203-396-5	C ₈ H ₁₀		Hydrocarbures aromatiques monocycliques
Xylène (isomères o, m, p)	Xylènes, diméthylbenzène (mélange d'isomères), méthyltoluène,	1330-20-7	215-535-7	C ₈ H ₁₀		Hydrocarbures aromatiques monocycliques
Ethylbenzène	Benzene ethyl, Phenylethane	100-41-4	202-849-4	C ₈ H ₁₀		Hydrocarbures aromatiques monocycliques
Styrène	Cinammene, Cinnamenol, Monostyrene, Styrene, Vinyl benzene, ethenyl benzene, ethenylbenzene, phenethylene, phenyl ethylene, phenylethene, phenylethylene, vinylbenzene, vinylbenzol	100-42-5	202-851-5	C ₈ H ₈		Hydrocarbures aromatiques monocycliques

Substance	Synonymes	N° CAS	N° CE (EINECS ou ELINCS)	Formule brute	Formule développée	Famille chimique
Toluène	Methylbenzene, toluol, phenyl methane, methyl-Benzene	108-88-3	203-625-9	C ₇ H ₈		Hydrocarbures aromatiques monocycliques
Phénol	carbolic acid, phenic acid, phenilic acid, phenol, acide carbolique, acide phénique, hydroxybenzene, monohydroxyl benzene, oxybenzene, phenyl hydroxide	108-95-2	203-632-7	C ₆ H ₆ O		Phénols
alpha-Pinène	2-Pinene, pin-2(3)-ene	80-56-8	201-291-9	C ₁₀ H ₁₆		Terpènes
Limonène	Limonène, dipentene, dl-limonene, d,l-limonene, acintene DP, 1,8(9)-p-menthadiene, 1-methyl-4-(1-methylethenyl)-cyclohex-1-ene, 1-methyl-4-isopropenyl-cyclohex-1-ene, alpha-limonene, cinene, p-Mentha-1,8-diene, cajeputene	138-86-3	205-341-0	C ₁₀ H ₁₆		Terpènes

6.2 Propriétés physico-chimiques

Tableau 7 : Propriétés physico-chimiques des substances du mélange

Substance	Poids moléculaire (g.mol ⁻¹)	Point d'ébullition (°C) à 101,3 kPa	Tension de vapeur (Pa) à 20 °C	Facteurs de conversion à 20°C et 101,3kPa :	Principales impuretés	Remarques
Acétaldéhyde	44,05	20,1 - 20,2	100 600	1 ppm = 1,8 mg.m ⁻³ 1 mg.m ⁻³ = 0,65 ppm	pas d'info sur HSDB	Aldéhyde saturé Réactivité atmosphérique : formation de peroxydes par oxydation Photolyse directe par la lumière du soleil
Acroléine	56,06	52,6	29 300	1 ppm = 2,29 mg.m ⁻³ 1 mg.m ⁻³ = 0,43 ppm	Acétaldéhyde et acétone	Aldéhyde insaturé Réactivité atmosphérique : polymérisation, oxydation Photodégradation par réaction photochimique + photolyse directe par la lumière du soleil
Butyraldéhyde	72,11	74,8	12 200	1 ppm = 2,95 mg.m ⁻³ 1 mg.m ⁻³ = 0,34 ppm	Parabutyraldéhyde	Aldéhyde saturé Photodégradation par réaction photochimique + photooxydation directe par la lumière du soleil
Crotonaldéhyde	70,09	102,2	2 530	1 ppm = 2,87 mg.m ⁻³ 1 mg.m ⁻³ = 0,35 ppm	Hydroxytoluène butylé	Aldéhyde insaturé Photodégradation par réaction photochimique + photolyse directe par la lumière du soleil
Formaldéhyde	30,03	-19,5	440 000	1 ppm = 1,23 mg.m ⁻³ 1 mg.m ⁻³ = 0,81 ppm	pas d'info sur HSDB	Aldéhyde saturé Pas de réactivité rapide dans l'air. Photodégradation par réaction photochimique + photolyse directe par la lumière du soleil
Hexaldéhyde	100,16	129,6	1 400	1 ppm = 4,1 mg.m ⁻³ 1 mg.m ⁻³ = 0,24 ppm	pas d'info sur HSDB	Aldéhyde saturé Photodégradation par réaction photochimique
Propionaldéhyde	58,08	48	40 000	1 ppm = 2,38 mg.m ⁻³ 1 mg.m ⁻³ = 0,42 ppm	pas d'info sur HSDB	Aldéhyde saturé Photodégradation par réaction photochimique + photolyse directe par la lumière du soleil
Dioxyde d'azote	46,01	21,15	96 000	1 ppm = 1,88 mg.m ⁻³ 1 mg.m ⁻³ = 0,53 ppm	pas d'info sur HSDB	Photodégradation par réaction photochimique, Réactivité : fort agent oxydant
Ozone	48,00	-111,9	Sans objet	1 ppm = 2 mg.m ⁻³ 1 mg.m ⁻³ = 0,5 ppm	pas d'info sur HSDB	Pas de réactivité rapide dans l'air. Réactivité avec toutes matières oxydables Photodégradation par réaction photochimique

Substance	Poids moléculaire (g.mol ⁻¹)	Point d'ébullition (°C) à 101,3 kPa	Tension de vapeur (Pa) à 20 °C	Facteurs de conversion à 20°C et 101,3kPa :	Principales impuretés	Remarques
2-Butoxyéthanol	118,17	168,4	100	1 ppm = 4,91 mg.m ⁻³ 1 mg.m ⁻³ = 0,20 ppm	pas d'info sur HSDB	Sensible à l'air et la lumière Photodégradation par réaction photochimique Hydrophile
1,2,4-Triméthylbenzène	120,19	169,3	193	1 ppm = 4,92 mg.m ⁻³ 1 mg.m ⁻³ = 0,20 ppm	pas d'info sur HSDB	Photodégradation par réaction photochimique
o-Xylène	106,16	144,4	663	1 ppm = 4,34 mg.m ⁻³ 1 mg.m ⁻³ = 0,23 ppm	pas d'info sur HSDB	Réactivité avec toutes matières oxydables Photodégradation par réaction photochimique
m-Xylène	106,16	139	791	1 ppm = 4,34 mg.m ⁻³ 1 mg.m ⁻³ = 0,23 ppm	pas d'info sur HSDB	
p-Xylène	106,16	138,4	863	1 ppm = 4,34 mg.m ⁻³ 1 mg.m ⁻³ = 0,23 ppm	pas d'info sur HSDB	
Xylènes (o/m/p)	106,16	137-140	896	1 ppm = 4,34 mg.m ⁻³ 1 mg.m ⁻³ = 0,23 ppm	pas de page sur HSDB	
Ethylbenzène	106,16	136,2	944	1 ppm = 4,41 mg.m ⁻³ 1 mg.m ⁻³ = 0,23 ppm	pas d'info sur HSDB	Réactivité avec toutes matières oxydables Photodégradation par réaction photochimique
Styrène	104,15	145,3	620	1 ppm = 4,3 mg.m ⁻³ 1 mg.m ⁻³ = 0,23 ppm	Aldéhydes (benzaldéhyde), peroxydes, éthylbenzène, chlorures, tertbutylcatechol, soufre, polymère, benzène	Photodégradation par réaction photochimique
Toluène	92,14	110,6	2 900	1 ppm = 3,77 mg.m ⁻³ 1 mg.m ⁻³ = 0,27 ppm	Benzène, HAPs (pyrène, fluoranthrène et benzo[ghi]pérylène)	Photodégradation par réaction photochimique
Phénol	94,11	181,75	47	1 ppm = 3,91 mg.m ⁻³ 1 mg.m ⁻³ = 0,26 ppm	pas d'info sur HSDB	Décomposition lente dans l'air Photodégradation par réaction photochimique

Substance	Poids moléculaire (g.mol ⁻¹)	Point d'ébullition (°C) à 101,3 kPa	Tension de vapeur (Pa) à 20 °C	Facteurs de conversion à 20°C et 101,3kPa :	Principales impuretés	Remarques
alpha-Pinène	136,23	156	1 330	1 ppm = 5,57 mg.m ⁻³ 1 mg.m ⁻³ = 0,18 ppm	pas d'info sur HSDB	Hydrocarbure aliphatique insaturé Photodégradation par réaction photochimique
Limonène	136,23	178	200	1 ppm = 5,57 mg.m ⁻³ 1 mg.m ⁻³ = 0,18 ppm		Hydrocarbure aliphatique insaturé Photodégradation par réaction photochimique
<p>Stabilité et réactivité : tendance d'un matériau à résister aux changements ou à la décomposition dus à une réaction interne, ou à l'action de l'air, de la chaleur, de la lumière, de la pression, etc. (rubrique Sécurité et dangers - HSDB).</p> <p>Devenir des composés dans l'atmosphère : description des processus physico-chimiques tels que la réactivité atmosphérique, la photodégradation</p>						

6.3 Réglementation

Tableau 8 : Classifications (CLP⁸, CIRC⁹, US EPA¹⁰ et DEDuCT1.0-2019¹¹) des substances du mélange

Substance	Effets irritants / corrosifs	Effets cancérogènes			Effets mutagènes	Effets reprotoxiques	Effets PE	Autres Classifications CLP	Date de la classification CLP retenue
	CLP	CIRC	US EPA (2021)	CLP	CLP	CLP	DEDuCT1.0-2019		
Acétaldéhyde	STOT SE 3 (H335) Eye Irrit. 2 (H319)	2B (1999)	B2	Carc. 1B (H350)	Muta. 2 (H341)	NC	3	Flam. Liq. 1 H224	04/10/2018 (ATP13)
Acroléine	Skin Corr. 1B (H314)	2A (2021)	Inl	NC	NC	NC		Flam. Liq. 2 H225 Acute Tox. 1 H330 Acute Tox. 2 H300 Acute Tox. 3 H311 Aquatic Acute 1 H400 Aquatic Chronic 1 H410	05/06/2014 (ATP06)
Butanal	NC			NC	NC	NC		Flam. Liq. 2 H225	20/01/2009 (CLP00)
Crotonaldéhyde	STOT SE 3 H335 Skin Irrit. 2 H315 Eye Dam. 1 H318	2B (2021)		NC	Muta. 2 (H341)	NC	3	Flam. Liq. 2 H225 Acute Tox. 2 * H330 Acute Tox. 3 * H311 Acute Tox. 3 * H301 STOT RE 2 * H373 ** Aquatic Acute 1 H400	20/01/2009 (CLP00)
Formaldéhyde	Skin Corr. 1B H314	1 (2012)	B1	Carc. 1B (H350)	Muta. 2 (H341)	NC	3	Acute Tox. 3 * H331 Acute Tox. 3 * H311 Acute Tox. 3 * H301 Skin Sens. 1 H317	05/06/2014 (ATP06)
Hexaldéhyde									
Propionaldéhyde	STOT SE 3 H335 Skin Irrit. 2 H315 Eye Irrit. 2 H319		Inl	NC	NC	NC	3	Flam. Liq. 2 H225	20/01/2009 (CLP00)
Dioxyde d'azote	Skin Corr. 1B H314			NC	NC	NC		Ox. Gas 1 H270 Press. Gas Acute Tox. 2 * H330	10/08/2009 (ATP01)
Ozone									
2-Butoxyéthanol	Skin Irrit. 2 H315 Eye Irrit. 2 H319	3 (2006)		NC	NC	NC	3	Acute Tox. 4 * H332 Acute Tox. 4 * H312 Acute Tox. 4 * H302	19/05/2020 (ATP15)
1,2,4-Triméthylbenzène	STOT SE 3 H335 Skin Irrit. 2 H315 Eye Irrit. 2 H319			NC	NC	NC		Flam. Liq. 3 H226 Acute Tox. 4 * H332 Aquatic Chronic 2 H411	20/01/2009 (CLP00)
o-Xylène	Skin Irrit. 2 H315			NC	NC	NC		Acute Tox. 4 H312 Acute Tox. 4 H332 Flam. Liq. 3 H226	20/01/2009 (CLP00)

⁸ Le règlement CLP (*Classification, Labelling, Packaging*) désigne le règlement (CE) n° 1272/2008 du Parlement européen relatif à la classification, à l'étiquetage et à l'emballage des substances chimiques et des mélanges.

⁹ Le Centre International de recherche sur le Cancer (CIRC) définit 4 groupes (de 1 à 4) correspondant à des degrés d'indication de cancérogénicité pour l'être humain. Le deuxième est subdivisé en groupes 2A et 2B. <https://monographs.iarc.who.int/list-of-classifications>.

¹⁰ Une classification réalisée par l'EPA (*US Environmental Protection Agency*) regroupe les substances cancérogènes selon 5 catégories (de A à E) correspondant à des degrés d'indication de cancérogénicité pour l'être humain. Le deuxième est subdivisé en groupes B1 et B2. https://www.epa.gov/system/files/documents/2021-09/chronicfinaloutput_9_29_2021-12-46-18-pm_0.xlsx.

¹¹ La banque de données DEDuCT1.0-2019, créée par l'Institut des sciences mathématiques de Chennai (Inde) propose des regroupements des PEs potentiels selon 4 catégories (de 1 à 4) correspondant à des degrés d'indication d'effets perturbateurs endocriniens pour l'être humain.. <https://cb.imsc.res.in/deduct/>.

Substance	Effets irritants / corrosifs	Effets cancérogènes			Effets mutagènes	Effets reprotoxiques	Effets PE	Autres Classifications CLP	Date de la classification CLP retenue
	CLP	CIRC	US EPA (2021)	CLP	CLP	CLP	DEDUCT1.0 -2019		
m-Xylène	Skin Irrit. 2 H315			NC	NC	NC		Flam. Liq. 3 H226 Acute Tox. 4 H312 Acute Tox. 4 H332	20/01/2009 (CLP00)
p-Xylène	Skin Irrit. 2 H315			NC	NC	NC		Flam. Liq. 3 H226 Acute Tox. 4 H312 Acute Tox. 4 H332	20/01/2009 (CLP00)
Ethylbenzène	NC	2B (2000)	D	NC	NC	NC	3	Flam. Liq. 2 H225 Acute Tox. 4 H332 Asp. Tox. 1 H304 STOT RE 2 H373 (hearing organs)	05/06/2014 (ATP06)
Styrène	Skin Irrit. 2 H315 Eye Irrit. 2 H319	2A (2019)	NC	NC	NC	Repr. 2 (H361d)	3	Flam. Liq. 3 H226 Acute Tox. 4 * H332 STOT RE 1 H372 (hearing organs)	05/06/2014 (ATP06)
Toluène	Skin Irrit. 2 H315	3 (1999)	Inl	NC	NC	Repr. 2 (H361d)	3	Flam. Liq. 2 H225 Asp. Tox. 1 H304 STOT RE 2 H373 STOT SE 3 H336	20/01/2009 (CLP00)
Xylènes (o/m/p)	Skin Irrit. 2 H315	3 (1999)	Inl	NC	NC	NC	3	Acute Tox. 4 H312 Acute Tox. 4 H332 Flam. Liq. 3 H226	20/01/2009 (CLP00)
Phénol	Skin Corr. 1B H314	3 (1999)	Inl	NC	Muta. 2 (H341)	Non classée pour l'effet		Acute Tox. 3 * H331 Acute Tox. 3 * H311 Acute Tox. 3 * H301 STOT RE 2 * H373 **	20/01/2009 (CLP00)
alpha-Pinène									
Limonène	Skin Irrit. 2 H315	3 (1999)		NC	NC	NC		Aquatic Chronic 1 H410 Flam. Liq. 3 H226 Aquatic Acute 1 H400 Skin Sens. 1 H317	11/03/2021 (ATP17)

Case grisée : Absence de classement dans la base considérée ; NC : substance non classée pour l'effet considéré ; Inl = Informations insuffisantes pour évaluer le potentiel cancérigène.

Tableau 9 : Règlement (CE) n°1907/2006 dit Règlement REACH (et autres réglementations d'intérêt)

Substance	Tonnage (t/an)	Enregistrement	Évaluation	Autorisation	Restriction	Autres réglementations
Acétaldéhyde	1 à 10	X				Règlement Produits de construction (305/2011/EC) : liste des substances dangereuses de l'Annexe I(3)
Acroléine	100 à 1000	X				Règlement sur les produits Biocides (UE n° 528/2012) : contrôle des boues d'épuration (TP 12 - approuvée) Règlement Produits de construction (305/2011/EC) : liste des substances dangereuses de l'Annexe I(3)
Butanal	10 à 100	X	X			Règlement Produits de construction (305/2011/EC) : liste des substances dangereuses de l'Annexe I(3)
Crotonaldéhyde	Intermédiaire isolé ¹²	X				Règlement Produits de construction (305/2011/EC) : liste des substances dangereuses de l'Annexe I(3)
Formaldéhyde	≥ 1 000 000	X	X			Règlement sur les produits Biocides (UE n° 528/2012) : désinfection, hygiène vétérinaire (TP 02 et 03 - approuvés), embaumement ou taxidermie (TP 22 - en cours de révision). Substance faisant l'objet de la stratégie nationale de surveillance au titre de la directive 2008/50/CE (surveillance sur des sites autres que ruraux - Précurseur de l'ozone) Règlement Produits de construction (305/2011/EC) : liste des substances dangereuses de l'Annexe I(3)
Hexaldéhyde	10 à 100	X	X			/
Propionaldéhyde	100 à 1000	X				Règlement Produits de construction (305/2011/EC) : liste des substances dangereuses de l'Annexe I(3)
Dioxyde d'azote	actuellement non fabriqué et/ou importé dans l'espace économique européen	X				Polluant réglementé dans l'air ambiant (article R. 221-1 du code de l'environnement) Substance faisant l'objet de la stratégie nationale de surveillance au titre de la directive 2008/50/CE (surveillance sur des sites autres que ruraux - Précurseur de l'ozone) Règlement Produits de construction (305/2011/EC) : liste des substances dangereuses de l'Annexe I(3)
Ozone	100 à 1000	X				Règlement sur les produits Biocides (UE n° 528/2012) : désinfection, alimentation humaine et animale, eau potable, conservation (PT 02, 04, 05 et 11 - en cours de révision) Polluant réglementé dans l'air ambiant (article R. 221-1 du code de l'environnement) Substance faisant l'objet de la stratégie nationale de surveillance au titre de la directive 2008/50/CE (surveillance sur des sites ruraux régionaux)
2-Butoxyéthanol	100 000 à 1 000 000	X				Règlement Produits de construction (305/2011/EC) : liste des substances dangereuses de l'Annexe I(3)
1,2,4-Triméthylbenzène	10 000 à 100 000	X	X			Substance faisant l'objet de la stratégie nationale de surveillance au titre de la directive 2008/50/CE (surveillance sur des sites autres que ruraux - Précurseur de l'ozone) Règlement Produits de construction (305/2011/EC) : liste des substances dangereuses de l'Annexe I(3)
o-Xylène	100 000 à 1 000 000	X	X			Substance faisant l'objet de la stratégie nationale de surveillance au titre de la directive 2008/50/CE (surveillance sur des sites autres que ruraux - Précurseur de l'ozone) Règlement Produits de construction (305/2011/EC) : liste des substances dangereuses de l'Annexe I(3)
m-Xylène	100 000 à 1 000 000	X	X			Substance faisant l'objet de la stratégie nationale de surveillance au titre de la directive 2008/50/CE

¹² Les « intermédiaires isolés » sont fabriqués et/ou importés dans l'espace économique européen uniquement dans l'intention d'être transformés chimiquement en une autre substance. Les données requises pour l'enregistrement de ces intermédiaires sont allégées.

Substance	Tonnage (t/an)	Enregistrement	Évaluation	Autorisation	Restriction	Autres réglementations
						(surveillance sur des sites autres que ruraux - Précurseur de l'ozone) Règlement Produits de construction (305/2011/EC) : liste des substances dangereuses de l'Annexe I(3)
p-Xylène	1 000 000 à 10 000 000	X	X			Substance faisant l'objet de la stratégie nationale de surveillance au titre de la directive 2008/50/CE (surveillance sur des sites autres que ruraux - Précurseur de l'ozone) Règlement Produits de construction (305/2011/EC) : liste des substances dangereuses de l'Annexe I(3)
Ethylbenzène	≥ 1 000 000	X	X			Substance faisant l'objet de la stratégie nationale de surveillance au titre de la directive 2008/50/CE (surveillance sur des sites autres que ruraux - Précurseur de l'ozone) Règlement Produits de construction (305/2011/EC) : liste des substances dangereuses de l'Annexe I(3)
Styrène	≥ 1 000 000	X	X			Règlement Produits de construction (305/2011/EC) : liste des substances dangereuses de l'Annexe I(3)
Toluène	≥ 1 000 000	X	X		X	Substance faisant l'objet de la stratégie nationale de surveillance au titre de la directive 2008/50/CE (surveillance sur des sites autres que ruraux - Précurseur de l'ozone) Règlement Produits de construction (305/2011/EC) : liste des substances dangereuses de l'Annexe I(3)
Xylènes (o/m/p)	1000 à 10 000	X	X			Règlement Produits de construction (305/2011/EC) : liste des substances dangereuses de l'Annexe I(3)
Phénol	1 000 000 à 10 000 000	X	X			Règlement Produits de construction (305/2011/EC) : liste des substances dangereuses de l'Annexe I(3)
alpha-Pinène	10 000 à 100 000	X	X			/
Limonène	actuellement non fabriqué et/ou importé dans l'espace économique européen	X				Règlement Produits de construction (305/2011/EC) : liste des substances dangereuses de l'Annexe I(3)

Sources : Echa <https://echa.europa.eu/fr/information-on-chemicals/cl-inventory-database/-/discli/details/11196>, consulté le 07/03/2022 ; Legifrance.

6.4 Sources d'émission

Tableau 10 : Exemples de sources d'émission du mélange

Substance	Sources intérieures	Sources extérieures
Acétaldéhyde	<p>Processus de combustion de matières organiques : cuisson des aliments, chauffage domestique au bois, tabagisme</p> <p>Emissions issues des matériaux de construction, de décoration, d'ameublement : nettoyeurs de sols, parquets, stratifiés, colles, lasures, décapants, dalles et flocages, etc.</p> <p>Emissions issues de produits de consommation nécessitant une combustion : bougies, encens, spirales anti-moustiques...</p> <p>Formation secondaire par réaction chimique (oxydation radicalaire, ozonolyse, photooxydation) de divers composés organiques (ex : ozonolyse du limonène)</p>	<p>Combustion de matière organique :</p> <ul style="list-style-type: none"> • gaz d'échappement des moteurs automobiles • fumée provenant des feux de forêts ou d'habitation <p>Formation secondaire par oxydation photochimique</p> <p>Emissions des sources industrielles</p>
Acroléine	<p>Processus de combustion de matières organiques : cuisson des aliments, chauffage domestique au bois, tabagisme</p> <p>Emissions issues de produits de consommation nécessitant une combustion : bougies, encens, spirales anti-moustiques...</p>	<p>Combustion de matière organique :</p> <ul style="list-style-type: none"> • gaz d'échappement des moteurs automobiles • fumée provenant des feux de forêts ou d'habitation <p>Décomposition photochimique d'autres polluants atmosphériques</p> <p>Emissions des sources industrielles</p>
Butanal	<p>Processus de combustion de matières organiques : cuisson des aliments, chauffage domestique au bois, tabagisme</p> <p>Photocopieurs ; imprimantes, laser, solvants.</p>	<ul style="list-style-type: none"> • gaz d'échappement des moteurs automobiles
Crotonaldéhyde	<p>Processus de combustion de matières organiques : cuisson des aliments, chauffage domestique au bois, tabagisme</p>	<ul style="list-style-type: none"> • gaz d'échappement des moteurs automobiles

Substance	Sources intérieures	Sources extérieures
Formaldéhyde	<p>Emissions issues des phénomènes de combustion : fumée de tabac, bougies, bâtonnets d'encens, cheminées à foyer ouvert, appareils à combustion tels que les cuisinières à gaz, les poêles à pétrole... ;</p> <p>Emissions issues des éléments d'ameublement et matériaux de construction en agglomérés de bois, panneaux de fibres à densité moyenne, certains plastiques moulés... ;</p> <p>Produits de bricolage : certaines peintures au latex, papiers peints, colles, adhésifs, vernis, laques ;</p> <p>Apprêts utilisés dans certains tissus infroissables (rideaux, draps ou vêtements par exemple) ;</p> <p>Produits d'entretien : détergents à vaisselle, désinfectants, assouplissants, nettoyeurs pour tapis, produits pour les chaussures ;</p> <p>Cosmétiques : produits d'hygiène corporelle (savons liquides, shampoings), vernis à ongles ou durcisseurs d'ongles ;</p> <p>Autres produits de consommation tels que les insecticides.</p> <p>Formation secondaire par réactivité chimique des composés organiques insaturés avec l'ozone</p>	<p>Combustion de matière organique :</p> <ul style="list-style-type: none"> • gaz d'échappement des moteurs automobiles <p>• émissions générées par les centrales thermiques, incinérateurs, l'écobuage... Formation secondaire par réactivité chimique des composés organiques insaturés avec l'ozone</p>
Hexaldéhyde	<p>Processus de combustion de matières organiques : cuisson des aliments, chauffage domestique au bois, tabagisme</p> <p>Matériaux en bois (ossature bois, présence de revêtements de sol à base de bois brut ou reconstitué), panneaux de particules et de bois bruts, produits de traitement du bois, livres et magazines neufs, peintures à base de solvant</p>	<ul style="list-style-type: none"> • gaz d'échappement des moteurs automobiles
Propionaldéhyde	<p>Processus de combustion de matières organiques : cuisson des aliments, chauffage domestique au bois, tabagisme</p> <p>Plantes, désodorisants, désinfectant (lingettes, produits liquides, gel...), peinture à phase solvant, conservateur dans des produits de type peinture, bois...</p>	<ul style="list-style-type: none"> • gaz d'échappement des moteurs automobiles
Dioxyde d'azote	<p>Emissions issues des phénomènes de combustion : tabagisme, appareils de chauffage (cheminée, chauffage d'appoint etc.) et de production d'eau chaude non raccordés, cuisinières à gaz, bougies, encens, spirales anti-moustiques...</p>	<p>Emissions provenant de l'usage des combustibles fossiles : trafic routier, sources Industrielles notamment centrale thermique, etc. Production lors de phénomènes naturels : orages ou éruptions volcaniques</p>
Ozone	<p>Transfert depuis l'air extérieur</p> <p>Purificateurs et ionisateurs d'air</p> <p>Equipements utilisant des rayonnements UV (lampes pour le séchage des vernis ou d'encre, photocopieuses, lampes à vapeur de mercure, torche à plasma etc...),</p> <p>Utilisation d'équipements électriques à haute tension (soudage à l'arc)</p> <p>Opérations utilisant des radiations laser (imprimantes)</p>	<p>Présent à l'état naturel dans l'atmosphère.</p> <p>Formation secondaire sous l'effet du rayonnement solaire à partir de polluants primaires tels que les oxydes d'azote et les composés organiques volatils</p>

Substance	Sources intérieures	Sources extérieures
2-Butoxyéthanol	Peintures, vernis, encres d'imprimerie et produits cosmétiques. Lubrifiants, dégraissants, produits d'entretien ménager et industriels. Produits phytosanitaires : fongicides, herbicides. Produits de traitement des bois.	
1,2,4-Triméthylbenzène	Diluants, peintures, vernis, encres, pesticides.	Constituants de carburants et de goudrons.
Ethylbenzène	Processus de combustion de matières organiques : fumées de cigarettes Emissions issues des matériaux de construction et d'ameublement, produits de bricolage et d'entretien Emissions issues de produits de consommation : cires, peintures, vernis, laques, pesticides, colles de moquette...	Présent naturellement dans le goudron, le charbon et le pétrole. Vaporisation des essences (station essence, transport et stockage des carburants...) Combustion ou pyrolyse de matières organiques (par exemple, lors de feux de forêts, d'éruptions volcaniques...).
Styrène	Matières plastiques, matériaux isolants, fumée de tabac, encens, désodorisant.	
Toluène	Processus de combustion de matières organiques : fumées de cigarettes Emission via les produits de construction et de décoration : peintures, diluants, colles, adhésifs, encres, cirages et cires colorants, agents d'étanchéité... Utilisation de biocides (désinfectants et antiparasitaires pour animaux).	Fumées de feux de forêt, éruptions volcaniques Gaz d'échappement automobile Vaporisation des essences (station essence, transport et stockage des carburants...)
Xylènes (isomères o, m, p)	Peintures, vernis, colles et encres d'imprimerie. Insecticides	Fumées de feux de forêt Gaz d'échappement automobile Vaporisation des essences (station essence, transport et stockage des carburants...) Constituants potentiels des biogaz issus de la décomposition de déchets industriels et municipaux.
Phénol	Matières plastiques, peintures, vernis, laques...	Rejets industriels lors de la production, transformation ou utilisation du phénol. Gaz d'échappements issus des moteurs thermiques Décomposition de déchets organiques divers

Substance	Sources intérieures	Sources extérieures
alpha-Pinène	Insecticides, solvants, désodorisants, parfums d'intérieur, produits d'entretien, cires (bois), peintures naturelles... Matériaux en bois (ossature bois, mobilier en bois, isolant végétal à base de bois)	Spontanément produit et émis par certains végétaux
Limonène	Huiles essentielles, peintures, désodorisants, parfums d'intérieur, produits d'entretien, savons, cires (bois), peintures naturelles, bois.	Spontanément produit et émis par certains végétaux

Sources : Anses, INERIS, INRS, Atmo France, CNESST.

6.5 Situations d'exposition et données de concentration dans l'air intérieur

Les données mesurées dans les logements ont été privilégiées pour renseigner ce tableau. Lorsque de telles données n'ont pu être identifiées, les données mesurées dans d'autres environnements intérieurs tels que les bureaux ou les écoles sont mentionnées en italique, à titre d'information.

Tableau 11 : Synthèse des données de concentration dans l'air intérieur en France

Substance	Étude Source	Ville/Pays	Description de l'étude	Données sur la technique de prélèvement	Concentration mesurée	Informations complémentaires
Acétaldéhyde	OQAI CNL1 (2006)	France	n = 541 logements (2003-2005)	7 jours Prélèvement par diffusion sur cartouches imprégnées de DNPH	n=534 11,5 µg.m ⁻³ (médiane [§]) [1,8 – 94,6]	Décomposition au-dessus de 400°C
Acroléine	OQAI CNL1 (2006)	France	n = 541 logements (2003-2005)	7 jours Prélèvement par diffusion sur cartouches imprégnées de DNPH	n=534 1,1 µg.m ⁻³ (médiane [§]) [<0,1 – 12,9]	sous-estimation possible de la concentration en acroléine dans l'air intérieur en raison des problèmes de stabilité des dérivés formés sur le support imprégné de DNPH
Butylaldéhyde	Jurvelin <i>et al.</i> (2003)	Finlande	n = 15 logements (1997)	48h Prélèvements actifs sur cartouche imprégnée de DNPH	n=12 1,71 µg.m ⁻³ (médiane) Max = 3,83 µg.m ⁻³	
Crotonaldéhyde	Liu <i>et al.</i> (2006)	Etats-Unis	n = 353 (1999-2001)	48h Prélèvement par diffusion sur cartouches imprégnées de DNPH	0,44 µg.m ⁻³ (médiane) P95 = 2,51 µg.m ⁻³	sous-estimation possible de la concentration en crotonaldéhyde dans l'air intérieur en raison des problèmes de stabilité des dérivés formés sur le support imprégné de DNPH
Formaldéhyde	OQAI CNL 1 (2006)	France	n = 541 logements (2003-2005)	7 jours Prélèvement par diffusion sur cartouches imprégnées de DNPH	n=534 19,7 µg.m ⁻³ (médiane [§]) [1,3 – 86,3]	
Hexaldéhyde	OQAI CNL 1 (2006)	France	n = 541 logements (2003-2005)	7 jours Prélèvement par diffusion sur cartouches imprégnées de DNPH	n=534 13,6 µg.m ⁻³ (médiane [§]) [1,6 – 368,5]	
Propionaldéhyde	Jurvelin <i>et al.</i> (2003)	Finlande	n = 15 logements (1997)	48h Prélèvements actifs sur cartouche imprégnée de DNPH	n=15 2,4 µg.m ⁻³ (médiane) Max = 5,2 µg.m ⁻³	
Dioxyde d'azote*	OFFICAIR	Europe	<i>n= 37 immeubles de bureaux (hiver 2012-2013)</i>	<i>5 jours Prélèvement par échantillonneur diffusif circulaire</i>	<i>n=128 18,1 µg.m⁻³ (médiane) [4,8 – 39,41]</i>	
Ozone*	OFFICAIR	Europe	<i>n= 37 immeubles de bureaux (été 2012)</i>	<i>5 jours Prélèvement par diffusion sur cartouches</i>	<i>n=146 5,65 µg.m⁻³ (médiane) [0,1 – 41,5]</i>	

Substance	Étude Source	Ville/Pays	Description de l'étude	Données sur la technique de prélèvement	Concentration mesurée	Informations complémentaires
2-Butoxyéthanol	OQAI CNL 1 (2006)	France	n = 541 logements (2003-2005)	7 jours Prélèvement par diffusion sur cartouches et adsorption sur support adsorbant de type Carbograph 4	n=541 1,6 µg.m ⁻³ (médiane [§]) [<0,1 – 60,6]	
1,2,4-Triméthylbenzène	OQAI CNL 1 (2006)	France	n = 541 logements (2003-2005)	7 jours Prélèvement par diffusion sur cartouches et adsorption sur support adsorbant de type Carbograph 4	n=541 4,1 µg.m ⁻³ (médiane [§]) [<0,1 – 111,7]	
o-Xylène	OQAI CNL 1 (2006)	France	n = 541 logements (2003-2005)	7 jours Prélèvement par diffusion sur cartouches et adsorption sur support adsorbant de type Carbograph 4	n=541 2,3 µg.m ⁻³ (médiane [§]) [<0,1 – 112,3]	
(m+p)-Xylène	OQAI CNL 1 (2006)	France	n = 541 logements (2003-2005)	7 jours Prélèvement par diffusion sur cartouches et adsorption sur support adsorbant de type Carbograph 4	n=541 5,5 µg.m ⁻³ (médiane [§]) [0,8 – 232,8]	
Ethylbenzène	OQAI CNL 1 (2006)	France	n = 541 logements (2003-2005)	7 jours Prélèvement par diffusion sur cartouches et adsorption sur support adsorbant de type Carbograph 4	n=541 2,3 µg.m ⁻³ (médiane [§]) [<0,1 – 85,3]	
Styrène	OQAI CNL 1 (2006)	France	n = 541 logements (2003-2005)	7 jours Prélèvement par diffusion sur cartouches et adsorption sur support adsorbant de type Carbograph 4	n=541 1,0 µg.m ⁻³ (médiane [§]) [<0,1 – 35,1]	
Toluène	OQAI CNL 1 (2006)	France	n = 541 logements (2003-2005)	7 jours Prélèvement par diffusion sur cartouches et adsorption sur support adsorbant de type Carbograph 4	n=541 12,0 µg.m ⁻³ (médiane [§]) [1,5 – 414,2]	
Phénol*	OQAI CNE	France	n = 301 écoles (2013-2017)	5 jours Prélèvement par diffusion sur cartouches et adsorption sur	n=583 0,65 µg.m ⁻³ (médiane [§]) [0,11 – 67,80]	Débit d'échantillonnage estimé

Substance	Étude Source	Ville/Pays	Description de l'étude	Données sur la technique de prélèvement	Concentration mesurée	Informations complémentaires
				support adsorbant de type Carbograph 4		
alpha-Pinène*	OFFICAIR	Europe	<i>n= 37 immeubles de bureaux (hiver 2012-2013)</i>	<i>5 jours Prélèvement par diffusion sur cartouches</i>	<i>n=136 3,99 µg.m⁻³ (médiane) [0,01 – 67,73]</i>	
Limonène*	OFFICAIR	Europe	<i>n= 37 immeubles de bureaux (hiver 2012-2013)</i>	<i>5 jours Prélèvement par diffusion sur cartouches</i>	<i>n=139 12,68 µg.m⁻³ (médiane) [0,16 – 80,57]</i>	

*Substances pour lesquelles les données de concentrations renseignées ont été mesurées dans des environnements intérieurs autres que des logements ; DNHP : dinitrophénylhydrazine ;
 § médiane à l'échelle du parc français

7 Méthodes de mesure dans l'air des lieux de travail et dans l'air intérieur

7.1 Objectif et méthode de travail

L'objectif de ce travail est de décrire et discuter de la mesure de la concentration dans l'air intérieur d'un mélange de 19 substances à partir de méthodes de mesure multi-composés ou de méthodes par famille de substances étudiées.

Il ne s'agit pas d'évaluer les méthodes recensées selon la démarche mise en œuvre par le GT Métrologie de manière à recommander une ou plusieurs méthodes de référence permettant d'effectuer des mesures de concentration des substances du mélange.

Une recherche bibliographique a été réalisée pour identifier les données de la littérature scientifique sur la mesure de mélanges de composés organiques volatils ou d'aldéhydes largement représentés dans les substances du mélange à partir des bases de données SCOPUS et WEB OF SCIENCE et l'aide des requêtes suivantes (01/10/21) :

- ((TITLE-ABS-KEY (mixture OR multi* OR combined) AND TITLE-ABS-KEY (monitoring OR sampling) AND TITLE-ABS-KEY (air))) AND (voc) AND (LIMIT-TO (DOCTYPE , "re")).
- ((TITLE-ABS-KEY (mixture OR multi* OR combined) AND TITLE-ABS-KEY (monitoring OR sampling) AND TITLE-ABS-KEY (air))) AND (aldehyd*) AND (LIMIT-TO (DOCTYPE , "re"))

Cette requête a permis d'identifier 112 articles sans doublons. Après tri sur titre et résumé, 22 articles ont été retenus. Les données sont détaillées dans la partie suivante.

7.2 Recensement des méthodes existantes

7.2.1 Méthodes multi-composés

Le Tableau 12 présente les méthodes et protocoles de mesure de la concentration de composés multiples dans l'air des lieux de travail et l'air intérieur recensés.

Tableau 12 : Tableau récapitulatif des méthodes de mesure multi-composés dans l'air des lieux de travail et l'air intérieur

		Protocoles	
N°	Description	Air intérieur / Air ambiant	Air des lieux de travail
1	Prélèvement par canister Préconcentration Analyse GC/MS	EPA TO 14A (1999)	/
		EPA TO 15 (1999)	
2	Prélèvement actif sur tube adsorbant multicouche Désorption thermique Analyse par chromatographie gazeuse (GC/MS)	EPA TO 17 (1999)	NIOSH 2549 (1996) INRS MétroPol M-338 (2009)
3	Analyseur par spectrométrie de masse proton-transfert-réaction (PTR-MS)	Atmo Normandie (2018) Documents fabricants : PTR-MS for indoor air quality monitoring IONICON PTR-MS and Indoor Air Research – RJ Lee Group, Inc. (RJLG) NOAA CSL: Tropospheric Chemistry: VOC Instruments: PTRMS	

7.2.2 Méthode par famille chimique ou composés d'intérêt

Les tableaux suivants présentent les méthodes et protocoles de mesure de la concentration par famille chimique ou composés du mélange. Ces méthodes ont été identifiées à partir du document d'accompagnement sur l'échantillonnage et l'analyse des polluants de l'air intérieur de l'outil IAQRcalculator développé par l'OMS (OMS, 2021) et des travaux d'évaluation des méthodes de mesure réalisés pour 6 substances ayant fait l'objet de VGAI de l'Anses.

Tableau 13 : Description des méthodes de mesure identifiées pour la famille des aldéhydes

Substance	Méthode	
	Descriptif	Protocoles/normes
Aldéhydes	Prélèvement actif sur support imprégné de 2,4-dinitrophenylhydrazine (2,4-DNPH) Désorption solvant (acétonitrile) Analyse par HPLC/UV	NF ISO 16000-3 (2011) US EPA IP-6A (1990) US EPA TO-11A (1999) US EPA 0100 / 8315A (1996) <i>DFG Method 1 (1992)</i> <i>BGIA 6045 (2007)</i> <i>MétroPol M-70 (2016)</i> <i>NF X 43-264 (2011)</i> <i>MDHS 102 (2010)</i>
	Prélèvement actif sur support imprégné de 2-hydroxymethylpiperidine (2HMP) Désorption toluène Analyse par GC/ détecteur N	<i>NIOSH 2501 (1994)</i> <i>NIOSH 2539 (1994)</i> <i>OSHA 52 (1989)</i> <i>IRSST-385</i>
	Prélèvement par canister Préconcentration Analyse par GC/MS	EPA TO 15(**) (1984) ERG (2005, 2006, 2007), URS (2007)
	Prélèvement passif sur cartouche imprégnée de 2,4-DNPH Désorption au solvant Analyse par HPLC/UV ou HPLC/DAD	NF ISO 16000-4 (2012) <i>OSHA 1007 (2005)</i> <i>US EPA IP-6C (2004)</i>
	Barbotage du formaldéhyde gazeux dans l'eau Dosage par DNPH et détection par spectrophotométrie ou HPLC/UV	US EPA – TO-5 (1984)
en gras : références normatives recensées par l'OMS dans son annexe 4		
<i>en italique : protocoles spécifiques à l'air des lieux de travail</i>		
(**) protocole pour l'air ambiant		

Tableau 14 : Description des méthodes de mesure identifiées pour les COV, hydrocarbures aromatiques, éthers de glycol et terpènes

Substance	Méthode	
	descriptif	protocoles
COV, hydrocarbures aromatiques, éthers de glycol et terpènes	Prélèvement actif sur tube adsorbant Désorption thermique Analyse par GC/FID ou GC/MS	NF EN ISO 16000-6 EPA TO 1** EPA TO 17** NF EN ISO 16017-1 <i>BGIA 8936</i> NIOSH 2549 INRS <i>Metropol M-338</i> MDHS 72 <i>DFG solvent mixtures method5</i>
	Prélèvement passif sur support adsorbant Désorption thermique Analyse par GC/FID ou GC/MS	NF EN ISO 16017-2 <i>DFG Solvent mixtures method 5</i> INSHT <i>MTA/MA – 061/A14</i> <i>HSE_MDHS 80</i>
	Prélèvement par canister Préconcentration Analyse GC/MS	EPA TO14A EPA TO15 OSHA 1021
	Prélèvement actif sur tube adsorbant Désorption solvant Analyse par GC/FID ou GC/MS	NF EN 14662-2[§] <i>NF ISO 16200-1</i> <i>NF X43-267</i> <i>HSE MDHS 96</i> INRS <i>Metropol M41</i> OSHA 111 INSHT <i>MA_030_A92</i> NIOSH 1501 <i>BGIA 7733</i>
	Prélèvement passif sur support adsorbant Désorption solvant Analyse par GC/FID ou GC/MS	NF EN 14662-5[§] OSHA 111 <i>MTA-MA 015-R88</i> INRS <i>Metropol 240 et 246</i>
	Prélèvement actif sur tube adsorbant Désorption solvant Analyse par head space - GC/FID	<i>DFG solvent mixtures method 4</i>
	Prélèvement par continu par infra rouge à transformée de Fourier	NIOSH 3800
<p>en gras : références normatives recensées par l'OMS dans son annexe 4</p> <p>[§] Norme portant sur les méthodes de mesure spécifique du benzène dans l'air ambiant, considéré comme applicable aux autres composés de ces familles : éthylbenzène, xylènes (o-, p-, m-), styrène, toluène, 1,2,3 triméthylbenzène et 1,4 dichlorobenzène</p> <p><i>en italique : protocoles spécifiques à l'air des lieux de travail</i></p>		

Tableau 15 : Description des méthodes de mesure identifiées pour les composés inorganiques

Substance	Méthode	
	descriptif	protocoles
NO₂	Analyse en continu par chimiluminescence	NF EN 14211 Marley, 2004
	Prélèvement actif par pompage avec un réactif d'absorption Analyse par spectrophotométrie ou chromatographie ionique	NF X 43-015 NF X 43-009 <i>OSHA 182</i>
	Prélèvement passif avec un réactif d'absorption Analyse par spectrophotométrie ou chromatographie ionique	NF X 43-009 Ho Yu <i>et al.</i> , 2008 ISO 6768 NF 16339 NF ISO 16000-15 Hafkenscheid <i>et al.</i> (2009)
	Méthode utilisant des tubes détecteurs pour échantillonnage rapide à lecture directe	NF ISO 16000-15 NF ISO 8761
O₃	Méthode MTBH (methyl-2-benzothiazolinone hydrazine) Prélèvement passif Analyse par spectrophotométrie UV	EN 14412 (2004) EN 13528-3 (2003)
	Méthode Nitrite Prélèvement passif Analyse par chromatographie ionique	EN 14412 (2004) EN 13528-3 (2003)
	Analyse en continu par photométrie UV	EN 14625 (2013) ISO 13964 (1998)
en gras : références normatives recensées par l'OMS dans son annexe 4		

7.3 Méthodes multi-composés

7.3.1 Méthode n°1 : Prélèvement par canister avec préconcentration et analyse par GC/MS

Cette méthode est basée sur un échantillonnage de l'air à l'aide d'un canister selon deux modes de prélèvement. En mode dépression, l'air est aspiré soit instantanément soit de manière contrôlée au travers d'un régulateur de débit sur une durée couvrant en général de 5 minutes à 24 heures, dans un canister vide dépressurisé (niveau de vide de 0,98 bar environ). Il est nécessaire de maintenir un léger niveau de vide à la fin du prélèvement pour s'assurer que le débit de prélèvement était bien constant (le débit chute lorsque le vide est inférieur à environ 0,16 bar) et que le prélèvement couvre bien la période d'intégration voulue. Il en résulte un volume de prélèvement systématiquement inférieur à la capacité du canister selon le niveau de vide résiduel, généralement les 2/3 du volume nominal du canister. En mode actif, l'air est aspiré par une pompe dans le canister vide au travers d'un régulateur de débit. Le prélèvement en mode actif peut être réalisée par pressurisation à l'aide d'une pompe supplémentaire permettant de prélever à 1 atm jusqu'à l'intégralité de la capacité du canister ou à une pression plus importante par exemple à 2 atm, ce qui conduit à doubler le volume prélevé selon la capacité du canister de 0,4 à 15 L.

Le mode pressurisation est recommandé pour des prélèvements intégrant de longues périodes. Une mesure séquentielle sur 7 jours est également possible avec un système de régulation de débit très fin. L'air prélevé se retrouve dans le canister constitué d'une enceinte en acier inoxydable électropoli dont la surface intérieure peut être recouverte d'un revêtement Siltek® qui améliore l'inertie au regard des espèces chimiques réactives (canister SilcoCan®). Le canister est ensuite ramené au laboratoire où une aliquote d'air ou l'intégralité du volume qu'il contient va être analysé via une méthode spécifiquement dédiée à la mesure des COV à savoir préconcentration des COV sur un adsorbant maintenu à température subambiante (piège froid) suivie d'une désorption thermique, séparation des COV par chromatographie en phase gazeuse et détection des différentes espèces.

Cette méthode est décrite dans les protocoles EPA TO-14A (1999), EPA TO-15 et LCSQA (2004). Le protocole EPA TO15 se distingue du protocole EPA TO-14A dans le sens où la détection est réalisée de manière spécifique par spectrométrie de masse (notamment en mode SIM qui augmente la sensibilité) tandis que le protocole EPA TO-14A permet l'utilisation de différents types de détecteurs (spectromètre de masse, détecteur à ionisation de flamme, détecteur à capture d'électron). La méthode EPA TO-15 se distingue également par une gestion mieux adaptée de l'humidité dans l'échantillon, importante pour les composés polaires ou hydrosolubles. Cette méthode est appropriée pour la mesure de la plupart des COV dans l'air comportant de 2 à 10 atomes de carbone dans une gamme de concentration adaptée à celle rencontrée dans l'air ambiant (typiquement moins de 25 ppbv et pour une majorité d'espèces moins de 10 ppbv).

Les protocoles EPA donnent des indications en termes de paramètres analytiques (température de piégeage, température de thermodésorption, colonne chromatographique utilisée, programmation de température de la colonne, condition d'utilisation du détecteur...). Des éléments de performances analytiques sont également fournis tels que limite de détection (pour un volume échantillonné compris entre 300 et 500 mL), précision, biais. Les indications concernent l'utilisation d'un canister de 6 L de capacité permettant de prélever jusqu'à 5 L en mode passif.

Du fait que la méthode repose sur l'analyse d'une partie de l'échantillon prélevé, les performances associées sont indépendantes de la durée, du débit et du volume de prélèvement. Elles vont dépendre du volume de la prise d'échantillon et des paramètres analytiques. Pour un prélèvement intégré sur 7 jours avec un canister de capacité 6 L, une régulation fine du débit de prélèvement de $0,6 \text{ mL}\cdot\text{min}^{-1}$ est requise en mode actif en maintenant une pression de 1 atm. Pour un prélèvement de 24 heures avec un canister de capacité 6 L, le débit nécessaire est de $4,2 \text{ mL}\cdot\text{min}^{-1}$ dans les mêmes conditions. Dans les deux cas, les performances vont dépendre du volume de la prise d'échantillon lors de la préconcentration vers un support adsorbant ou un piège froid.

La publication de Wang et Austin (2006b) complète ces deux protocoles à travers une revue de l'utilisation des canisters pour la détermination des COV en air ambiant et en discutant plus particulièrement du nettoyage des canisters, de la stabilité des COV, de la gestion de l'humidité et de la préconcentration sur adsorbant. L'impact de l'humidité, de l'ozone, des NOx ainsi que les interférences liées aux fortes concentrations en CO₂ sont évoqués ainsi que les différents types de canisters en fonction de leur revêtement sont comparés. Il y est indiqué que jusqu'à 180 COV polaires et non polaires peuvent être mesurés en utilisant cette méthode pour des niveaux de concentration de l'ordre du pptv et les limites de détection obtenues (comprises entre 0,004 et 0,09 ppbv) pour 150 composés analysés par l'auteur sont présentées.

Ling *et al.*, quant à eux dans leur publication de 2011 présentent les résultats obtenus pour l'analyse de 22 COV prélevés pendant 1h dans des canisters de 2L. Les concentrations mesurées mais également les limites de détection, la précision et la justesse sont indiquées.

Dans la publication de Wang et Austin de 2006(a) les avantages de l'utilisation des canisters sont listés ; les principaux étant : l'échantillonnage de l'air dans sa globalité, l'absence de perçage ou encore la possibilité de réaliser plusieurs analyses par la suite. Ils font également mention des potentiels dysfonctionnements à prendre en compte tels que l'adsorption sur les parois, les réactions de surface sur les parois des récipients métalliques et les effets matrice. Les inconvénients indiqués comme principaux étant le coût initial élevé du canister et les techniques analytiques complexes.

7.3.2 Méthode n°2 - Prélèvement actif sur tube adsorbant multicouche, Désorption thermique et Analyse par chromatographie gazeuse (GC/MS)

La méthode n°2 basée sur un prélèvement actif sur tube adsorbant multi-couche, désorption thermique suivie d'une analyse par chromatographie en phase gazeuse avec détection par détecteur à ionisation de flamme ou spectrométrie de masse.

Les protocoles NIOSH 2549 et MétroPol M-338 décrivent l'utilisation de cette méthode pour caractériser un mélange de COV présent dans un environnement par *screening*. Cette méthode consiste à prélever l'air sur un tube contenant trois adsorbants différents à un débit compris entre 10 et 50 mL.min⁻¹. Cette combinaison de supports adsorbants permet de piéger la majorité des composés volatils présents dans l'air des lieux de travail. La liste de composés recherchées à partir d'un tube Carboxen 1003 est décrite par chaque protocole couvrant les familles chimiques d'intérêt pour le mélange d'irritants (cf. Annexe 14).

Après prélèvement, le tube subit une désorption thermique et le flux de désorption gazeux est analysé par chromatographie en phase gazeuse couplée à un spectromètre de masse. La procédure d'analyse peut permettre d'identifier une large gamme de composés en fonction des compétences techniques et de la bibliothèque de spectres.

Le choix de la combinaison d'adsorbants est également important et peut être fait au regard des composés d'intérêt connus. Le protocole Métropol dédié à la méthode par *screening* précise qu'il n'existe pas d'adsorbant capable de piéger tous les composés gazeux susceptibles d'être présents dans l'air, c'est pourquoi des tubes dédiés sont constitués de l'association de plusieurs adsorbants placés en série. Des articles généraux sur le choix des adsorbants soulignent l'importance du positionnement des différentes couches d'adsorbants, en général 3, en fonction de leur pouvoir adsorbant de faible (Phase A de la Figure 9) à fort (Phase C de la Figure 9) dans des tubes multicouches (Ras *et al.*, 2009). Les adsorbants à fort pouvoir de fixation sont utilisés pour piéger les composés les plus volatils et ceux ayant un faible pouvoir de fixation pour les composés plus lourds.

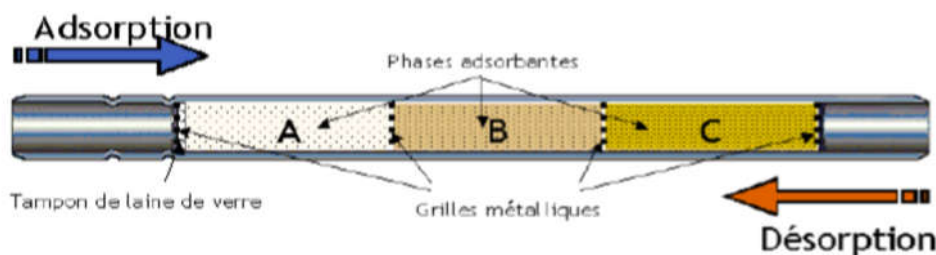


Figure 9 : Schéma d'un tube multi-couche et positionnement en fonction du pouvoir adsorbant (extrait de INRS, 2015)

Les caractéristiques des principaux adsorbants utilisés pour la mesure dans l'air ambiant et leur adaptation en fonction des caractéristiques physico-chimiques des substances sont reprises à titre indicatif en Annexe 15 des publications de Ras *et al.* (2009) et Krol *et al.* (2010).

Certaines publications issues de la recherche bibliographique font mention de prélèvements sur tubes multi-couches mais dans le cadre du suivi de certaines familles de composés, par exemple des alcanes et alcanes halogénés sur un tube contenant les adsorbants Carbotrap B and Carbosieve S-III par Sarbach *et al.*, 2013, ou dans la publication de Wang et Austin de 2006(a) où sont listés les COV retenus en fonction du type d'adsorbant. Cette dernière publication indique également les inconvénients de ce type de prélèvements ; le problème majeur étant qu'il n'existe pas un type d'adsorbant ni un seul protocole de désorption thermique applicable à toute la gamme de volatilité ou de polarité des composés en air ambiant.

7.3.3 Méthode n°3 - Analyseur par spectrométrie de masse proton-transfert-réaction (PTR-MS)

La méthode n°3 est un instrument de mesure en continu et à lecture directe qui a été développée et commercialisée pour la surveillance des COV dans l'air ambiant dans les années 90. Elle a connu de nombreuses améliorations notamment en termes de résolutions spectrales par analyse du temps de vol. Le principe de mesure repose sur la spectrométrie de masse à ionisation chimique par transfert de protons qui nécessite une affinité protonique supérieure à celle de l'eau ($166,5 \text{ kcal.mol}^{-1}$), ce qui est le cas pour la majorité des COV. En effet, l'analyse se base sur le transfert de proton entre l'ion hydronim et un composé, maximisant la fragmentation, qui est un processus endothermique. La détection de composé disposant d'une courte chaîne carbonée ou disposant d'atome de chlore ou fluor est difficile.

Cette technique permet de mesurer de nombreux composés de natures différentes (aldéhydes, aromatiques etc.) à des concentrations très faibles ($< 1 \text{ ppb}$) et sur un temps de réponse court sans préparation d'échantillon (Atmo Normandie, 2018)

La grande résolution de cette méthode permet de séparer des espèces de masses molaires proches sur la base de l'énergie cinétique de chaque composé et proportionnel à leur masse sur charge (m/z).

Des interférences sont possibles pour des composés ayant la même masse, ou du fait d'une fragmentation excessive ou encore des réactions avec la vapeur d'eau. Atmo-Normandie pointe dans sa campagne de mesure à proximité d'un site industriel que cette technique requiert des réglages et post-traitements. Les composés ciblés et *a priori* détectables par l'instrument PTR-MS qui a été testé dans cette campagne sont décrits dans l'annexe 16.

Le PTR-MS est un instrument de laboratoire, encombrant pour les environnements intérieures, long à mettre en place et qui nécessite du personnel qualifié pour la calibration difficile et l'interprétation des résultats. L'utilisation de cette méthode est également décrite et utilisée dans plusieurs publications issues de la recherche bibliographique. Cette méthode présente l'avantage de permettre le suivi continu des COV mais elle ne permet pas de suivre le formaldéhyde et n'est pas

suffisante pour identifier les composés (Smith *et al.*, 2011, Ni *et al.*, 2012, Schripp *et al.*, 2014). Le développement d'un GC-PTR-MS est proposé pour séparer et identifier les composés surtout ceux qui produisent des ions de même m/z (Smith *et al.*; 2011) ou la combinaison GC-MS/PTR-MS et l'utilisation du PTR-TOF-MS pour meilleure résolution des spectres (Pa *et al.*, 2007, Schripp *et al.*; 2014).

7.3.4 Méthodes issues de la revue bibliographique

Les publications issues de la recherche bibliographique sont essentiellement des revues citant des méthodes d'analyses et certains résultats obtenus mais sans donnée de validation.

Les méthodes utilisées pour le prélèvement et l'analyse des COV sont majoritairement celles décrites dans le paragraphe 7.2.1 relatif aux méthodes multi-composés. Cependant les autres méthodes évoquées sont listées dans le tableau ci-dessous.

Tableau 16 : Méthodes de mesure des COV identifiées dans la littérature

Méthode	Famille chimique des composés analysés	Informations	Références
HPLC-(UV, MS, Fluo ou DAD)	Carbonylés légers	Dérivation DNPH suivie d'analyse HPLC apparait comme étant la méthode la plus fiable comparativement à la méthode par GC-(FID, ECD, MS)	Pal et Kim., 2007
SIFT-MS*	COV biogéniques	Mesure des composés en continu dans l'air ambiant, l'air expiré ou headspace ; moins sensible que le PTR-MS	Smith <i>et al.</i> , 2011 ; Buszewski <i>et al.</i> , 2013 Spanel et Smith, 2020
GC×GC-TOFMS	COV biogéniques Terpènes dans l'air ; Hydrocarbures C ₈ -C ₂₄ dans l'air expiré	Prélèvement sur tube actif/thermodésorption sont plus sensible que par prélèvement SPME par injection directe.	Pankow <i>et al.</i> , 2012 ; Buszewski <i>et al.</i> , 2013
Nez électronique	COV odorants	Méthode d'identification d'empreinte/profil chromatographique d'un mélange. Faible coût, analyse rapide par variation de signal, difficulté d'interprétation des résultats avec formation du personnel	Buszewski <i>et al.</i> , 2013 ; Guffanti <i>et al.</i> , 2018
Sac Tedlar ou Nalophan-GCMS	COV	Utilisation facile et faible coût mais risque de contamination, interaction avec les parois du sac et instabilité du mélange	Guffanti <i>et al.</i> , 2018 ; Dieu Hien <i>et al.</i> , 2019
Prélèvements passifs – GC-FID, MS ou ECD	COV	Prélèvements long-terme, pas besoin d'électricité et nécessité de disposer du débit d'échantillonnage des molécules du mélange investigué	Krol <i>et al.</i> , 2010

*spectrométrie de masse par flux d'ions sélectionnés

Les publications les plus récentes traitent des capteurs mais essentiellement pour décrire leurs modes de fonctionnement, leur faible coût et la facilité d'utilisation tout en indiquant leurs problèmes de sélectivité. Pour le suivi des COV, Spinelle *et al.*, 2017 indique des problèmes de sensibilité et spécificité en se basant uniquement sur les informations fournies par les fabricants.

L'Anses a réalisé une expertise collective sur les micro-capteurs ou capteurs bas coûts qui connaissent une expansion rapide ces dernières années et l'objet d'une multitude d'études dans différents domaines d'application potentiels afin d'étudier les questions de fiabilité métrologique, de la gestion, de l'exploitation et de l'interprétation des données, et *in fine* de leur pertinence pour répondre aux enjeux liés à la qualité de l'air (Anses, 2022b). Ces appareils sont également

dénommés « systèmes capteurs¹³ » tels que définis par le fascicule de documentation relatif aux capteurs pour la qualité de l'air (FD X43-121, 2021).

Les principes de mesure des capteurs sont de quatre types : les semi-conducteurs et la photo-ionisation (gaz uniquement), les cellules électrochimiques et la détection optique (gaz et particules).

Les performances métrologiques et coûts des capteurs de polluants de l'air sont présentés en Annexe 17.

7.4 Méthode par famille chimique ou composés d'intérêt

Les Tableaux 17 à 19 décrivent des méthodes de mesure pour les familles chimiques - aldéhydes, éthers de glycol/hydrocarbures aromatiques/terpènes et composés inorganiques du mélange - ozone/dioxyde d'azote. Les travaux d'évaluation des méthodes de mesure réalisés pour 6 substances de la famille d'aldéhyde ou hydrocarbures aromatiques ayant fait l'objet de VGAI de l'Anses sont synthétisés dans les tableaux suivants afin de faire ressortir les conclusions et recommandations issues de ces expertises.

A noter que l'évaluation des méthodes de mesure de la concentration d'une substance dans l'air intérieur visent à recommander une ou plusieurs méthodes de référence permettant d'effectuer des mesures de concentration de la substance à des fins de comparaison avec les VGAI proposées par l'Anses. Les travaux d'expertise repris dans ce rapport ont été publiés entre 2012 et 2021 reposant sur une démarche initialement proposée en 2011 et mise à jour en 2017 et 2020.

La méthodologie actuellement suivie du groupe de travail « Métrologie » a été détaillée dans un rapport méthodologique (Anses, 2020). Le principe général est le suivant.

¹³ Système capteur : Matériel intégrant au moins un capteur ou un élément sensible et un logiciel pour détecter une quantité et/ou mesurer une concentration de composés (gaz, aérosol) sur un pas de temps prédéfini.

Capteur : Dispositif équipé d'au moins un élément sensible servant à la prise d'informations relatives à la grandeur à mesurer ainsi que d'un système électronique pour l'acquisition et le traitement de données

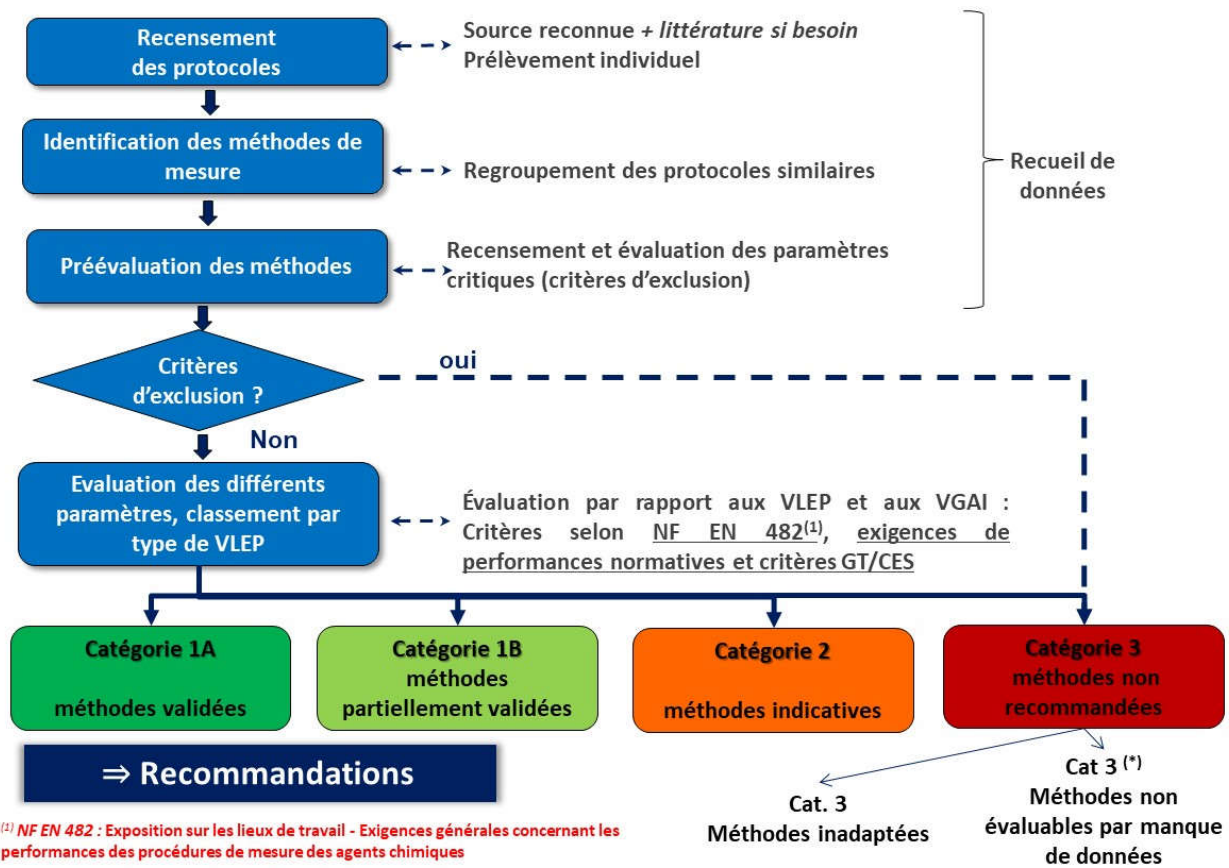


Tableau 17 : Description des méthodes de mesure identifiées pour la famille des aldéhydes

Substance	Méthode		Evaluation par l'Anses	
	Descriptif	Protocoles/normes	Acroléine (Anses, 2013a, en cours de mise à jour)	Formaldéhyde (Anses, 2018a)
Aldéhydes	Prélèvement actif sur support imprégné de 2,4-dinitrophenylhydrazine (2,4-DNPH) Désorption solvant (acétonitrile) Analyse par HPLC/UV	NF ISO 16000-3 (2011) US EPA IP-6A (1990) US EPA TO-11A (1999) US EPA 0100 / 8315A (1996) <i>DFG Method 1 (1992)</i> <i>BGIA 6045 (2007)</i> <i>MétoPol M-70 (2016)</i> <i>NF X 43-264 (2011)</i> <i>MDHS 102 (2010)</i>	Non recommandée en raison de problèmes de stabilité des dérivés formés (catégorie 3)	Recommandée pour le suivi de la VGAI CT du formaldéhyde sur 1 et 4 h (partiellement validée catégorie 1B)
	Prélèvement actif sur support imprégné de 2-hydroxyméthylpiperidine (2HMP) Désorption toluène Analyse par GC/ détecteur N	<i>NIOSH 2501 (1994)</i> <i>NIOSH 2539 (1994)</i> <i>OSHA 52 (1989)</i> <i>IRSST-385</i>	Non recommandée car ne permet pas de couvrir le domaine de concentration correspondant à 0,1 à 2 fois la VGAI-CT (catégorie 3)	/
	Prélèvement par canister Préconcentration Analyse par GC/MS	EPA TO 15(**) (1984) ERG (2005, 2006, 2007), URS (2007)	Recommandée pour le suivi de la VGAI CT de l'acroléine (indicative – catégorie 2)	/
	Prélèvement passif sur support imprégné de 2,4-DNPH Désorption au solvant Analyse par HPLC/UV ou HPLC/DAD	NF ISO 16000-4 (2012) <i>OSHA 1007 (2005)</i>	/	Recommandée pour le suivi de la VGAI CT du formaldéhyde sur 1 et 4 h (partiellement validée catégorie 1B)
	Barbotage du formaldéhyde gazeux dans l'eau Dosage par DNPH et détection par spectrophotométrie ou HPLC/UV	US EPA – TO-5 (1984)	/	Non recommandée par manque de données (catégorie 3*)
en gras : références normatives recensées par l'OMS dans son annexe 4				
<i>en italique : protocoles spécifiques à l'air des lieux de travail</i>				

Tableau 18 : Description des méthodes de mesure identifiées pour la, famille des hydrocarbures aromatiques

Substance	Méthode		Evaluation par l'Anses	
	Descriptif	protocoles	Toluène (Anses, 2018b)	Ethylbenzène (Anses, 2016b)
Hydrocarbures aromatiques	Prélèvement actif sur tube adsorbant Désorption thermique Analyse par GC/FID ou GC/MS	NF EN ISO 16000-6 EPA TO 1**, EPA TO 17** NF EN ISO 16017-1 BGIA 8936 NIOSH 2549 MDHS 72 <i>DFG solvent mixtures method 5</i>	Non recommandée pour le suivi de la VGAI LT car reposant sur un débit faible (partiellement validée – catégorie 1B)	Non recommandée pour le suivi des VGAI par manque de données de validation (catégorie 3)
	Prélèvement passif sur support adsorbant Désorption thermique Analyse par GC/FID ou GC/MS	NF EN ISO 16017-2 <i>DFG Solvent mixtures method 5</i> INSHT MTA/MA – 061/A14 HSE_MDHS 80	Non recommandée car non étudiée sur une durée de prélèvement suffisante pour le suivi de la VGAI LT du toluène (catégorie 3)	Non recommandée pour le suivi des VGAI par manque de données de validation (catégorie 3)
	Prélèvement par canister Préconcentration Analyse GC/MS	EPA TO14A EPA TO15 OSHA 1021	Non recommandée pour le suivi de la VGAI LT (non évaluable - catégorie 3*)	Non recommandée pour le suivi des VGAI par manque de données de validation (catégorie 3)
	Prélèvement actif sur tube adsorbant Désorption solvant Analyse par GC/FID ou GC/MS	NF EN 14662-2^s NF ISO 16200-1, NF X43-267 HSE MDHS 96 INRS Metropol M41 OSHA 111 INSHT MA_030_A92 NIOSH 1501 BGIA 7733	Recommandée pour le suivi de la VGAI LT du toluène avec l'adaptation du débit pour réaliser des mesures sur 24h à 7 jours (partiellement validée – catégorie 1B)	Recommandée pour le suivi des VGAI avec l'adaptation du débit pour réaliser des mesures sur 24h à 7 jours (partiellement validée – catégorie 1B)
	Prélèvement passif sur support adsorbant Désorption solvant Analyse par GC/FID ou GC/MS	NF EN 14662-5^s OSHA 111 MTA-MA 015-R88 INRS Metropol 240 et 246	Non recommandée pour le suivi de la VGAI LT du toluène (indicative – catégorie 2)	Non recommandée pour le suivi des VGAI (catégorie 3)
	Prélèvement actif sur tube adsorbant Désorption solvant Analyse par head space - GC/FID	<i>DFG solvent mixtures method 4</i>	Recommandée pour le suivi de la VGAI LT du toluène avec l'adaptation du débit pour réaliser des mesures sur 24h à 7 jours (partiellement validée – catégorie 1B)	Non recommandée pour le suivi des VGAI par manque de données de validation (catégorie 3)
	Prélèvement continu par infra rouge à transformée de Fourier	NIOSH 3800	Non recommandée par manque de données sur la capacité de mesurer sur des durées	/

Substance	Méthode		Evaluation par l'Anses	
	Descriptif	protocoles	Toluène (Anses, 2018b)	Ethylbenzène (Anses, 2016b)
			d'au moins 24h pour le suivi de la VGAI LT du toluène (catégorie 3)	
en gras : références normatives recensées par l'OMS dans son annexe 4				
§ Norme portant sur les méthodes de mesure spécifiques du benzène dans l'air ambiant, considérées comme applicables aux autres composés de ces familles : éthylbenzène, xylènes (o-, p-, m-), styrène, toluène, 1,2,3 triméthylbenzène et 1,4 dichlorobenzène				
<i>en italique : protocoles spécifiques à l'air des lieux de travail</i>				

Tableau 19 : Description des méthodes de mesure identifiées pour les composés inorganiques

Substance	Méthode		Évaluation par l'Anses
	Descriptif	protocoles	NO ₂ (Anses, 2013c), O ₃ (non évalué)
NO ₂	Analyse en continu par chimiluminescence	NF EN 14211 Marley, 2004	Recommandée pour le suivi de la VGAI CT (validée – catégorie 1)
	Prélèvement actif par pompage avec un réactif d'absorption Analyse par spectrophotométrie ou chromatographie ionique	NF X 43-015 NF X 43-009 OSHA 182	Recommandée pour le suivi de la VGAI CT (validée – catégorie 1)
	Prélèvement passif par pompage avec un réactif d'absorption Analyse par spectrophotométrie ou chromatographie ionique	NF X 43-009 Ho Yu <i>et al.</i> , 2008 ISO 6768 NF 16339 NF ISO 16000-15 Hafkenscheid <i>et al.</i> (2009).	Recommandée pour le suivi de la VGAI LT (validée – catégorie 1)
	Méthode utilisant des tubes détecteurs pour échantillonnage rapide à lecture directe	NF ISO 16000-15 NF ISO 8761	Non recommandée pour le suivi des VGAI par manque de données de validation (catégorie 3)
O ₃	Méthode MTBH (methyl-2-benzothiazolinone hydrazine) Prélèvement passif Analyse par spectrophotométrie UV	EN 14412 (2004) EN 13528-3 (2003)	non évalués
	Méthode Nitrite Prélèvement passif Analyse par chromatographie ionique	EN 14412 (2004) EN 13528-3 (2003)	
	Analyse en continu par photométrie UV	EN 14625 (2013) ISO 13964 (1998)	

7.5 Conclusions

Des méthodes de mesure multi-composés et par famille chimique ou composés d'intérêt ont été identifiées afin de décrire et de discuter leur mise en œuvre pour la mesure des composés d'un mélange d'irritants.

Concernant les méthodes de mesure multi-composés, trois méthodes de mesure dans l'air des lieux de travail et l'air intérieur ont été recensées auprès des sources reconnues proposées dans la méthodologie du GT Métrologie, complétées par de la documentation de fabricants :

- Méthode n°1 : Prélèvement par canister avec préconcentration et analyse par chromatographie gazeuse (GC/MS) ;
- Méthode n°2 : Prélèvement actif sur tube adsorbant multicouche, désorption thermique et analyse par chromatographie gazeuse (GC/MS) ;
- Méthode n°3 : Analyseur par spectrométrie de masse à réaction de transfert de protons spectrométrie de masse proton-transfert-réaction (PTR-MS).

Ces méthodes visent la mesure de différents composés organiques volatils (COV). Les 2 premières ont déjà fait l'objet d'une évaluation selon la démarche mise en œuvre par le GT Métrologie. Cette démarche d'évaluation vise à recommander une ou plusieurs méthodes de référence permettant d'effectuer des mesures de concentration pour certaines substances du mélange d'irritants.

La méthode n°1 reposant sur un prélèvement par canister a été la seule méthode recommandée pour la mesure de l'acroléine. Cette méthode n'a pas été recommandée pour la mesure du toluène ou de l'éthylbenzène en raison d'une insuffisance de données de validation pour ces composés.

La méthode n°2 concerne la mesure de composés organiques volatils (COV) sur tube multi-adsorbant par désorption thermique suivie d'une analyse par chromatographie en phase gazeuse avec détection par détecteur à ionisation de flamme ou spectrométrie de masse. Il s'agit d'une méthode de *screening* pour laquelle il existe peu de données de validation.

La méthode n°3 reposant sur la spectrométrie de masse à ionisation chimique par transfert de protons a été développée pour la mesure dans l'air ambiant. Il s'agit d'un instrument de mesure en continu et à lecture directe appelé PTR-MS. Les données de la littérature font état de limites sur l'identification des composés, sur les interférences et contraintes de réglages ainsi que sur un traitement de données pour correction de biais. Les données de validation de ces instruments de mesure en continu et à lecture directe déployés dans les environnements intérieurs restent à documenter à ce jour.

La recherche bibliographique a identifié des articles scientifiques portant sur l'analyse simultanée de plusieurs COV et a permis de dresser une liste d'autres méthodes utilisées sur le terrain. Les études récentes portent sur les systèmes capteurs. Ce domaine technologique connaît une forte évolution depuis quelques années s'illustrant par une multiplication de systèmes capteurs disponibles sur le marché et un nombre croissant d'études et de projets sur le sujet. L'expertise de l'Anses dédiée à ces systèmes capteurs a montré que l'exactitude et la fiabilité des mesures des systèmes capteurs, bien que très variables selon les technologies et les polluants, restent inférieures à celles attendues dans les méthodes de référence. De plus, le manque de spécificité des systèmes capteurs pour les COV est un facteur limitant. Toutefois des améliorations sont en cours.

Concernant les méthodes de mesure par famille chimique, les méthodes classiquement mises en œuvre pour la mesure d'aldéhydes et d'hydrocarbures aromatiques ont été évaluées par le GT

Métrologie dans des expertises VGAI antérieures de l'Anses : formaldéhyde (2018), toluène (2018), éthylbenzène (2016), acétaldéhyde (2014), acroléine (2013) et NO₂ (2013).

La méthode reposant sur un support imprégné de 2,4-dinitrophénylhydrazine (2,4-DNPH) a été recommandée pour le formaldéhyde mais pas pour la mesure de l'acroléine. Des limites sont documentées dans la littérature ; elles concernent la dégradation des dérivés d'acroléine à la fois sur le support de prélèvement et dans la solution de désorption pour les méthodes de mesure reposant sur la réaction de l'acroléine avec la 2,4 DNPH. L'instabilité et la réactivité des dérivés formés sont aussi mentionnées pour le crotonaldéhyde car il s'agit d'un aldéhyde insaturé ; ces deux limites ne sont pas observées pour des aldéhydes saturés tels que le formaldéhyde ou l'acétaldéhyde.

Pour la mesure d'hydrocarbures aromatiques, les méthodes de mesure classiquement mises en œuvre reposent sur un prélèvement actif ou passif sur tube adsorbant, suivi d'une désorption par solvant ou désorption thermique et analyse par chromatographie gazeuse. Elles peuvent également servir à la mesure des COV par exemple les familles de terpènes et d'éthers de glycol. Le choix de l'adsorbant ou de la combinaison d'adsorbants peut se faire au regard des composés recherchés. Les caractéristiques des principaux adsorbants utilisés pour la mesure dans l'air ambiant et leur adaptation en fonction des caractéristiques physico-chimiques des substances sont reprises à titre indicatif en Annexe 15.

Pour les composés inorganiques, les méthodes de mesure du dioxyde d'azote (NO₂) et de l'ozone (O₃) recensées sont spécifiques, et seules celles du NO₂ ont été évaluées. Il s'agit soit de méthodes d'analyse en continu mises en œuvre dans le cadre de la réglementation relative à la surveillance de l'air ambiant, soit de méthodes de mesure reposant sur un prélèvement actif ou passif sur un tube avec un réactif d'absorption suivi d'une analyse par spectrophotométrie ou chromatographie ionique.

Au-delà de la méthode, la caractérisation d'une exposition de courte durée nécessite de mettre en œuvre une stratégie d'échantillonnage aussi bien d'un point de vue spatial que temporel. L'identification des sources et/ou des situations à l'origine de pics d'exposition est primordiale d'un point de vue sanitaire en vue de protéger des effets irritants. Cet objectif ne peut pas être satisfait par des méthodes de mesure globales telles que les nez électroniques ou capteurs non spécifiques qui ne permettent pas d'identifier les différents composés du mélange d'irritants en air intérieur.

Le recours à des instruments de mesure en continu et à lecture directe serait intéressant. Au cours de ces dernières années, plusieurs dispositifs de ce type ont été développés et pour certains commercialisés afin de renseigner l'évolution des concentrations en air ambiant. La mise en œuvre de méthodes de mesure visant à caractériser des expositions de courte durée diffère des stratégies habituellement mises en place notamment dans les campagnes de mesure réalisées dans le cadre de la réglementation française actuelle relative à la surveillance de la qualité de l'air intérieur dans certains établissements recevant du public (ERP). La majorité des niveaux de concentrations documentés dans la présente expertise repose sur des prélèvements réalisés sur plusieurs jours pouvant être répétés sur 2 périodes différentes de l'année.

Les systèmes capteurs ouvrent de nombreuses perspectives dans le domaine de la qualité de l'air, du fait de la miniaturisation et de l'acquisition de résultats de mesures en temps quasi réel. Toutefois le manque de spécificité des technologies actuelles ne permet pas de les utiliser pour étudier des mélanges de COV.

8 Mise en perspective

L'objectif de cette mise en perspective est d'identifier les substances qui contribuent le plus à la concentration normalisée (en équivalent formaldéhyde) d'un mélange d'irritants, à partir des données de concentrations dans l'air intérieur suivantes :

- Données « brutes » (concentrations des substances disponibles pour chaque échantillon) (Mandin *et al*, 2009 ; Dassonville *et al*, 2019, Mandin *et al*, 2017 ; Contribution extérieure laboratoire 2021) ;
- Données « traitées » (disponibilité des concentrations des substances sous la forme de moyenne, médiane, minimum, maximum, percentiles...; sans détail à l'échelle de l'échantillon) (Derbez *et al*, 2016 ; Jurvelin *et al*, 2003, Seraphin 2020).

Le Tableau 20 décrit les caractéristiques principales des différentes sources de données exploitées (des informations plus détaillées sont disponibles dans le Tableau 31 de l'Annexe 18).

Tableau 20 : Informations générales sur les sources de données utilisées pour la mise en perspective

Type d'EI	Logements			Bureaux				Ecoles	
Source des données	Jurvelin <i>et al</i> (2003)	Mandin <i>et al</i> (2009)	Derbez <i>et al</i> (2016)	Jurvelin <i>et al</i> (2003)	Mandin <i>et al</i> (2017)	Seraphin (2020)	Contribution extérieure laboratoire (2021)	Dassonville <i>et al</i> (2019)	
Zone géographique	Finlande (Helsinki)	France	France	Finlande (Helsinki)	Europe	France (Nouvelle Aquitaine)	France	France	
Période	été-automne 1997	oct 2003 - déc 2005	2012 - 2015	été-automne 1997	été 2012	hiver 2012-2013	oct 2018 -juin 2019	2016 - 2021	juin 2013 - juin 2017
Nombre de données	n = 15 logements	n = 567 logements	n = 72 logements	n = 9 bureaux	n ≈ 140 bureaux (37 immeubles de bureaux)	n ≈ 100 bureaux (30 immeubles de bureaux)	n = 316 bureaux	n = 301 écoles	
Méthode de mesure	Prélèvements actifs	Prélèvements passifs		Prélèvements actifs	Prélèvements passifs	Prélèvements actifs	Prélèvements passifs	Prélèvements passifs	
Durée échantillonnage	48h	1 semaine	1 semaine	48h	5 jours	6h	4,5 jours	5 jours	
Nature des données de concentrations disponibles	Données traitées	Données brutes	Données traitées	Données traitées	Données brutes	Données traitées	Données brutes	Données brutes	
Nombre de substances du mélange d'irritants investiguées	5	11	13	5	14	17	4	12	

A partir des concentrations dans l'air et des facteurs de puissance relative (RPF), les concentrations équivalentes toxiques en formaldéhyde de l'ensemble des substances mesurées, puis la concentration normalisée du mélange d'irritants (C_m) ont été calculées (cf. Équation 2) pour chaque échantillon. Pour chaque échantillon, la contribution de chaque substance du mélange d'irritants au calcul de la C_m a ensuite été évaluée en utilisant l'Équation 3.

Équation 3 : Contribution des substances du mélange au calcul de la Cm

$$\text{Contribution} = (C_i \times RPF_i) / C_m$$

« C_i » : concentration d'une substance i

« RPF_i » : facteur d'équivalence toxique de la substance i

« C_m » : concentration normalisée du mélange

La contribution « réelle » à la Cm de chaque substance mesurée dans un échantillon donné a été calculée. Pour les substances concernées, l'analyse a ensuite porté sur la médiane (P50) et le percentile 99 (P99) de la contribution au calcul de la Cm. Le P99 dans l'analyse des contributions relatives des substances à la Cm permet de prendre en compte des situations « extrêmes » (le pourcentage des concentrations les plus élevées).

Lorsque des données brutes n'étaient pas disponibles, une « contribution indicative moyenne » a, par défaut, été calculée à partir des données de concentrations moyennes des substances en mélange.

Le détail des contributions « réelles » et des contributions « indicatives » estimées pour les substances du mélange d'irritants est disponible dans le Tableau 32 en Annexe 18. Le Tableau 33 de l'Annexe 18 synthétise les contributions à la Cm pour les substances du mélange d'irritants et présente des données complémentaires à considérer dans l'analyse de ces contributions.

Les substances qui contribuent le plus au calcul de la Cm sont le **formaldéhyde (53-99%)**, l'**ozone (21-88%)**, puis l'**acroléine (7-82%)**. Dans l'ensemble, les substances pour lesquelles le RPF est élevé contribuent régulièrement à plus de 5% au calcul de la Cm. Il est à noter que le toluène, qui est la substance avec le RPF le plus faible (RPF = 0 0009), peut contribuer à hauteur de 7% au calcul de la Cm.

La Figure 10 présente la répartition des substances selon leur contribution à la Cm calculée à partir du P99 de la contribution réelle et des contributions indicatives moyennes. Les contributeurs majoritaires (> 10%) sont de familles chimiques différentes et il n'est pas possible de déployer une seule méthode permettant de tous les mesurer. Le coût des mesures à effectuer augmente d'abord selon le nombre de prélèvements à mettre en œuvre et ensuite avec le nombre de substances à analyser dans chaque prélèvement.

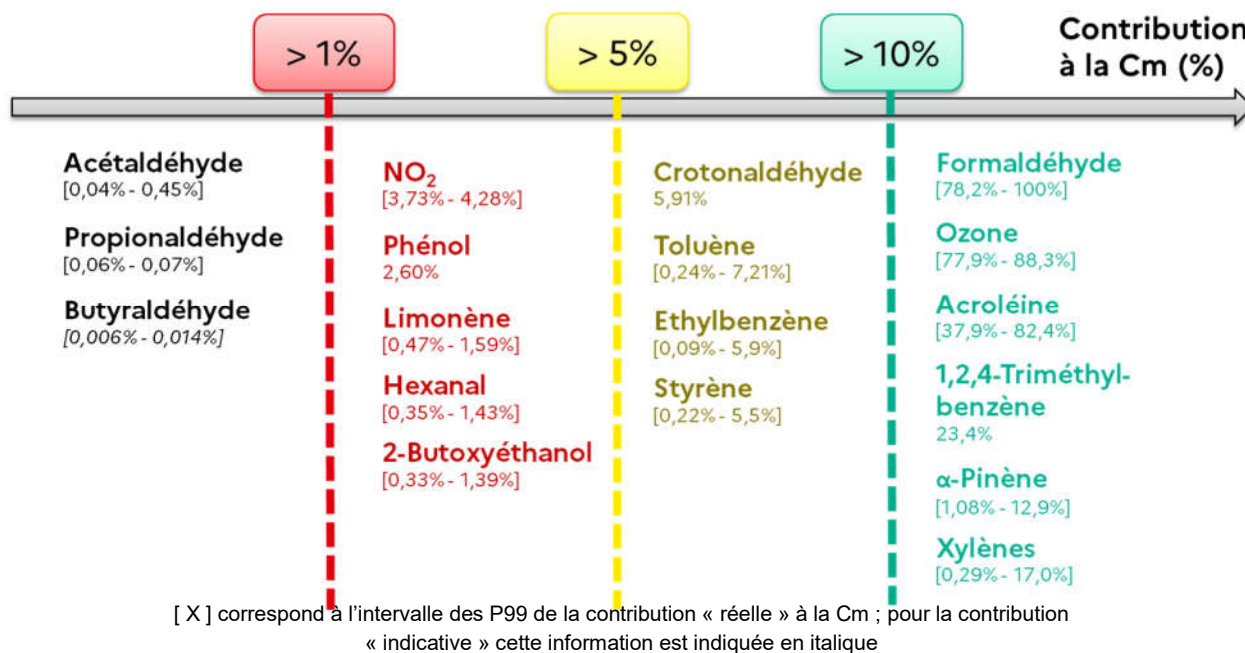


Figure 10 : Répartition des substances du mélange d'irritants selon leur contribution au calcul de la Cm

Plusieurs limites ont été identifiées :

- La représentativité des niveaux de concentrations mesurés : certaines données sont anciennes et par conséquent non représentatives des concentrations actuelles qui ont pu évoluer avec la réglementation. Selon les substances, la contribution à la Cm peut donc être sur- ou sous-estimée. L'OQAI a déjà comparé les données de concentrations mesurées dans la campagne BPE avec celles mesurées dans la CNL-1, pour les substances communes aux 2 campagnes et les résultats sont présentés dans le Tableau 33 en Annexe 18. Les résultats de la CNL-2 permettront d'apporter des précisions complémentaires.
- L'adéquation des données mesurées avec les effets sanitaires considérés : les mesures sont majoritairement réalisées sur un pas de temps d'une semaine et correspondent à des concentrations moyennées sur la durée du prélèvement, alors que les effets considérés apparaissent pour des expositions aiguës. Cette mesure sur plusieurs jours pourrait sous-estimer les contributions de certaines substances au calcul de la Cm.
- La disponibilité de données de concentrations : l'analyse de la contribution à la Cm est conditionnée par la disponibilité de données de mesures. Certaines substances telles que le formaldéhyde, l'acétaldéhyde ou le toluène sont fréquemment mesurées alors que d'autres telles que l'ozone ou le crotonaldéhyde le sont rarement. L'absence ou la disponibilité limitée de données peut conduire à une sous-estimation de la contribution à la Cm pour les substances concernées.
- Les difficultés de mesure pour certaines substances : à titre d'exemple, la méthode de mesure par diffusion sur un support imprégné de 2,4 DNPH sous-estime les niveaux de concentrations en acroléine et crotonaldéhyde.

9 Bibliographie

- Abraham M.H., Whiting G.S., Alarie Y., Morris J.J., Taylor P.J., Doherty R.M., Taft R.W., Nielsen G.D. (1990) Hydrogen Bonding 12. A New QSAR for Upper Respiratory Tract Irritation by Airborne Chemicals in Mice. 9, 6-10.
- Achille J., Ramalho O., Boulanger G., Perouel G., Garnier G., Mandin C. (2018) « Quels sont les nouveaux polluants d'intérêt dans l'air intérieur des logements ? » Acte de congrès SFSE 2018.
- Afsset (*Agence française de sécurité sanitaire de l'environnement et du travail*) (2007) Valeurs guides de qualité d'air intérieur. Le formaldéhyde.
- Alarie Y. (1966) Irritating properties of airborne materials to the upper respiratory tract. Arch Environ Health 13, 433-449.
- Alarie Y. (1973a) Sensory irritation by airborne chemicals. CRC Crit Rev Toxicol 2, 299-363.
- Alarie Y. (1973b) Sensory irritation of the upper airways by airborne chemicals. Toxicol Appl Pharmacol 24, 279-297.
- Alarie Y. (1981a) A bioassay to evaluate the potency of airborne sensory irritants and predict acceptable levels of exposure in man. Fd.Cosmet.Toxicol. 19, 623-626.
- Alarie Y. (1981b) Dose-response analysis in animal studies: prediction of human responses. Environ Health Perspect 42, 9-13.
- Alarie Y. (1981c) Toxicological evaluation of airborne chemical irritants and allergens using respiratory reflex reactions. In: Proceedings of the Inhalation Toxicology and Technology Symposium (Leong BKJ, ed). Ann Arbor, MI:Ann Arbor Science Publications, 207–231.
- Alarie Y. (2000) Computerized animal bioassay to evaluate the effects of airborne chemicals on the respiratory tract. In Indoor Air Quality Handbook (J. D. Spengler, J. M. Samet, and J. F. McCarthy, Eds.), p. 24.1-24.25. McGraw-Hill, New York.
- Alarie Y., Luo, J.E. (1986) Sensory irritation by airborne chemicals: a basis to establish acceptable levels of exposure. In Toxicology of the nasal passages (C. S. Barrow, Ed.), pp. 91-100. Hemisphere Publishing Co., New York.
- Alarie Y., Nielsen G.D., Andonian-Haftvan J., Abraham M.H. (1995) Physicochemical properties of nonreactive volatile organic chemicals to estimate RD50: alternatives to animal studies. Toxicol Appl Pharmacol 134, 92-99.
- Alarie Y., Nielsen G.D., Schaper M.M. (2000) Animal bioassays for evaluation of indoor air quality. In Indoor Air Quality Handbook (J. D. Spengler, J. M. Samet, and J. F. McCarthy, Eds.), p. 23.1-23.49. McGraw-Hill, New York.
- Alarie Y., Schaper M., Nielsen G.D., Abraham M.H. (1998) Structure-activity relationships of volatile organic chemicals as sensory irritants. Arch Toxicol 72, 125-140.
- Anses (2013a) (*en cours de mise à jour*) Proposition de valeurs guides de qualité d'air intérieur – L'acroléine. Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail, Maisons-Alfort. 174 p.
- Anses (2013b) Document repère pour l'établissement de valeurs limites applicables en milieu professionnel pour les agents chimiques ayant un effet uniquement irritant ou corrosif. Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail, Maisons-Alfort. 44 p.
- Anses (2013c) Proposition de valeurs guides de qualité d'air intérieur – Le dioxyde d'azote. Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail, Maisons-Alfort. 150 p.
- Anses (2014) Proposition de valeurs guides de qualité d'air intérieur – L'acétaldéhyde. Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail, Maisons-Alfort. 154 p.

- Anses (2016a) Proposition de valeurs guides de qualité d'air intérieur. Méthode d'élaboration de valeurs guides de qualité d'air intérieur. Avis de l'Anses et rapport d'expertise collective. Seconde édition - mise à jour en 2016. Maisons-Alfort, 90 p.
- Anses (2016b) Proposition de valeurs guides de qualité d'air intérieur – L'éthylbenzène. Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail, Maisons-Alfort. 182 p.
- Anses (2018a) Mise à jour de valeurs guides de qualité d'air intérieur – Le formaldéhyde. Février 2018 ; Edition scientifique. Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail, Maisons-Alfort. 214p.
- Anses (2018b) Proposition de valeurs guides de qualité d'air intérieur – Le toluène. Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail, Maisons-Alfort. 160 p.
- Anses (2020) Méthodologie d'évaluation des méthodes de mesure dans l'air des milieux de travail et l'air intérieur. Maisons-Alfort. Rapport d'expertise collective. 58p.
- Anses (2022a) Etat des connaissances sur les approches existantes pour la prise en compte des mélanges - Réflexion pour l'élaboration de valeurs de référence. Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail, Maisons-Alfort. 125 p.
- Anses. (2022b). Utilisation de micro-capteurs pour le suivi de la qualité de l'air intérieur et extérieur. (saisine 2018-SA-0271). Maisons-Alfort : Anses, 178 p.
- Appelman L.M., Woutersen R.A., Feron V.J. (1982) Inhalation toxicity of acetaldehyde in rats. I. Acute and subacute studies. *Toxicology*. 23, 293-307.
- Appelman L.M., Woutersen R.A., Feron V.J., Hoofman R.N., Notten W.R. (1986) Effect of variable versus fixed exposure levels on the toxicity of acetaldehyde in rats. *J. Appl. Toxicol.* 6, 331-336.
- Arts, J.H., de Heer C., Woutersen R.A. (2006) Local effects in the respiratory tract: relevance of subjectively measured irritation for setting occupational exposure limits. *Int Arch Occup Environ Health* **79**, 283–298. <https://doi.org/10.1007/s00420-005-0044-9>
- ASTM (*American Society for Testing and Materials*) (2004) Standard Test Method for Estimating Sensory Irritancy of Airborne Chemicals West Conshohocken, PA ASTM International.
- ATSDR. (2001) Guidance for the Preparation of an Interaction Profile. Agency for Toxic Substances and Disease Registry Public Health Service. Division of Toxicology. Atlanta:
- ATSDR (2004) Guidance manual for the assessment of joint toxic action of chemical mixtures. . Atlanta: Agency for Toxic Substances and Disease Registry.
- Babiuk C, Steinhagen WH, Barrow CS. (1985) Sensory irritation response to inhaled aldehydes after formaldehyde pretreatment. *Toxicol Appl Pharmacol* (1985) Jun 15;79(1):143-9
- Barrow CS, Buckley LA, James RA, Steinhagen WH, Chang JCF (1986) Sensory irritation: studies on correlation to pathology, structure-activity, tolerance development, and prediction of species differences to nasal injury. In: *Toxicology of Nasal Passages* (Barrow CS, ed). Washington, DC: Hemisphere, 101–122
- Barrow, C. S., Alarie, Y., Warrick, J. C., & Stock, M. A. F. (1977). Comparison of the Sensory Irritation Response in Mice to Chlorine and Hydrogen Chloride. *Archives of Environmental Health: An International Journal*, 32(2), 68–76. doi:10.1080/00039896.1977.10667258
- Bättig K., Grandjean E., Turrian V. (1956) Damage to health after long-term exposure to trimethylbenzene in a paint shop [in German] *Z. Prav. Med.* 1956;1:389–403.
- Belanger K., Beckett W., Triche E., Bracken M.B., Holford T., Ren P., McSharry J.E., Gold D.R., Platts-Mills T.A., Leaderer B.P. (2003) Symptoms of wheeze and persistent cough in the first year of life: associations with indoor allergens, air contaminants, and maternal history of asthma. *American Journal of Epidemiology*, 158:195–202.
- Belkebir E, Rousselle C, Duboudin C, Bodin L, Bonvallot 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.

- Bender J.R., Mullin L.S., Grapel G.J, Wilson W.E. (1983) Eye irritation response of humans to formaldehyde. *Am. Ind. Hyg. Assoc. J.* 44:463-465.
- Bergers W.W.A., Beyersbergen van Henegouwen A.G., Hammer A.H., Bruijnzeel P.L.B. (1996) Breathing Patterns of Awake Rats Exposed to Acrolein and Perfluorobutylene Determined with an Integrated System of Nose-Only Exposure and Online Analyzed Multiple Monitoring of Breathing, *Inhalation Toxicology*, 8:1, 81-93, DOI: 10.3109/08958379609005428
- Blomberg A., Krishna M.T., Helleday R., Söderberg M., Ledin M.C., Kelly F.J., Frew A.J., Holgate S.T., Sandström T. (1999) Persistent airway inflammation but accommodated antioxidant and lung function responses after repeated daily exposure to nitrogen dioxide. *Am J Respir Crit Care Med* 159: 536-543.
- Bos P.M.J., Busschers M., Arts J.H.E. (2002) Evaluation of the sensory irritation test (Alarie test) for the assessment of respiratory tract irritation. *J. Occup. Environ. Med.* 44, 968e976.
- Boucher R.C. (1981). Mechanisms of pollutant induced airways toxicity. *Clin Chest Med*; 2(3): 377-392.
- Broche L. (2015) Étude des lésions pulmonaires associées à la ventilation mécanique par imagerie synchrotron – Thèse de doctorat / Université de Picardie Jules Verne/ESRF <file:///C:/Users/CEA54~1.FOU/AppData/Local/Temp/TheseBroche.pdf>
- Brooks S.M., Weiss M.A., Bernstein I.L. (1985) Reactive airways dysfunction syndrome (RADS). Persistent asthma syndrome after high level irritant exposures. *Chest*. Sep;88(3):376-84. doi: 10.1378/chest.88.3.376. PMID: 4028848.
- Brüning Thomas · Rüdiger Bartsch · Hermann Maximilian Bolt · Herbert Desel · Hans Drexler · Ursula Gundert-Remy · Andrea Hartwig · Rudolf Jäckh · Edgar Leibold · Dirk Pallapies · Albert W. Rettenmeier · Gerhard Schlüter · Gisela Stropp · Kirsten Sucker · Gerhard Triebig · Götz Westphal · Christoph van Thriel Arch (2014) Sensory irritation as a basis for setting occupational exposure limits - *Arch Toxicol.* 2014; 88(10): 1855–1879.
- Bruno Buchholz, Jazmín Kelly, Eduardo Bernatene, Nahuel Méndez Diodati and Ricardo J. Gelpi (2017) Antagonistic and Synergistic Activation of Cardiovascular vagal and Sympathetic Motor Outflows in Trigeminal Reflexes *Front. Neurol.* 8:52. doi: 10.3389/fneur.2017.00052.
- Buckley L.A., Jiang X.Z., James R.A., Morgan K.T., Barrow C.S. (1984) Respiratory tract lesions induced by sensory irritants at the RD50 concentration. *Toxicol Appl Pharmacol.* Jul;74(3):417-29. doi: 10.1016/0041-008x(84)90295-3.
- Buszewski B, Grzywinski D, Ligor T, Stacewicz T, Bielecki Z, Wojtas J. (2013) Detection of volatile organic compounds as biomarkers in breath analysis by different analytical techniques, *Bioanalysis* 5, 18, 2287–2306.
- Bylin G., Lindvall T., Rehn T., Sundin B. (1985) Effects of short-term exposure to ambient nitrogen dioxide concentrations on human bronchial reactivity and lung function. *Eur Respir J* 66: 205-217.
- Cain W.S., de Wijk R.A., Jalowayski A.A., Caminha G.P., Schmidt R. (2005) Odor and chemesthesis from brief exposure to TXiB. *Indoor Air* 15, 445–458.
- Canha N, Mandin C, Ramalho O, Wyart G, Riberon J, Dassonville C, Hanninen O, Almeida SM, Derbez M (2016) Assessment of ventilation and indoor air pollutants in nursery and elementary schools in France. *Indoor Air* 26 (3):350-365. doi:10.1111/ina.12222.
- Carpenter C.P., Pozzani U.C., Weil C.S., Nair J.H. Keck G.A. (1956) The toxicity of butyl cellosolve solvent. *A.M.A. Archives of Industrial Health*, 14(2), 114- 131.
- Carpenter C.P., Shaffer C.B., Weil C.S., Smyth H. F. Jr (1944) Studies on the inhalation of 1,3-butadiene; with a comparison of its narcotic effect with benzol, toluol, and styrene, and a note on the elimination of styrene by the human. *J Ind Hyg Toxicol* 26:69-78.
- Cassee F.R. Feron V.J. (1994) Biochemical and histopathological changes in nasal epithelium of rats after 3-day intermittent exposure to formaldehyde and ozone alone or in combination, *Toxicol. Lett.*, 72, 257–268.

- Cassee F.R., Groten J.P., Feron V.J. (1996) Changes in the nasal epithelium of rats exposed by inhalation to mixtures of formaldehyde, acetaldehyde and acrolein, *Fund. Appl. Toxicol.*, 29, 208–218.
- Cassee F.R., Groten J.P., Feron, V.J. (1994) Combined exposure of rat upper respiratory tract epithelium to aldehydes, *Human Exp. Toxicol.*, 13, 726.
- Cassee FR, Arts JH, Groten JP, Feron VJ. (1996) Sensory irritation to mixtures of formaldehyde, acrolein, and acetaldehyde in rats. *Arch Toxicol.*;70: 329–337.
- Castleman W.L., Dungworth D.L., Schwartz L.W., Tyler W.S. (1980) Acute respiratory bronchiolitis: an ultrastructural and autoradiographic study of epithelial cell injury and renewal in rhesus monkeys exposed to ozone. *Am J Pathol*; 98(3): 811-840.
- CE (2015) SINPHONIE Schools Indoor Pollution & Health Observatory Network in Europe. Final report. Commission européenne.
- Chang J.C., Steinhagen W.H., Barrow C.S. (1981) Effect of single or repeated formaldehyde exposure on minute volume of B6C3F1 mice and F-344 rats. *Toxicol Appl Pharmacol.* 1981 Dec;61(3):451-9. doi: 10.1016/0041-008x(81)90368-9.
- Chang J.C.F., Barrow C.S. (1984) Sensory irritation tolerance and cross-tolerance in F-344 rats exposed to chlorine or formaldehyde gas, *Toxicol. Appl. Pharmacol.*, 76, 319–327.
- Chan-Yeung M., Lam S., Kennedy S.M., Frew A.J. (1994) Persistent asthma after repeated exposure to high concentrations of gases in pulp-mills. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*, 149, pp. 1676-1680.
- Clark D.G., Butterworth S.T., Martin J.G., Roderick H.R., Bird M.G. (1989) Inhalation toxicity of high flash aromatic naphtha. *Toxicol Ind Health.* 1989 May;5(3):415-28. doi: 10.1177/074823378900500303.
- Clausen P.A., Wilkins C.K., Wolkoff P., Nielsen G.D. (2001) Chemical and biological evaluation of a reaction mixture of R-(+)-limonene/ozone: formation of strong airway irritants. *Environ Int.* Jun;26(7-8):511-22. doi: 10.1016/s0160-4120(01)00035-6.
- Costigan, S., Lang, B. and Collard, J. (2014) Risk assessment approach for E-cigarette flavours. EUROTOX poster.
- COT (*Committee on toxicity of chemicals in food, consumer products and the environment*) (2019) Framework for risk assessment of flavouring compounds in electronic nicotine (and non-nicotine) delivery systems (E(N)NDS – e-cigarettes), TOX2019-24-1.
- Cruzan G., Cushman J.R., Andrews L.S., Granville G.C., Johnson K.A., Bevan C., Hardy C.J., Coombs D.W., Mullins P.A., Brown W.R. (2001) Chronic toxicity/oncogenicity study of styrene in CD-1 mice by inhalation exposure for 104 weeks. *J Appl Toxicol.* May-Jun;21(3):185-98. doi: 10.1002/jat.737.
- Cruzan G., Cushman J.R., Andrews L.S., Granville G.C., Johnson K.A., Hardy C.J., Coombs D.W., Mullins P.A., Brown W.R. (1998) Chronic toxicity/oncogenicity study of styrene in CD rats by inhalation exposure for 104 weeks. *Toxicol Sci.* Dec; 46(2):266-81. doi: 10.1006/toxs.1998.2533.
- Cruzan G., Cushman J.R., Andrews L.S., Granville G.C., Miller R.R., Hardy C.J., Coombs D.W., Mullins P.A. (1997) Subchronic inhalation studies of styrene in CD rats and CD-1 mice. *Fundam Appl Toxicol.* Feb; 35(2):152-65. doi: 10.1006/faat.1996.2273.
- Dalton, P. (2002) Odor, irritation and perception of health risk. *IAOEH* 75, 283–290. <https://doi.org/10.1007/s00420-002-0312-x>
- Darley E.F., Middleton J.T., Garber, M.J. (1960) Plant damage and eye irritation from ozone-hydrocarbon reactions. *J. Agr. Food Chem.* 8:483-485.
- Dassonville C., Gregoire A., Sutharsini S., Berthineau B., Derbez M., Ramalho O., Riberon J., Mandin C. (2019) Indoor air quality in French schools: results from a nationwide survey. Rapport. 18p.

- de Ceaurriz J.C., Micillino J.C., Bonnet P., Guenier J.P. (1981) Sensory irritation caused by various industrial airborne chemicals. *Toxicol Lett.* Oct;9(2):137-43. doi: 10.1016/0378-4274(81)90030-8. PMID: 7302985.
- Derbez M., Wyart G., Douchin F., Ramalho O., Ribéron J., Kirchner S. et Mandin C. (2016) Base de référence nationale sur la qualité de l'air intérieur et le confort des occupants de bâtiments performants en énergie : deuxième état descriptif de la qualité de l'air intérieur et du confort de bâtiments d'habitation performants en énergie. [Rapport de recherche] OQAI - Observatoire de la qualité de l'air intérieur; CSTB - Centre scientifique et technique du bâtiment.. Février 2016.
- Dixon, R.M., 1948. The biochemical reactions of chemical warfare agents. *Biochem. Soc. Symp.* 2, 39-49.
- Dorman D.C., Struve M.F., Wong B.A., Gross E.A., Parkinson C., Willson G.A., Tan Y.M., Campbell J.L., Teeguarden J.G., Clewell H.J. 3rd, Andersen M.E. (2008) Derivation of an inhalation reference concentration based upon olfactory neuronal loss in male rats following subchronic acetaldehyde inhalation. *Inhal Toxicol.* 2008 Feb;20(3):245-56. doi: 10.1080/08958370701864250.
- Doty R.L., Cometto-Muniz J.E., Jalowayski A.A., Dalton P., Kendall-Reed M., Hodgson M. (2004) Assessment of upper respiratory tract and ocular irritative effects of volatile chemicals in humans. *Crit. Rev. Toxicol.* 34, 85–142.
- ECETOC (2006) Guidance for Setting Occupational Exposure Limits: Emphasis on Data-Poor Substances. Technical Report No. 101. European Centre for Ecotoxicology and Toxicology of Chemicals.
- EFSA (2009) Scientific Opinion on Risk Assessment for a Selected Group of Pesticides from the Triazole Group to Test Possible Methodologies to Assess Cumulative Effects from Exposure through Food from these Pesticides on Human Health. *EFSA Journal* 7 (9):1167 (1-187).
- EFSA (2013) Scientific Opinion on the identification of pesticides to be included in cumulative assessment groups on the basis of their toxicological profile. *EFSA Journal* 11 (7):3293.
- EFSA (2013) Scientific Opinion on the relevance of dissimilar mode of action and its appropriate application for cumulative risk assessment of pesticides residues in food. *EFSA Journal* 11 (12):3472-n/a. doi: 10.2903/j.efsa.2013.3472.
- EFSA. (2008) Opinion of the Scientific Panel on Plant Protection products and their Residues to evaluate the suitability of existing methodologies and, if appropriate, the identification of new approaches to assess cumulative and synergistic risks from pesticides to human health with a view to set MRLs for those pesticides in the frame of Regulation (EC) 396/2005. *EFSA Journal* 704:1-84.
- Emenius G., Pershagen G., Berglind N., Kwon H.J., Lewné M., Nordvall S.L., Wickman M. (2003) NO₂ as a marker of air pollution, and recurrent wheezing in children: a nested case-control study within the BAMSE birth cohort. *Occupational and Environmental Medicine*, 60:876–881.
- Ernstgård L., Iregren A., Sjögren B., Svedberg U., Johanson G. (2006) Acute effects of exposure to hexanal vapors in humans. *J Occup Environ Med.* Jun;48(6):573-80. doi: 10.1097/01.jom.0000215235.42071.68.
- Ernstgård, L., L. A., Wieslander, G., Nordback, D., Johanson, G., (2007) Acute effects of some volatile organic compounds emitted from water-based prints. *J. Occup. Environ. Med.* 49, 880e889.
- Erythropel, H.C., Jabba, S.V., DeWinter, T.M.m., Mendizabal, M., Anastas, P.T., Jordt, S.E. and Zimmerman, J.B. (2018) Formation of Flavorant–Propylene Glycol Adducts With Novel Toxicological Properties in Chemically Unstable E-Cigarette Liquids. *Nicotine and Tobacco Research*, x, 1-11.
- Esplugues A., Ballester F., Estarlich M., Llop S., Fuentes-Leonarte V., Mantilla E., Vioque J., Iñiguez C. (2011) Outdoor, but not indoor, nitrogen dioxide exposure is associated with persistent cough during the first year of life. *Science of the total environment*, 409:4667-4673.
- European Chemical Agency (ECHA) (2012) Guidance on Information Requirements and Chemical Safety Assessment. Chapter R.8. Characterization of Dose [concentration]-response for Human Health. Version: 2.1. European Chemical Agency, Helsinki

European Chemical Agency (ECHA) Guidance on Information Requirements and Chemical Safety Assessment. Chapter R.8. Characterization of Dose [concentration]-response for Human Health Version: 2.1 European Chemical Agency, Helsinki (2012)

European Chemical Agency (ECHA), 2012. Guidance on Information Requirements and Chemical Safety Assessment. Chapter R.8. Characterization of Dose [concentration]-response for Human Health. Version: 2.1. European Chemical Agency, Helsinki.

European Chemical Agency (ECHA), 2017. Guidance on Information Requirements and Chemical Safety Assessment. Chapter R.7a: Endpoint Specific Guidance. Version 6.0. European Chemical Agency, Helsinki Environmental Health Investigations Branch. Exposure Assessment Section, California Department of Public Health).

Evans, Richard M., Olwenn V. Martin, Michael Faust, and Andreas Kortenkamp (2016) Should the scope of human mixture risk assessment span legislative/regulatory silos for chemicals? *Science of The Total Environment* 543:757-764. doi: <http://dx.doi.org/10.1016/j.scitotenv.2015.10.162>.

Falk-Filipsson A., Löf A., Hagberg M., Hjelm E.W., Wang Z. (1993) d-limonene exposure to humans by inhalation: uptake, distribution, elimination, and effects on the pulmonary function., *J Toxicol Environ Health*. Jan;38(1):77-88.

Fannick N. (1982) Health Hazard Evaluation Report: Sandoz Colors and Chemicals, East Hanover, New Jersey. HETA-81-102-1244. Cincinnati, OH: National Institute for Occupational Safety and Health.

Feniak, G. (1966) The common chemical sense of the frog,. Suffeld Experimental Station, Ralston, Alberta, Canada, pp.

Ferguson, J. (1939) The use of chemical potentials as indices of toxicity. *Proceedings of the Royal Society of London. Series B, Biological Sciences* 848, 387-404.

Feron V.J., Kruyssen A., Til H.P., Immel H.R. (1978) Repeated exposure to acrolein vapour: subacute studies in hamsters, rats and rabbits. *Toxicology*. 1978 Feb;9(1-2):47-57. doi: 10.1016/0300-483x(78)90030-6.

Flickinger C.W. (1976) The benzenediols: catechol, resorcinol, and hydroquinone - a review of the industrial toxicology and current industrial exposure limits. *Am Ind Hyg Assoc J*. 37:596-506.

Fowles J., DiBartolomeis M. (2017) Toxicological Concerns from Inhaled Food Flavorings Found in Electronic (E-) Cigarette Aerosols. A Report from the Environmental Health Investigations Branch. Exposure Assessment Section, California Department of Public Health

Freeman G., Furioli N.J., Haydon G.B. (1966) Effects of continuous exposure of 0.8 ppm NO₂ on respiration of rats. *Arch Environ Health* 13: 454-456.

Gage J.C. (1970) The subacute inhalation toxicity of 109 industrial chemicals. *British journal of industrial medicine*, 27(1), 1–18. <https://doi.org/10.1136/oem.27.1.1>.

Gagnaire F., Marignac B., Hecht G., Héry M. (2002) Sensory irritation of acetic acid, hydrogen peroxide, peroxyacetic acid and their mixture in mice *Ann. Occup. Hyg.*, 46 pp. 97-102.

Gardner R.J., Burgess B.A., Kennedy G.L.Jr. (1985) Sensory irritation potential of selected nasal tumorigens in the rat. *Food Chem Toxicol*. Jan;23(1):87-92. doi: 10.1016/0278-6915(85)90225-x.

Garrett M.H., Hooper M.A., Hooper B.M., Abramson M.J. (1998) Respiratory symptoms in children and indoor exposure to nitrogen dioxide and gas stoves. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*, 158:891–895.

Gerarde H.W. (1962) The aromatic hydrocarbons. In *Industrial Hygiene and Toxicology*, Vol. II, Toxicology(D. W. Fassett and D. D. Irish, eds.), pp. 12 19- 1240. Interscience, New York.

Gordon R.E., Solano D., Kleinerman J. (1986). Tight junction alterations of respiratory epithelia following long term NO₂ exposure and recovery. *Exp Lung Res*; 11(3): 179-193.

Gray H. (1918) *Anatomy of the Human Body - twentieth edition thoroughly revised and re-edited by warren h. lewis illustrated with 1247 engravings philadelphia: lea & febiger, 1918 new york: bartleby.com, 2000.*

- Guffanti P., Pifferi V., Falciola L., Ferrante V. (2018) Analyses of odours from concentrated animal feeding operations: A review, *Atmospheric Environment*, 175, 100–108.
- Hansen J.S., Nørgaard A.W., Koponen I.K., Sørli J.B., Paidi M.D., Hansen S.W., Clausen P.A., Nielsen G.D., Wolkoff P., Larsen S.T. (2016) Limonene and its ozone-initiated reaction products attenuate allergic lung inflammation in mice. *J Immunotoxicol.* 2016 Nov;13(6):793-803. Epub 2016 Jul 19.
- Hasselblad V., Eddy D.M., Kotchmar D.J. (1992) Synthesis of Environmental Evidence: Nitrogen Dioxide Epidemiology Studies. *Journal of Air Waste Management Association*, 42:662-761.
- Health Council of the Netherlands (2002) Exposure to combinations of substances: a system for assessing health risks. The Hague.
- Hempel-Jørgensen A, Kjaergaard SK, Møhlhave L, Hudnell KH. Sensory eye irritation in humans exposed to mixtures of volatile organic compounds (1999) *Arch Environ Health.* Nov-Dec;54(6):416-24. doi: 10.1080/00039899909603373.
- Dieu Hien VT, Lin C, Thanh VC, Kim Oanh NT, Thanh BX, Weng CE, Yuan CS, Rene ER. (2019) An overview of the development of vertical sampling technologies for ambient volatile organic compounds (VOCs), *Journal of Environmental Management*, 247, 401–412.
- Hoechst A.G. (1984) Glyoxal 40 N, Study of the mutagenic potential in strains, of *Salmonella typhimurium* (Ames Test) and *Escherichia coli*; Report No. 84.0205, 24.04.1984, Frankfurt, unpublished.
- Hoechst A.G. (1984a) Glyoxal 40 N, Acute aerosol inhalation in male and female SPF-Wistar rats, 4 hours, LC50 [en allemand]; Report 84.0378, 19.09.1984, Frankfurt, unpublished.
- Hoechst A.G. (1984b) Glyoxal 40N. Acute dust inhalation in male and female SPF-Wistar rats. Four-hour LC50) [en allemand]; Report No. 84.0693, NTIS/OTS 0535128, EPA/OTS 86-920000800, NTIS, Springfield, VA.
- Hoechst A.G. (1995) Glyoxal 40 % (aqueous solution) Testing for subacute (29-days) inhalation toxicity in male and female Wistar rats. Report No. 94.1056, Frankfurt, unpublished.
- Hogg J.C. (1981). Bronchial mucosal permeability and its relationship to airways hyperreactivity. *J Allergy Clin Immunol*; 67: 421-425.
- Holgate S.T., Beasley R., Twentyman O.P. (1987). The pathogenesis and significance of bronchial hyper-responsiveness in airways disease. *Clin Sci*;73(6): 561-572.
- Holmstrom M., Wilhelmsson B., Hellquist H., Rosén G. (1989) Histological changes in the nasal mucosa in persons occupationally exposed to formaldehyde alone and in combination with wood dust. *Acta Otolaryngol (Stockh)* 107:120-129.
- Huang L., Qian H., Deng S., Guo J., Li Y., Zhao W., Yue Y. (2018) Urban residential indoor volatile organic compounds in summer, Beijing: Profile, concentration and source characterization. *Atmospheric Environment* 188 (2018) 1–11
- IGHRC (2009) Chemical Mixtures: A framework for assessing risks to human health (cr14). UK: Institute of Environment and Health, Cranfield University. The Interdepartmental Group on Health Risks from Chemicals.
- Ikeda, A., Horiguchi U., Koyoshi K. (1980) Research of the effect of air pollution. 2. Studies on biological effects of carbohydrates (on aldehydes) [en japonais]. *Kanagawa-ken Taiki Osen Chosa Kenkyu Hokoku* 22:193-196.
- ILSI (1999) A Framework for Estimating Pesticide Concentrations in Drinking Water for Aggregate Exposure Assessments. International Life Sciences Institute, Risk Science Institute Working Group, ILSI Research Foundation.
- INERIS (2003) HAPs - Evaluation de la relation dose-réponse pour des effets cancérigènes : approche substance par substance (facteurs d'équivalence toxique - FET) et approche par mélanges. Evaluation de la relation dose-réponse pour des effets non cancérigènes : Valeurs Toxicologiques de Référence (VTR). 64 pp.

- Jarnberg J., Johanson G., Lof A., Stahlbom, B. (1997) Inhalation toxicokinetics of 1,2,4-trimethylbenzene in volunteers: comparison between exposure to white spirit and 1,2,4-trimethylbenzene alone. *Sci Total Environ* 199(1-2):65-71.
- Johanson G. (1986) Physiologically based pharmacokinetic modeling of inhaled 2-butoxyethanol in man. *Toxicol Lett.* 1986 Nov;34(1):23-31.
- Jurvelin J. A., Edwards R. D., Vartiainen M., Pasanen P., Jantunen M. J. (2003) Residential Indoor, Outdoor, and Workplace Concentrations of Carbonyl Compounds: Relationships with Personal Exposure Concentrations and Correlation with Sources. *Journal of the Air & Waste Management Association*, 53:5, 560-573, DOI: 10.1080/10473289.2003.10466190
- Kane L.E., Alarie Y. (1978) Sensory irritation of select experimental photochemical oxidants. *Arch Environ Health.* Sep-Oct;33(5):244-50. doi: 10.1080/00039896.1978.10667343.
- Kane L.E., Alarie Y. (1979) Interaction of sulfur dioxide and acrolein as sensory irritants, *Toxicol. Appl.Pharmacol.*, 48, 305–315.
- Kane L.E., Barrow C.S., Alarie Y. (1979) A short-term test to predict acceptable levels of exposure to airborne sensory irritants. *Amer. Ind. Hyg. Assoc. J.* 40: 207-229.
- Kane L.E., Dombroske R., Alarie Y. (1980) Evaluation of sensory irritation from some common industrial solvents. *Am Ind Hyg Assoc J.* Jun;41(6):451-5. doi: 10.1080/15298668091425022.
- Kane LE, Alarie Y. (1977) Sensory irritation to formaldehyde and acrolein during single and repeated exposures in mice. *Am Ind Hyg Assoc J.* Oct;38(10):509-22. doi: 10.1080/0002889778507665.
- Keenan K.P., Combs J.W., McDowell E.M. (1982). Regeneration of hamster tracheal epithelium after mechanical injury I, II, III. *Virchows Archiv*; 41: 193-252.
- Keenan K.P., Wilson T.S., McDowell E.M. (1983). Regeneration of hamster tracheal epithelium after mechanical injury IV. *Virchows Archiv*; 41: 213-240.
- Kiesswetter E., van Thriel C., Schäper M., Blaszkewicz M., Seeber A. (2005) Eye blinks as indicator for sensory irritation during constant and peak exposures to 2-ethylhexanol. *Environ Toxicol Pharmacol* 19(3):531–541. <https://doi.org/10.1016/j.etap.2004.12.056>.
- Kipen H.M., Blume R., Hutt D. (1994) Asthma experience in an occupational and environmental medicine clinic. Low-dose reactive airways dysfunction syndrome. *Journal of Occupational Medicine*, 36,pp. 1133-1137.
- Kleinbeck S., Juran S., Kiesswetter E., Schäper M., Blaszkewicz M., Brüning T., van Thriel C. (2008) Evaluation of ethyl acetate on three dimensions: investigation behavioral physiological and psychological indicators of adverse chemosensory effects. *Toxicol.Lett.*182,102–109.
- Kleinbeck S., Schäper M., Zimmermann A., Blaszkewicz M., Brüning T., van Thriel C. (2017) Prediction of human sensory irritation due to ethyl acrylate: the appropriateness of time-weighted average concentration x time models for varying concentrations. *Arch Toxicol* 91(9):3051–3064. <https://doi.org/10.1007/s00204-017-1934-9>.
- Kleinbeck S., Schäper M., Pacharra M., Lehmann M.L., Golka K., Blaszkewicz M., Brüning T., van Thriel C. (2020) A short-term inhalation study to assess the reversibility of sensory irritation in human volunteers. *Arch Toxicol* 94, 1687–1701. <https://doi.org/10.1007/s00204-020-02703-8>.
- Kohn A.N. (1978) Ocular toxicity of styrene. *Am J Ophthalmol* 85:569-570.
- Korsak Z., Rydzynski K., Jajte J. (1997) Respiratory irritative effects of trimethylbenzenes: an experimental animal study. *Int J Occup Med Environ Health* 10, 303-311.
- Korsak Z., Stetkiewicz J., Majcherek W., Stetkiewicz I., Jajt, J., Rydzynski, K. (2000a) Sub-chronic inhalation toxicity of 1,2,4-trimethylbenzene (pseudocumene) in rats. *Int J Occup Med Environ Health* 13(2):155-164.
- Korsak Z., Swiercz R., Rydzynski K. (1995) Toxic effects of acute inhalation exposure to 1,2,4-trimethylbenzene (pseudocumene) in experimental animals. *Int J Occup Med Environ Health*.;8(4):331-7.

- Kortenkamp, A., T. Backhaus, and M. Faust (2009) State of the art report on mixture toxicity. European Commission.
- Krol S., Zabiegała B., Namieśnik J. (2010) Monitoring VOCs in atmospheric air II. Sample collection and preparation, Trends in Analytical Chemistry, Vol. 29, No. 9, 1101-1112.
- Kulle T.J., Sauder L.R., Hebel J.R., Green D.J., Chatham M.D. (1987) Formaldehyde dose-response in healthy nonsmokers. JAPCA. Vol 37, no. 8:919-924.
- Kupczewska-Dobecka M., Socko R., Czerczak S. (2006) RD50 Value as the Criterion for Setting Maximum Admissible Levels of Occupational Exposure to Irritants in Poland, International Journal of Occupational Safety and Ergonomics, 12:1, 95-99, DOI: 10.1080/10803548.2006.11076672).
- Kuwabara Y., Alexeeff G.V., Broadwin R., Salmon A.G. (2007) Evaluation and Application of the RD50 for Determining Acceptable Exposure Levels of Airborne Sensory Irritants for the General Public. Environmental Health Perspectives, 115, 1609-1616.
- Lang I., Bruckner T., Triebi, G. (2008) Formaldehyde and chemosensory irritation in humans: a controlled human exposure study. Regul. Toxicol. Pharmacol. 50 23–36.
- Larsen S.T., Hougaard K.S., Hammer M., Alarie Y., Wolkoff P., Clausen P.A., Wilkins C.K., Nielsen G.D. (2000) Effects of R-(+)- and S-(-)-limonene on the respiratory tract in mice. Hum Exp Toxicol. Aug;19(8):457-66. doi: 10.1191/096032700682694233.
- Li R., Weller E., Dockery D.W., Neas L.M., Spiegelman D. (2006) Association of indoor nitrogen dioxide with respiratory symptoms in children: application of measurement error correction techniques to utilize data from multiple surrogates. *Journal of Exposure Science and Environmental Epidemiology*, 16:342–350.
- Ling ZH, Guo H., Cheng HR, Yu YF (2011) Sources of ambient volatile organic compounds and their contributions to photochemical ozone formation at a site in the Pearl River Delta, southern China, Environmental Pollution, 159, 2310-2319.
- Liu W., Zhang J., Zhang L., Turpin B.J., Weisel C.P., Morandi M.T., Stock T.H., Colome S., Korn L.R. (2006) Estimating contributions of indoor and outdoor sources to indoor carbonyl concentrations in three urban areas of the United States. Atmospheric Environment 40 (2006) 2202–2214
- Magnus P., Nafstad P., Øie L., Carlsen K.C., Becher G., Kongerud J., Carlsen K.H., Samuelsen S.O., Botten G., Bakkeiteig L.S. (1998) Exposure to nitrogen dioxide and the occurrence of bronchial obstruction in children below 2 years. *International Journal of Epidemiology*, 27:995-999.
- Man S.F.P., Hulbert W.C. (1988). Airway repair and adaptation to inhalation injury in "Pathophysiology and Treatment of Inhalation Injuries". Taylor and Francis, New York.
- Mandin C., Derbez M., Lucas JP. (2009) Campagne nationale « Logements » de l'Observatoire de la qualité de l'air intérieur : de la description de la pollution intérieure à sa compréhension. Pollution atmosphérique N° 204 - Octobre-décembre 2009.
- Mandin, Trantallidi M, Cattaneo A, Canha N, Mihucz VG, Szigeti T, Mabilia R, Perreca E, Spinazzè A, Fossati S, De Kluizenaar Y, Cornelissen E, Sakellaris I, Saraga D, Hänninen O, De Oliveira Fernandes E, Ventura G, Wolkoff P, Carrer P, Bartzis J (2017) Assessment of indoor air quality in office buildings across Europe – The OFFICAIR study. Sci Total Environ 579:169-178. doi:10.
- Mauderly J.L., Samet J.M. (2009) Is There Evidence for Synergy Among Air Pollutants in Causing Health Effects? Environmental Health Perspectives; volume 117, number 1, January 2009. <https://doi.org/10.1289/ehp.11654>.
- Mautz, W. J., Kleinman, M. T., Phalen, R. F., Crocker, T. T. (1988) Effects of exercise exposure on toxic interactions between inhaled oxidants and aldehyde air pollutants, J. Toxicol. Environ. Health, 25, 165–177.
- McGrath J.J., Smith DL. (1984) Respiratory responses to nitrogen dioxide inhalation: Subtitle: Nitrogen dioxide. J Environ Sci Health, Part A: Environ Sci Eng 19: 417-431. <http://dx.doi.org/10.1080/10934528409375168>.

- Meyers F.H., Hine C.H. (1961) Some experiences with nitrogen dioxide in animals and man. Presented at the Fifth Air Pollution Medical Research Conferences, Dec. 4-7.
- Midzenski M.A., McDiarmid M.A., Rothman N., Kolodner K. (1992) Acute high dose exposure to benzene in shipyard workers. *Am J Ind Med*; 22(4):553-65. doi: 10.1002/ajim.4700220410.
- Moldoveanu B, Otmishi P, Jani P, Walker J, Sarmiento X, Guardiola J, Saad M, Yu J. Inflammatory mechanisms in the lung. (2009) *J Inflamm Res.* 2:1-11. Epub 2008 Dec 16.
- Muller J., Greff G. (1984) Recherche de relations entre toxicité de molécules d'intérêt industriel et propriétés physico-chimiques: Test d'irritation des voies aériennes supérieures appliqué à quatre familles chimiques. *Food and Chemical Toxicology*. Volume 22, Issue 8, August 1984, Pages 661-664.
- Murphy S.D., Ulrich C.E., Frankowitz, SH; Xintaras, C. (1964). Altered function in animals inhaling low concentrations of ozone and nitrogen dioxide. *Am Ind Hyg Assoc J* 25: 246-253. <http://dx.doi.org/10.1080/00028896409342583>.
- Neas L.M., Dockery D.W., Ware J.H., Spengler J.D., Speizer F.E., Ferris B.G. Jr (1991) Association of indoor nitrogen dioxide with respiratory symptoms and pulmonary function in children. *American Journal of Epidemiology*, 134:204–219.
- NF EN 14625 - Qualité de l'air ambiant - Méthode normalisée de mesurage de la concentration d'ozone par photométrie UV
- Ni JQ, Robarge WP, Xiao C, Heber AJ. (2012) Volatile organic compounds at swine facilities: A critical review, *Chemosphere* 89, 769–788.
- Nielsen G.D., Alarie Y. (1982) Sensory irritation, pulmonary irritation, and respiratory stimulation by airborne benzene and alkylbenzenes: prediction of safe industrial exposure levels and correlation with their thermodynamic properties. *Toxicol Appl Pharmacol.* 1982 Sep 30;65(3):459-77. doi: 10.1016/0041-008x(82)90391-x.
- Nielsen G.D., Bakbo J.C., Holst E. (1984) Sensory irritation and pulmonary irritation by airborne allyl acetate, allyl alcohol, and allyl ether compared to acrolein. *Acta Pharmacol Toxicol (Copenh)*. 1984 Apr; 54(4):292-8. doi: 10.1111/j.1600-0773.1984.tb01933.x.
- Nielsen G.D., Bakbo J.C. (1985) Sensory irritating effects of allyl halides and a role for hydrogen bonding as a likely feature at the receptor site. *Acta Pharmacol. Toxicol.*, 57, pp. 106-116.
- Nielsen G. D., Kristiansen U., Hansen L., Alarie Y. (1988) Irritation of the upper airways from mixtures of cumene and n-propanol, *Arch. Toxicol.*, 62,209–215.
- Nielsen, G.D. (1991) Mechanism of activation of the sensory irritant receptor by airborne chemicals. *Crit. Rev. Toxicol.*, 21, pp. 183-20.
- Nielsen G.D., Hougaard K.S., Larsen S.T., Hammer M., Wolkoff P., Clausen P.A., Wilkins C.K., Alarie Y. (1999) Acute airway effects of formaldehyde and ozone in BALB/c mice. *Hum Exp Toxicol.* 1999 Jun;18(6):400-9. doi: 10.1191/096032799678840246.
- Nielsen G.D., Wolkoff P., Alarie Y. (2007) Sensory irritation: risk assessment approaches. *Regul. Toxicol. Pharmacol.* 48, 6–18.
- Nielsen G.D., Wolkoff P. (2017) Evaluation of airborne sensory irritants for setting exposure limits or guidelines: A systematic approach. *Regulatory Toxicology and Pharmacology* 90 308e317
- Nielsen G.D., Larsen S.T., Wolkoff, P. (2017) Re-evaluation of the WHO (2010) formaldehyde indoor air quality guideline for cancer risk assessment. *Arch Toxicol* **91**, 35–61. <https://doi.org/10.1007/s00204-016-1733-8>
- NTP (2000) NTP Toxicology and Carcinogenesis Studies 2-Butoxyethanol (CAS NO. 111-76-2) in F344/N Rats and B6C3F1 Mice (Inhalation Studies). *Natl Toxicol Program Tech Rep Ser.* 2000 Mar;484:1-290.
- Nyssen-Behets C., Marie-Christine Many, Jean-Marie Scheiff, Jean-François Deneff, Benoît Lengelé (2014) Anatomie, physiologie et physiopathologie du système respiratoire – Chapitre 1 : Éléments

- d'anatomie thoracopulmonaire –, Kinésithérapie respiratoire© 2014, Elsevier Masson <https://www.unithèque.com/UploadFile/DocumentPDF/KI/KRCK-9782294740381.pdf>
- OCDE (2018) Guidance document on inhalation toxicity studies Series on Testing and Assessment No. 39 (Second Edition). 106 p.
- Ohtsuji, H., Ikeda M. (1972) Quantitative relation between atmospheric phenol vapor and vapor in the urine of workers in Bakelite factories. *Br J Ind Med*. 29: 70-73.
- Pal et Kim, 2007, Experimental choices for the determination of carbonyl compounds in air, *J. Sep. Sci.*, 30, 2708 – 2718.
- Pankow, J. F., Luo, W., Melnychenko, A. N., Barsanti, K. C., Isabelle, L. M., Chen, C., Guenther, A. B., and Rosenstiel, T. N. (2012) Volatilizable Biogenic Organic Compounds (VBOCs) with two dimensional Gas Chromatography-Time of Flight Mass Spectrometry (GC×GC-TOFMS): sampling methods, VBOC complexity, and chromatographic retention data, *Atmos. Meas. Tech.*, 5, 345–361.
- Pazdrack K., Gorski P., Krakowiak A., Ruta U. (1993) Changes in nasal lavage fluid due to formaldehyde inhalation. *Int Arch Occup Environ Health*, 64:515-519.
- Piotrowski J.K. (1971) Evaluation of exposure to phenol: Absorption of phenol vapor in the lungs through the skin and excretion of phenol in urine. *Br J Ind Med*. 28: 172-178.
- Prieto L., Sánchez-Toril F., Brotons B., Soriano S., Casañ R., Belenguer J.L. (2000) Airway responsiveness to acetaldehyde in patients with asthma: relationship to methacholine responsiveness and peak expiratory flow variation. *Clin Exp Allergy*. 2000 Jan;30(1):71-8. doi: 10.1046/j.1365-2222.2000.00672.x.
- Rella R., Sturaro A., Vianello A. (2012) 2-Butoxyethanol from cleaning products responsible for complaints in workplaces: a case study. *J Environ Monit* 14(10): 2659-62.
- Reuzel P.G.J., Wilmer J.W.G.M., Woutersen R.A., Zwart A., Rombout P. J. A., Feron V.J. (1990) Interactive effects of ozone and formaldehyde on the nasal respiratory lining epithelium in rats, *J.Toxicol. Environ. Health*, 29, 279–292.
- Rinehart W.E. (1967) The effect on rats of single exposures to crotonaldehyde vapor. *Am Ind Hyg Assoc J*. Nov-Dec;28(6):561-6. doi: 10.1080/00028896709342685.
- RIVM (2003) The health and addictive effects due to exposure to aldehydes of cigarette smoke Part 1; Acetaldehyde, Formaldehyde, Acrolein and Propionaldehyde. Report 650270003. 98p. <https://core.ac.uk/download/pdf/58765795.pdf>
- Rosenberg N. (2000) Syndrome de Brooks. Asthmes induits par les irritants. *Allergologie-pneumologie professionnelle TR 25*. *Doc Méd Trav* ; 82 :153-58.
- Rosenberg N., Dupont P., Châtaigner D., Garnier R. (2010) Rhinites et asthmes professionnels dus aux détergents désinfectants : rôle de l'acide éthylène-diamine-tétra-acétique (EDTA). *Arch Mal Prof Environ* ; 71 (3) : 479.
- Rusch G., Clary J.J., Rinehart W.E., Bolte H.F. (1983) A 26 Week Inhalation Toxicity Study with Formaldehyde in the Monkey, Rat and Hamster. *Toxicol Appl Pharmacol* 68: 329-343.
- Ryon D.L., Rom W.N. (2012) Diseases caused by respiratory irritants and toxic chemicals in "Encyclopedia of Occupational Health and Safety". International Labor Organisation, Genève.
- Sakai N. Yamamoto S., Matsui Y., Khan M. F., Latif M. T., Ali Mohd M., Yoneda M. (2017) Characterization and source profiling of volatile organic compounds in indoor air of private residences in Selangor State, Malaysia. *Science of the Total Environment*. 15;586:1279-1286.
- Salonen H., Pasanen A-L., Lappalainen S., Riuttala H., Tuomi T. , Pasanen P., Bäck B. et Reijula K. (2009) Volatile Organic Compounds and Formaldehyde as Explaining Factors for Sensory Irritation in Office Environments, *Journal of Occupational and Environmental Hygiene*, 6:4, 239-247, DOI: 10.1080/15459620902735892
- Sarbach C, Stevens P, Whiting J, Puget P, Humbert M, Cohen-Kaminsky S, Postaire E. (2013) Evidence of endogenous volatile organic compounds as biomarkers of diseases in alveolar breath, *Annales Pharmaceutiques Françaises*, 71, 203—215.

- Sasegbon A., Hamdy S. (2017) The anatomy and physiology of normal and abnormal swallowing in oropharyngeal dysphagia - Obtained from OpenStax CNX [Internet]. Cnx.org. 2017 [cited 3 April 2017]. Available from: <https://cnx.org/contents/FPtK1zmf@8.81:HZpu8mRK@5/The-Mouth-Pharynx-and-Esophagus> (A)
- Schaper M. (1993) Development of a database for sensory irritants and its use in establishing occupational exposure limits. *Am Ind Hyg Assoc J.* 54:488-544. <https://doi.org/10.1080/15298669391355017>.
- SCHER, SCEBIHR, SCCS (2011) Toxicity and Assessment of Chemical Mixtures. Brussels: Scientific Committee on Health and Environmental Risks, Scientific Committee on Emerging and Newly Identified Health Risks, Scientific Committee on Consumer Safety.
- Schripp T, Etienne S, Fauck C, Fuhrmann F, Märk L, Salthammer T. (2014) Application of proton-transfer-reaction-mass-spectrometry for Indoor Air Quality research, *Indoor Air*, 24, 178–189.
- SCOEL (2016) n-Butyl acetate, sec-Butyl acetate and Isobutyl acetate. SCOEL/REC/184. Recommendation from the Scientific Committee on Occupational Exposure Limits.
- SCOEL (*Scientific Committee on Occupational Exposure Limits*) (2017) Trimethylamine. SCOEL/REC/179. European Commission, Brussels, ISBN 978-92-7966627-8. <https://doi.org/10.2767/440659>.
- Seeber A., van Thriel C., Haumann K., Kiesswetter E., Blaszkewicz M., Golka K. (2002) Psychological reactions related to chemosensory irritation. *Int Arch Occup Environ Health* 75, 314–325.
- Séraphin G. (2020). Stratégies optimales de maîtrise de la qualité de l'air dans les bureaux : évaluation du potentiel des matériaux adsorbants. Manuscrit de thèse - discipline : énergétique et thermique. Université de La Rochelle. 206p.
- Serrano-Trespalacios P., Ryan L., Spengler J. (2004) Ambient, indoor and personal exposure relationships of volatile organic compounds in Mexico City metropolitan Area. *Journal of Exposure Analysis and Environmental Epidemiology* (2004) 14, S118–S132.
- Shell (1980) A dominant-lethal inhalation study with benzene in rats. Shell Oil Co. Submitted to the U.S. Environmental Protection Agency under TSCA Section 8E. OTS0539136.
- Shell. 1980. A dominant-lethal inhalation study with benzene in rats. Shell Oil Co. Submitted to the U.S. Environmental Protection Agency under TSCA Section 8E. OTS0539136.
- Shusterman D, Matovinovic E, Salmon AG. (2006) Does Haber's Law apply to human sensory irritation? *Inhal Toxicol.*;18:457–471.
- Shusterman D. (1992) Critical Review: The Health Significance of environmental Odor Pollution, *Archives of environmental Health*, Vol. 47(No.1).
- Shusterman D. (2003) Toxicology of nasal irritants. *Curr Allergy Asthma Rep.*;3:258–265.
- Shusterman D., Murphy M.A., Balmes J. (2003) Influence of age, gender, and allergy status on nasal reactivity to inhaled chlorine. *Inhal Toxicol* 15:1179–1189.
- Shusterman, D. (2014) Occupational irritant and allergic rhinitis. *Curr. Allergy Asthma Rep.* 14, 425. <https://doi.org/10.1007/s11882-014-0425-9>.
- Sim V.M., Pattle R.E. (1957) Effect of possible smog irritants on human subjects. *JAMA* 165(15):1908-1913.
- Smith et Panel, 2011, Direct, rapid quantitative analyses of BVOCs using SIFT-MS and PTRMS obviating sample collection, *Trends in Analytical Chemistry*, Vol. 30, No. 7, 945-959.
- Spanel et Smith, 2020, Quantification of volatile metabolites in exhaled breath by selected ion flow tube mass spectrometry, SIFT-MS, *Clinical Mass Spectrometry*, 16, 18–24.
- Steinhagen W.H., Barrow C.S. (1984) Sensory irritation structure-activity study of inhaled aldehydes in B6C3F1 and Swiss-Webster mice. *Toxicol Appl Pharmacol.* Mar 15;72(3):495-503. doi: 10.1016/0041-008x(84)90126-1. PMID: 6710500.

Stephens R.J., Sloan M.F., Evans M.J., Freeman G. (1974). Alveolar type I cell response to exposure to 0.5 ppm O₃ for short periods. *Exp Mol Pathol*; 20(1): 11-23.

Stewart A., and J. Carter. (2009) Towards the development of a multidisciplinary understanding of the effects of toxic chemical mixtures on health. *Environmental Geochemistry and Health* 31 (2):239-251. doi: 10.1007/s10653-008-9210-9.

Stewart R.D., Dodd H.C., Baretta E.D., Schaffer A.W. (1968) Human exposure to styrene vapor. *Arch Environ Health* 1968;16:656-662.

Tarlo S.M., Broder I. (1989) Irritant-induced occupational asthma. *Chest*, 96,pp. 297-300.

Tarlo, S.M., J. Balmes, R. Balkissoon, J. Beach, W. Beckett, D. Bernstein, P.D. Blanc, S.M. Brooks, C.T. Cowl, F. Darowalla, P. Harber, C. Lemiere, G.M. Liss, K.A. Pacheco, C.A. Redlich, B. Rowe, and J. Heitzer, (2008) Diagnosis and management of work-related asthma: American College Of Chest Physicians Consensus Statement. *Chest*, 134(3 Suppl): p. 1S-41S.

Tepikina L.A., Skvortsova E.L., Shipulina Z.V., Kartashova A.V., Mol'kov Iu.N., Sizova N.N. Obosnovanie P.D.K. (1997) Substantiation of MAC of crotonaldehyde in environmental air [en russe]. *Gig Sanit.* 1997 May-Jun;(3):3-5.

Tisserand, R. and Young, R. (2014) Essential oil safety - a guide for healthcare professionals.

Triebig G., Lehl S., Wettle D., Schaller K.H., Valentin H. (1989) Clinical and neurobehavioural study of the acute and chronic neurotoxicity of styrene. *Br J Ind Med* 46, 799-804.

Trofimov L.V. (1962) Comparative toxic action of crotonaldehyde and butyraldehyde [en russe]. *Gig Tr Prof Zabol. Sep*;6:34-40.

UNECE (*United Nations Economic Commission for Europe*) (2011) Globally harmonized system of classification and labelling of chemicals (GHS). Fourth revised edition. UNITED NATIONS. New York and Geneva, 2011. ST/SG/AC.10/30/Rev.4.

Union Carbide (1993) Propionaldehyde: combined repeated-exposure and reproductive/developmental toxicity study in rats with cover letter dated 041493. Submitted under TSCA Section 8D; EPA Document No. 86-930000198; NTS No. OTS0538178. Available from the IRIS Hotline at hotline.iris@epa.gov.

Union Carbide (1993) Propionaldehyde: combined repeated-exposure and reproductive/developmental toxicity study in rats with cover letter dated 041493. Submitted under TSCA Section 8D; EPA Document No. 86-930000198.

US EPA (2000) Supplementary guidance for conducting health risk assessment of chemical mixtures. Washington (DC): US Environmental Protection Agency, Office of Research and Development. August 1, 2000. EPA/630/R-00/002. Washington, DC:

US EPA (2002) Guidance on Cumulative Risk Assessment of Pesticide Chemicals That Have a Common Mechanism of Toxicity. Washington (DC): US Environmental Protection Agency, Office of Pesticide Programs.

US EPA (2006) Considerations for developing alternative health risk assessment approaches for addressing multiple chemicals, exposures and effects (External Review Draft). Washington (DC): US Environmental Protection Agency.

USEPA (1992) Butyraldehyde: 9-day repeated vapor inhalation toxicity, vapor inhalation by dogs and rats for 12 and 13 weeks, respectively and a 12-week vapor inhalation study in rats with letter 020689. EPA /OTS: Doc #86 890000097, Washington, D.C.

USEPA (*Environmental Protection Agency*) (1989) Acute Toxicity, Primary Eye Irritation Studies in Rabbits, Dermal Sensitization Study in Guinea Pigs and Acute Inhalation Toxicity Study of C-243 in Rat W-Attachments and c-Letter. EPA/OTS Doc #86-890000095; EPA/OTS: Washington, DC, 1989.

USEPA (*United States Environmental Protection Agency*) (1988) Butyraldehyde Vapor Inhalation by Dogs and Rats for 14 and 23 Weeks Respectively and a 12 Week Vapor Inhalation Study in Rats with Attached Appendices and Cover Letter dated 02/22/88. USEPA Office of Toxic Substances FYI-OTS-1088-0647D (NTIS/OTS-0000647):102.

- van Strien R.T., Gent J.F., Belanger K., Triche E., Bracken M.B., Leaderer B.P. (2004) Exposure to NO₂ and nitrous acid and respiratory symptoms in the first year of life. *Epidemiology*, 15:471–478.
- Vaughan R.P., Szewczyk M.T. Jr, Lanosa M.J., Desesa C.R., Gianutsos G., Morris J.B. (2006) Adenosine sensory transduction pathways contribute to activation of the sensory irritation response to inspired irritant vapors. *Toxicol Sci.* Oct;93(2):411-21. doi: 10.1093/toxsci/kfl061. Epub 2006 Jul 13. PMID: 16840565.
- Victorin K (1994). Review of the genotoxicity of nitrogen oxides. *Mutat Res*, 317:43-55
- von Nieding G., Wagner H.M. (1979) Effects of NO₂ on chronic bronchitics. *Environ Health Perspect* 29: 137-142.
- Wang et Austin, 2006(a), Determination of complex mixtures of volatile organic compounds in ambient air: an overview, *Anal Bioanal Chem*, 386, 1089-1098.
- Wang et Austin, 2006(b), Determination of complex mixtures of volatile organic compounds in ambient air: canister methodology, *Anal Bioanal Chem*, 386, 1099–1120.
- Weber-Tschopp A., Fischer T., Gierer R., Grandjean E. (1977) Experimentelle reizwirkungen von akrolein auf den menschen. *Int. Arch Occup Environ Health* 40, 117–130. <https://doi.org/10.1007/BF00575156>.
- Weibel E.R. (1963) Principles and Methods for Morphometric Study of Lung and Other Organs. *Laboratory Investigation*, 12,131.
- WHO (2010) Nitrogen dioxide. In: WHO Guidelines for Indoor Air Quality. World health Organization Regional Office for Europe, Copenhagen, ISBN 978 92 890 02134, pp. 201e288.
- WHO (*World Health Organization*) (2010) Formaldehyde. In: WHO Guidelines for Indoor Air Quality. World health Organization e Regional Office for Europe, Copenhagen, ISBN 978 92 890 02134, pp. 103e156.
- WHO-IPCS (1998) Selected non-heterocyclic polycyclic aromatic hydrocarbons. World Health Organization. <https://apps.who.int/iris/handle/10665/41958>
- WHO-IPCS (*World Health Organization & International Programme on Chemical Safety*) (2009) Assessment of combined exposures to multiple chemicals: report of a WHO/IPCS international workshop on aggregate/cumulative risk assessment. Geneva: World Health Organization/International Programme on Chemical Safety.
- Wilhelmsson B. Holmstrom M. (1992) Possible mechanisms of formaldehyde-induced discomfort in the upper airways. *Scand J Work Environ Health* 18(6): 403-7.
- Wolkoff P. (2013) Indoor air pollutants in office environments: assessment of comfort, health, and performance. *Int J Hyg Environ Health.*; 216(4):371-394. doi:10.1016/j.ijheh.2012.08.001.
- Wolkoff P., Clausen P.A., Larsen S.T., Hammer M., Nielsen G.D. (2012) Airway effects of repeated exposures to ozone-initiated limonene oxidation products as model of indoor air mixtures. *Toxicol Lett.* Mar 7;209(2):166-72. doi: 10.1016/j.toxlet.2011.12.008.
- Wolkoff P., Nielsen G.D. (2017) Effects by inhalation of abundant fragrances in indoor air - An overview. *Environ Int.* 2017 Apr;101:96-107. doi: 10.1016/j.envint.2017.01.013. Epub 2017 Jan 23. PMID: 28126407.
- Wolkoff P., Skov P., Franck C., Petersen L.N. (2003) Eye irritation and environmental factors in the office environment--hypotheses, causes and a physiological model. *Scand J Work Environ Health.* 2003 Dec;29(6):411-30. doi: 10.5271/sjweh.748. PMID: 14712848.
- Yin S.N., Li G.L., Hu Y.T., Zhang X.M., Jin C., Inoue O., Seiji K., Kasahara M., Nakatsuka H., Ikeda M. (1987) Symptoms and signs of workers exposed to benzene, toluene or the combination. *Ind Health.* 1987;25(3):113-30. doi: 10.2486/indhealth.25.113.
- Yokley K.A. (2012) Sensory irritation response in rats II: recovery and dose-dependence. *Bull Math Biol* 74, 1673-1690.
- Yokley K.A., Tran H., Schlosser P.M. (2008) Sensory irritation response in rats: modeling, analysis and validation. *Bull Math Biol* 70, 555-588.

ANNEXES

Annexe 1 : Irritation dans le règlement CLP (Classification, étiquetage et emballage des substances et mélanges)

Trois classifications associées à des mentions de danger couvrent spécifiquement les effets irritants respiratoires et oculaires :

- « Eye Dam. 1 » (H318) ;
- « Eye Irrit. 2 » (H319) ;
- « STOT SE 3 » (H335).

Par ailleurs, étant donné les règles de priorités des mentions de danger expliquées ci-après, afin d'identifier des substances qui seraient potentiellement irritantes oculaires, les substances classées « Skin Corr. 1 » (H314) (provoque des brûlures de la peau et des lésions oculaires) ont été retenues pour la constitution du mélange d'intérêt, bien qu'il ne soit pas possible de distinguer les effets liés à l'irritation cutanée de ceux liés à l'irritation oculaire.

Le Tableau 21 présente une synthèse des classifications et mentions de danger retenues pour la constitution du mélange d'intérêt, avec le nombre de substances concernées.

Tableau 21 : Synthèse des classifications et mentions de danger retenues pour la constitution du mélange d'intérêt

Classifications CLP	
<i>Classe et catégorie de danger</i>	<i>Mention de danger</i>
Irritants oculaires	
Eye Dam. 1	H318 (Provoque des lésions oculaires graves)
Eye Irrit. 2	H319 (provoque une sévère irritation des yeux)
Skin Corr. 1B	H314 (Provoque des brûlures sur la peau et des lésions oculaires)
Irritants respiratoires	
STOT SE 3	H335 (Toxicité spécifique pour certains organes cibles – Exposition unique, catégorie 3 : Irritation des voies respiratoires)

Le règlement relatif à la classification, à l'étiquetage et à l'emballage (CLP) des substances chimiques et des mélanges (règlement CE n°1272/2008) est depuis le 1^{er} juin 2015, l'unique législation en vigueur dans l'UE pour la classification et l'étiquetage des substances et des mélanges. Il a notamment pour objet d'assurer un niveau élevé de protection de la santé humaine et de l'environnement.

La classification d'une substance ou d'un mélange reflète le type et la sévérité des dangers intrinsèques de cette substance ou de ce mélange. Cette classification est basée sur les propriétés dangereuses d'une substance ou d'un mélange et non pas sur la probabilité d'exposition et la considération des risques. La classification et l'étiquetage de certains produits chimiques dangereux est harmonisée afin d'assurer une gestion adéquate des risques dans l'ensemble de l'UE.

Le règlement CLP définit 28 classes de danger spécifiant des dangers de 3 types : physiques (ex : explosibles, gaz inflammables, gaz sous pression...), sanitaires (ex : toxicité aiguë, cancérogénicité, toxicité pour la reproduction...) ou environnementaux (dangers pour le milieu aquatique ou la couche d'ozone).

Les dangers pour la santé sont répartis en 10 classes qui peuvent elles-mêmes être divisées en catégories de dangers afin de graduer le degré de danger au sein de cette classe. Pour chacune de ces catégories de danger sont définis des critères de classification, c'est-à-dire des critères scientifiques d'appartenance à cette classe, ainsi que des éléments d'étiquetage spécifiques. Les données sur les dangers des substances permettant de procéder à leur classification sont notamment issues des résultats d'essais toxicologiques réalisés selon les méthodes d'essai reconnues par la Commission Européenne, l'ECHA ou par des réglementations sectorielles particulières (s'appliquant par exemple aux produits phytopharmaceutiques, biocides, cosmétiques ou aux médicaments) comme étant appropriées. Concernant les effets irritants qui nous intéressent dans le cadre de ces travaux, ces essais sont décrits dans le chapitre précédent.

En complément de la classe et catégorie de danger, des mentions de danger (mentions H) décrivent la nature du danger, voire le degré de ce danger. Ces mentions de danger doivent être apposées sur l'étiquette figurant sur l'emballage d'une substance ou d'un mélange classé dangereux.

Classer une substance ou un mélange consiste donc à définir par quelle(s) classes et catégorie(s) de danger elle ou il est concerné. « L'écriture » d'une classification comporte une classe, une catégorie de danger et une mention de danger.

→ **Classes et mentions de dangers prenant en compte des effets d'irritation**

Trois classes de dangers prennent en compte des effets d'irritation dans le règlement CLP et sont décrites ci-après.

- **Classe de danger « Toxicité spécifique pour certains organes cibles / exposition unique »**

Par « toxicité spécifique pour certains organes cibles (exposition unique) » (STOT SE), on entend la toxicité spécifique non létale pour certains organes cibles, résultant d'une exposition unique à une substance ou à un mélange. Ce concept recouvre tous les effets marquants susceptibles d'altérer le fonctionnement, qu'ils soient réversibles ou irréversibles, immédiats et/ou retardés, et non traités en particulier aux sections 3.1 à 3.7 et à la section 3.10. Les effets de « Lésions oculaires graves / Irritation oculaire » (section 3.3) et de « Corrosion cutanée / Irritation cutanée » (section 3.2) sont évalués séparément et ne sont donc pas inclus dans cette classe.

La classe de danger « Toxicité spécifique pour certains organes cibles - Exposition unique » est différenciée en :

- Toxicité spécifique pour certains organes cibles / exposition unique, catégories 1 et 2 (STOT SE 1 et STOT SE 2) ;
- Toxicité spécifique pour certains organes cibles / exposition unique, catégorie 3 (STOT SE 3).

La catégorie 3 concerne les effets passagers sur certains organes cibles. Cette catégorie n'inclut que les effets narcotiques (mention de danger H336 « Peut provoquer somnolence ou vertiges ») et **l'irritation des voies respiratoires** (mention de danger **H335 « Peut irriter les voies respiratoires »**). Ces effets sur des organes cibles sont provoqués par une substance qui ne répond pas aux critères des catégories 1 ou 2 ci-dessus. Il s'agit d'effets qui altèrent une fonction humaine durant une courte période suivant l'exposition et dont l'être humain peut se remettre dans un délai raisonnable sans conserver de modification structurelle ou fonctionnelle significative.

- **Classe de danger « Lésions oculaires graves / Irritation oculaire »**

Par « lésions oculaires graves », sont considérées des lésions des tissus oculaires ou une dégradation grave de la vue résultant de l'application d'une substance d'essai à la surface antérieure de l'œil, et qui ne sont pas totalement réversibles dans les 21 jours qui suivent l'application.

Par « irritation oculaire », est considérée une atteinte de l'œil résultant de l'application d'une substance d'essai à la surface antérieure de l'œil, et qui est totalement réversible dans les 21 jours qui suivent l'application.

La classe de danger « Lésions oculaires graves / Irritation oculaire » est différenciée en :

- Catégorie 1 (Eye Dam. 1) : **lésions oculaires graves** / Mention de danger **H318** « Provoque des lésions oculaires graves »
- Catégorie 2 (Eye Irrit. 2) : **irritation oculaire** / Mention de danger **H319** « Provoque une sévère irritation des yeux »

La classification « irritation oculaire » est basée sur les résultats d'essais normalisés sur les animaux. Une substance est irritante pour les yeux si elle a la capacité d'induire une atteinte de l'œil résultant de l'application d'une substance d'essai à la surface antérieure de l'œil, et qui est totalement réversible dans les 21 jours qui suivent l'application.

- **Classe de danger « Corrosion / Irritation cutanée »**

Par « corrosion cutanée », sont considérées des lésions cutanées irréversibles, telle qu'une nécrose visible au travers de l'épiderme et dans le derme, à la suite de l'application d'une substance d'essai pendant une durée allant jusqu'à 4 heures. Les réactions corrosives sont caractérisées par des ulcérations, saignements, escarres ensanglantées et, à la fin d'une période d'observation de 14 jours, par une décoloration due au blanchissement de la peau, par des zones d'alopecie et par des cicatrices. Un examen histopathologique peut s'avérer nécessaire pour évaluer des lésions équivoques.

Par « irritation cutanée », est considérée l'apparition sur la peau de lésions réversibles à la suite de l'application d'une substance d'essai pendant une durée allant jusqu'à 4 heures.

Les substances peuvent être affectées à l'une des deux catégories suivantes de cette classe de danger :

- Catégorie 1 (Skin Corr. 1) : corrosion cutanée / Mention de danger H314 « Provoque des brûlures de la peau et des lésions oculaires graves »
- Catégorie 2 (Skin Irrit. 2) : irritation cutanée / Mention H315 « Provoque une irritation cutanée »

Le classement dans la catégorie « irritation cutanée » est basé sur des résultats d'essais normalisés sur les animaux. Une substance est irritante pour la peau si elle provoque l'apparition de lésions réversibles à la suite de son application pendant une durée allant jusqu'à 4 heures.

Il est à noter que lorsqu'une substance est classée « corrosive cutanée » (Skin Corr. 1), l'induction de lésions oculaires graves est implicite, comme le reflète la mention de danger pour la corrosion cutanée, H314 « provoque de graves brûlures de la peau et des lésions oculaires ».

→ Critères de classification des substances

Le Tableau 22 décrit les critères permettant de classer une substance comme « irritante pour les voies respiratoires » (STOT SE 3), irritante oculaire (Eye Irrit. 2) ou irritante cutanée (Skin Irrit. 2).

Tableau 22 : Critères de classification des substances pour des effets d'irritation

Catégorie	Critères
Irritation des voies respiratoires (STOT SE 3 / H335)	<p>a) des effets irritants sur le système respiratoire (caractérisés par une rougeur locale, un œdème, du prurit et/ou des douleurs), qui altèrent le fonctionnement de ce système et s'accompagnent de symptômes tels que la toux, une douleur, l'étouffement et des difficultés respiratoires. Cette évaluation doit s'appuyer essentiellement sur des données humaines ;</p> <p>b) les observations subjectives sur l'être humain peuvent être étayées par des mesures objectives montrant clairement une irritation des voies respiratoires (par exemple, des réactions électrophysiologiques, des biomarqueurs d'inflammation dans des liquides de lavage nasal ou broncho-alvéolaire) ;</p> <p>c) les symptômes observés chez l'être humain doivent aussi être représentatifs de ceux qui seraient observés sur une population exposée, et non correspondre à une réaction idiosyncrasique isolée qui ne se produirait que chez des personnes présentant une hypersensibilité des voies respiratoires. Les observations ambiguës faisant simplement état d'une « irritation » sont écartées car ce terme est communément employé pour décrire un vaste ensemble de sensations, telles qu'une odeur, un goût désagréable, un picotement ou une sécheresse, qui n'entrent pas dans la définition du critère pour l'irritation du système respiratoire ;</p> <p>d) il n'existe pas, à l'heure actuelle, d'essais validés sur des animaux qui portent spécifiquement sur l'irritation des voies respiratoires, mais des informations utiles peuvent être tirées d'essais de toxicité par inhalation à exposition unique ou répétée. Par exemple, les études sur l'animal peuvent apporter une information utile sur les signes cliniques de toxicité (dyspnée, rhinite, etc.) ou l'histopathologie (par exemple, hyperémie, œdème, inflammation mineure, épaississement de la muqueuse), qui sont réversibles et peuvent refléter les symptômes cliniques caractéristiques mentionnés ci-dessus. De telles études sur des animaux peuvent être utilisées lors de l'évaluation de la force probante des données ;</p> <p>e) cette classification spéciale n'est à utiliser qu'en l'absence d'effets organiques plus graves, notamment sur le système respiratoire.</p>
Irritation oculaire (Eye Irrit. 2 / H319)	<p>Substances qui produisent sur au moins deux tiers des animaux soumis aux essais :</p> <p>a) une opacité de la cornée ≥ 1; et/ou</p> <p>b) une irritation de l'iris ≥ 1; et/ou</p> <p>c) une rougeur conjonctivale ≥ 2; et/ou</p> <p>d) un œdème conjonctival (chémosis) ≥ 2.</p> <p>Il s'agit de valeurs moyennes enregistrées 24, 48 et 72 heures après l'instillation de la substance d'essai, et qui sont totalement réversibles avant la fin d'une période d'observation de 21 jours.</p>
Irritation cutanée (Skin Irrit. 2 / H315)	<p>1) Score moyen $\geq 2,3$ et $\leq 4,0$ pour érythèmes et escarres ou œdèmes, pour au moins deux animaux sur trois testés, à 24, 48 et 72 h après l'enlèvement du timbre, ou obtenu, dans le cas de réactions différées, au cours d'observations faites pendant les trois jours consécutifs à l'apparition des premiers effets cutanés; ou</p> <p>2) inflammation (alopécie locale, hyperkératose, hyperplasie et desquamations) qui persiste jusqu'à la fin de la période normale d'observation de 14 jours pour au moins 2 animaux ; ou</p> <p>3) des scores plus faibles observés sur un seul animal, lorsque les réponses varient fortement d'un animal à l'autre mais indiquent cependant des effets nettement positifs en relation avec une exposition chimique.</p>
<p><i>Les critères de cotation sont tirés du règlement (CE) no 440/2008.</i></p>	

→ **Règles de priorités des mentions de dangers**

Il n'existe à l'heure actuelle aucun essai validé sur des animaux portant spécifiquement sur **l'irritation des voies respiratoires**. Les études sur les animaux peuvent toutefois être utilisées dans le cadre de l'évaluation des éléments de preuve. Cependant, lorsqu'il n'existe pas de données humaine et animale suggérant des effets d'irritation respiratoire, un jugement d'expert est nécessaire pour estimer la gravité des effets observés chez les animaux, les conditions de l'essai, les propriétés physico-chimiques de la substance et si ces considérations à elles seules peuvent suffire pour une classification dans la catégorie STOT SE 3.

Le règlement CLP indique que le terme générique d'irritation respiratoire recouvre deux effets différents, l'irritation sensorielle et l'irritation lésionnelle (effets cytotoxiques locaux) et précise que **la classification dans la catégorie STOT SE 3 pour l'irritation des voies respiratoires est généralement limitée aux effets cytotoxiques locaux**.

Selon le CLP, l'irritation sensorielle fait référence au réflexe mis en jeu suite à l'interaction locale et centrale d'une substance avec les récepteurs de fibres nerveuses du système nerveux autonome, qui sont largement répartis dans les tissus muqueux des yeux et des voies respiratoires supérieures. Ce réflexe contribue à minimiser l'exposition en diminuant la fréquence respiratoire et en incitant les personnes exposées à quitter les zones de concentration des irritants, si possible. Les effets liés à l'irritation sensorielle sont entièrement réversibles, étant donné que sa fonction biologique est de servir d'avertissement contre les substances qui pourraient endommager les voies respiratoires.

Les effets irritants cytotoxiques locaux induisent des modifications tissulaires au niveau du site de contact qui peuvent être détectées par des méthodes clinico-pathologiques ou pathologiques. De tels effets peuvent induire une déficience fonctionnelle de longue durée du système respiratoire.

Les mécanismes de base qui sous-tendent les changements morphologiques comprennent la cytotoxicité et l'induction de l'inflammation. En fonction de la qualité et de la gravité des changements morphologiques, le fonctionnement du système respiratoire pourrait être altéré, ce qui pourrait entraîner le développement d'effets systémiques conséquents, à distance du site lésé, par une diminution de l'apport en oxygène.

Les substances (seules ou en mélanges) présentant des propriétés corrosives sont susceptibles d'induire une toxicité aiguë pour les voies respiratoires. En l'absence d'étude par inhalation aiguë disponible pour une substance (ou un mélange) corrosive et si cette substance (ou ce mélange) peut être inhalée, un risque de corrosion des voies respiratoires peut exister. En conséquence, ces substances et mélanges doivent être étiquetés avec la mention EUH071 « Corrosif pour les voies respiratoires », considérant également la concentration de vapeur saturée et la possibilité d'exposition à des particules ou des gouttelettes de taille inhalable, selon le cas.

Par ailleurs, **il est raisonnable de supposer que les substances corrosives peuvent provoquer une irritation des voies respiratoires** pour des expositions par inhalation à des concentrations d'exposition inférieures à celles qui provoquent une corrosion des voies respiratoires. S'il existe des preuves issues d'études sur les animaux ou d'expériences humaines pour étayer cette hypothèse, une classification STOT SE 3 peut être appropriée. **En général, on considère qu'une classification pour un effet corrosif couvre implicitement le potentiel d'irritation par voie respiratoire et un classement supplémentaire dans la catégorie STOT SE 3 est considéré comme superflu**, bien qu'il puisse être attribué à la discrétion du classificateur.

La classification dans la catégorie 3 n'est mise en œuvre que lorsque des effets plus graves sur le système respiratoire ne sont pas observés. Cela signifie qu'**une substance irritante respiratoire ne sera pas nécessairement classée STOT SE 3 si elle remplit déjà les critères de classification en STOT SE 1 ou 2 pour des effets sur les voies respiratoires**. Les effets de catégorie 3 doivent être limités aux changements (fonctionnels ou morphologiques) se produisant dans les voies respiratoires supérieures (voies nasales, pharynx et larynx). Une irritation localisée avec des réponses adaptatives associées (par exemple, inflammation, métaplasie épithéliale, hyperplasie des cellules caliciformes, effets prolifératifs) peut se produire et est conforme aux réponses de la catégorie 3.

Annexe 2 : Présentation des limites de détection et/ou de quantification des substances du groupe de départ recherchées en France dans les campagnes de mesures disponibles

Etude/projet	Période	Environnement	Substances recherchées (parmi les 250 du pool de départ)	Fréquences de détection (% > LD)	Fréquences de quantification (% > LQ)	
CNL1	2003-2005	Logements	N = 9	2-butoxyéthanol	83 %	NR
				1,4-dichlorobenzène	98,1 %	NR
				1,2,4-triméthylbenzène	99,5 %	NR
				formaldéhyde	100 %	NR
				styrène	98,1 %	NR
				trichloroéthylène	84,3 %	NR
				benzène	98,6 %	NR
				acroléine	99,4 %	NR
				acétaldéhyde	100 %	NR
OFFICAIR	2012-2013	Bâtiments de bureaux	N = 9	2-butoxyéthanol	98 %	93 %
				acroléine	98 %	95 %
				formaldéhyde	100 %	100 %
				styrène	99 %	92 %
				trichloroéthylène	8 %	6 %
				benzène	99 %	72 %
				propionaldéhyde	99 %	98 %
				NO ₂	100 %	100 %
				acétaldéhyde	100 %	99 %
SINPHONIE	2010-2012	Ecoles	N = 4	formaldéhyde	100 %	NR
				trichloroéthylène	21 %	NR
				benzène	100 %	NR
				NO ₂	100 %	NR
OQAI BPE	2015	Logements	N = 9	2-butoxyéthanol	NR	88 %
				1,4 dichlorobenzène	NR	18 %
				1,2,4-triméthylbenzène	NR	98 %
				formaldéhyde	NR	100 %
				styrène	NR	100 %
				trichloroéthylène	NR	3,2 %
				benzène	NR	99 %
				NO ₂	NR	82 %
				acétaldéhyde	NR	100 %
OQAI Bureaux	En cours	Bâtiments de bureaux	N = 6	formaldéhyde	100 %	NR
				acétaldéhyde	100 %	NR
				2-butoxyéthanol	> 80 %	NR
				phénol		
				styrène		
				benzène		
OQAI Ecoles	En cours	Ecoles	N = 5	cyperméthrine	0 %	NR
				formaldéhyde	100 %	NR
				styrène	72 %	NR
				benzène	99 %	NR
				acétaldéhyde	100 %	NR

NR : Non renseigné

Le 1,4 dichlorobenzène, le trichloroéthylène et la cyperméthrine font partie de la liste des 250 substances présélectionnées mais ne sont pas détectées dans plus de 50 % des échantillons dans les études les plus récentes ; ces substances n'ont donc pas été incluses dans la constitution du mélange.

Annexe 3 : Consultation d'experts pour le choix des substances constituant le mélange

La liste des 12 substances a été présentée aux CES Air et au CES VSR en charge du suivi de l'élaboration des VGAI les 05/10/2018 et le 13/09/2018 respectivement pour avis.

Les experts du groupe de travail « VPC » de l'Anses, dont le rôle est de répondre aux saisines ou auto-saisines relatives aux produits chimiques lorsque celles-ci relèvent de la toxicologie humaine, par l'analyse de données de toxicovigilance ont également été consultés le 13/11/2018.

La liste des 12 substances constituant le mélange et les critères ayant conduit à la sélection de ces 12 substances leur ont été présentés en amont de la consultation. Les questions suivantes étaient posées :

- Quelle est la pertinence de la liste proposée ?
- Y a-t-il d'autres substances irritantes présentes dans l'air des environnements intérieurs qui ne seraient pas classées en tant que telles via le règlement CLP ?

Les propositions suivantes ont émergé de ces consultations :

- Le TXIB (diisobutyrate de 2,2,4-triméthyl-1,3-pentane-1,3-diol, CAS : 6846-50-0) et son homologue monoester le Texanol® (CAS : 25265-77-4) : ces deux substances ne sont pas enregistrées dans le cadre du règlement REACH et ne sont donc pas classées *via* le règlement CLP.
- L'hexaldéhyde (CAS : 66-25-1) : cette substance n'est pas enregistrée dans le cadre du règlement REACH et n'est donc pas classée *via* le règlement CLP ;
- Le butyraldéhyde (CAS : 123-72-8) : cette substance est enregistrée dans le cadre du règlement REACH mais non classée en tant que substance irritante (oculaire, respiratoire ou cutané) ;
- Le limonène (CAS : 138-86-3) : cette substance est enregistrée dans le cadre du règlement REACH. Elle est classée « Skin Irrit. 2 » mais non classée en tant que substance irritante oculaire ou respiratoire.

L'hexaldéhyde, le butyraldéhyde et le limonène sont des polluants classiques de l'air intérieur. Le TXIB et le Texanol® sont présents dans de très nombreuses peintures acryliques et responsables de syndromes collectifs irritatifs. Les données d'occurrence dans l'air intérieur et les fréquences de détection associées ont été recherchées pour ces 5 substances. *In fine*, seuls l'hexaldéhyde, le butyraldéhyde et le limonène remplissent le critère de co-occurrence dans l'air (aucune donnée pertinente sur le TXIB et le Texanol® n'a été identifiée dans la littérature). L'hexaldéhyde a été mesuré dans 100 % des échantillons de la CNL1 et de la campagne OFFICAIR. Le limonène a été mesuré dans 99 % des échantillons de la campagne OFFICAIR. Le butyraldéhyde a été mesuré dans des campagnes en Chine, en Malaisie, au Mexique et en Finlande avec une fréquence de détection > 50 %.

L'hexaldéhyde, le butyraldéhyde et le limonène ont été retenus dans la constitution du mélange initial d'intérêt.

Annexe 4 : Liste des substances entrant dans la composition du mélange initial et critères d'inclusion associés

Substances (CAS)	Classifications CLP pour des effets sur la santé et mentions de dangers associées	Données dans l'air des environnements intérieurs
Substances présentes sur la liste CNL2, classées irritantes respiratoires et/ou oculaires et répondant au critère de cooccurrence dans les environnements intérieurs		
Acroléine (107-02-8)	Skin Corr. 1B (H314)	Mesurées dans campagnes françaises avec fréquences de détection > 50 %
Acétaldéhyde (75-07-0)	Eye irrit. 2 (H319) STOT SE 3 (H335)	
Formaldéhyde (50-00-0)	Skin Corr. 1B (H314)	
Propionaldéhyde (123-38-6)	Eye Irrit. 2 (H319) STOT SE 3 (H335)	
Styrène (100-42-5)	Eye Irrit. 2 (H319)	
1,2,4-Triméthylbenzène (95-63-6)	Eye Irrit. 2 (H319) STOT SE 3 (H335)	
Benzène (71-43-2)	Eye Irrit. 2 (H319)	
Phénol (108-95-2)	Skin Corr. 1B (H314)	
2-Butoxyéthanol (111-76-2)	Eye Irrit. 2 (H319)	
NO ₂ (10102-44-0)	Skin Corr. 1B (H314)	
Crotonaldéhyde (2 isomères) (4170-30-3)	Eye Dam. 1 (H318) STOT SE 3 (H335)	Non recherchées dans campagnes françaises Regroupement par famille chimique, recherche de données complémentaires dans l'air intérieur
Glyoxal (107-22-2)	Eye irrit. 2 (H319)	Mesurées dans une campagne Nord-américaine avec fréquence de détection > 50 % (Liu <i>et al.</i> , 2006)
Substances présentes sur la liste CNL2, non classées irritantes respiratoires et/ou oculaires et répondant au critère de cooccurrence dans les environnements intérieurs (retenues après consultation d'experts)		
Limonène (138-86-3)	Skin Irrit 2 (H315)	Mesurées dans les campagnes françaises avec fréquences de détection > 50 %
Hexaldéhyde (66-25-1)	Non classé	
Butyraldéhyde (123-72-8)	Non classé	Mesurée dans des campagnes en Chine, en Malaisie, au Mexique et en Finlande (Fréquence de détection > 50 %) (Huang <i>et al.</i> , 2018, Jurvelin <i>et al.</i> , 2003, Sakai <i>et al.</i> , 2017, Serrano-Trespalacios <i>et al.</i> , 2004)

Annexe 5 : Rappels anatomiques concernant l'œil et les voies respiratoires

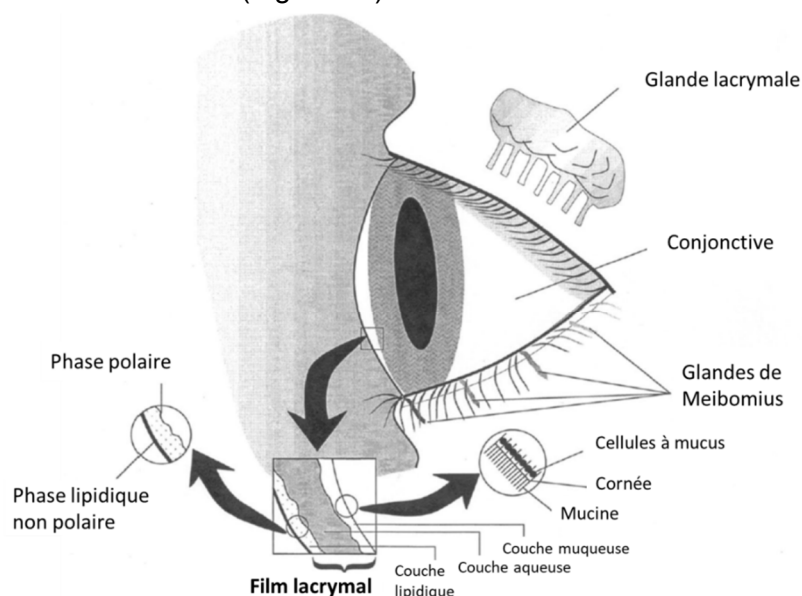
Ce chapitre a pour objectif de présenter des éléments sur l'anatomie, la physiologie et l'innervation des yeux et des voies respiratoires afin de mieux appréhender les différents mécanismes d'irritation.

La surface oculaire (composée de la cornée et de la conjonctive) est exposée en continu aux substances chimiques présentes dans l'air, et leur diffusion à travers le film lacrymal (recouvrant l'œil externe) peut être responsable d'effets locaux d'irritation oculaire. Les substances chimiques présentes dans l'air peuvent aussi agir localement au niveau du tractus respiratoire. Indépendamment de l'inhalation active ou de la diffusion passive, ces substances chimiques peuvent stimuler les récepteurs sensoriels situés au niveau du tractus respiratoire (par exemple, dans la cavité nasale, l'olfaction ou la chimio-réception via le nerf trijumeau) et sur la surface oculaire (Brüning *et al.*, 2014). Ces substances chimiques peuvent également entraîner des altérations biochimiques et morphologiques au niveau du site de contact.

A. ŒIL EXTERNE ET SURFACE OCULAIRE

L'œil est l'organe de la vision. Il est composé d'une structure creuse de forme globalement sphérique, constituée de plusieurs couches successives. La couche externe est la sclérotique. Impliquée dans la protection de l'œil, elle est entourée d'une membrane muqueuse très fine et transparente appelée conjonctive. En avant de l'œil, cette sclérotique est remplacée par la cornée, transparente et de forme plus bombée, qui permet le passage de la lumière afin d'assurer la vision. La surface externe de l'œil est riche en fibres nociceptives¹⁴ et le contact avec un agent extérieur induit deux mécanismes de protection : le clignement et la sécrétion lacrymale.

De nombreuses substances chimiques telles que les aldéhydes, sont connues pour causer des irritations oculaires en interagissant avec la surface de l'œil. Le film lacrymal, présent sur la surface oculaire, est une couche protectrice produite grâce à des glandes lacrymales situées derrière le bord supérieur de l'orbite oculaire. Le processus de clignement des yeux permet le renouvellement de ce film lacrymal sur la surface oculaire (Figure 11).



¹⁴ Nocicepteurs : récepteurs à la douleur

Figure 11 : Divers compartiments de l'œil externe susceptibles d'entrer en contact avec des substances chimiques, et composition du film lacrymal (traduit d'après Wolkoff et al., 2003)

Sa stabilité est cruciale pour la santé des yeux. La mesure du temps de rupture du film lacrymal (« Breakup time » ou BUT) permet d'évaluer cette stabilité. Le BUT peut être mesuré comme l'intervalle de temps entre le dernier clignement complet des yeux et l'apparition de taches sèches à la surface des yeux. En général, ce BUT se situe dans l'intervalle de temps entre deux clignements consécutifs (3 à 5 s), ce qui donne une fréquence de clignement normale de 12 à 20 clignements/min. Toute réduction du BUT, par exemple à la suite d'une exposition à une substance chimique, doit être compensée par un « clignement supplémentaire ». Ainsi, le BUT est négativement corrélé à la fréquence de clignement. Cependant, ce n'est pas la rupture du film lacrymal lui-même qui provoque ce réflexe de clignement mais la sensation qui la précède, *via* le nerf trijumeau. La branche ophtalmique du nerf trijumeau innerve la conjonctive et la cornée de l'œil, et la surface oculaire est l'une des structures les plus densément innervées du corps humain (voir Figure 12).

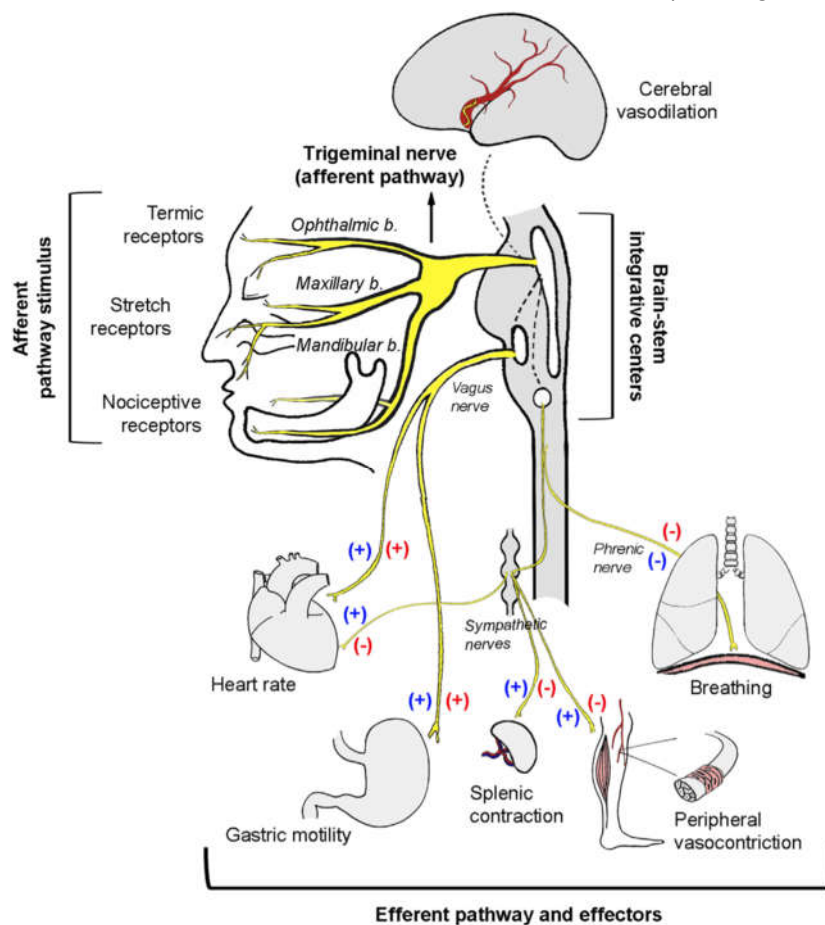


Figure 12 : Schéma des voies neuronales et des effecteurs activés à la suite de la stimulation du nerf trijumeau (d'après Buchholz et al., 2017)

Chez les humains, lors de la stimulation des récepteurs de la branche ophtalmique du trijumeau, les irritations oculaires sont perçues comme des sensations de piqûre et de brûlure. Cependant, une stimulation prolongée des récepteurs du nerf trijumeau situés à la surface de l'œil pourrait provoquer une inflammation neurogène, un mécanisme de défense considéré comme la « première ligne de défense de la surface de l'œil ». La libération de neuropeptides médiateurs de la douleur tels que la substance P ou le peptide relié au gène calcitonine (PRGC) facilite l'infiltration de cellules immunitaires comme les leucocytes dans les larmes. Ainsi, une sur-stimulation du système chimio-sensoriel de l'œil externe pourrait être le point de départ d'une inflammation et de lésions tissulaires (Brüning et al., 2014).

B. VOIES RESPIRATOIRES

De manière schématique, le tractus respiratoire peut être divisé en 2 sections (Figure 13) :

- Les voies respiratoires supérieures (VRS), comprenant le nez, le pharynx et le larynx ;
- Les voies respiratoires inférieures (VRI) intégrant la trachée, les bronches, les bronchioles et les alvéoles.

Les VRS ainsi que les bronches et bronchioles sont tapissées de membranes muqueuses de différentes morphologies et histologies. Le surfactant pulmonaire, un revêtement aqueux constitué d'un mélange complexe de protéines, de phospholipides et d'acides gras, protège les alvéoles. Au cours de l'inhalation, les substances chimiques diffusent vers les différents compartiments du tractus respiratoire.

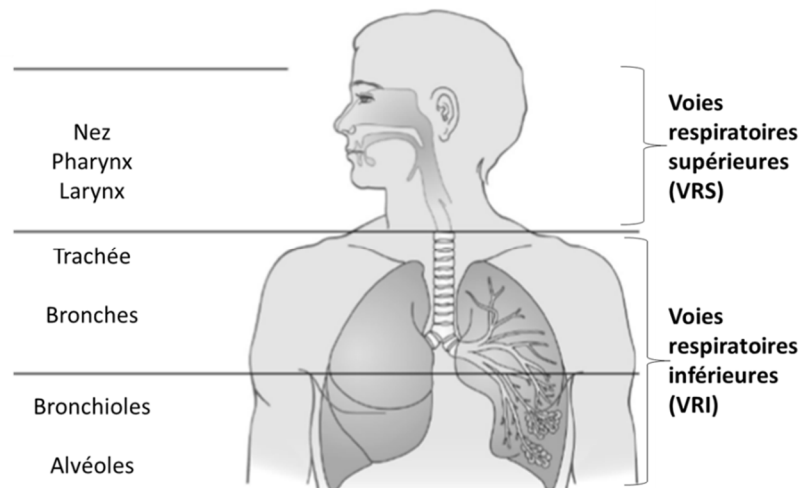


Figure 13 : Schéma des voies respiratoires (adapté d'après Shusterman *et al.*, 2003)

→ Voies respiratoires supérieures

Outre leur rôle dans la conduction de l'air, les voies aériennes supérieures permettent d'humidifier, de réchauffer et de purifier l'air.

■ **Cavité nasale**

Le nez représente la première voie d'entrée de l'air dans l'organisme humain. L'être humain peut alterner entre respiration orale et respiration nasale. Le rapport ventilation totale/ventilation nasale varie avec l'effort physique ou encore le sexe et l'âge des individus (ex : hypertrophie des amygdales pharyngées (végétation) chez l'enfant), mais une proportion majoritaire de la ventilation totale va passer au contact des différents épithéliums de la cavité nasale.

Les voies nasales s'étendent des narines au nasopharynx (Figure 11). Le nez joue un rôle d'épurateur pour les compartiments inférieurs du tractus respiratoire. La cavité nasale réchauffe et humidifie l'air inhalé, l'épithélium nasal assure la filtration de l'air et la clairance muco-ciliaire, et les cellules épithéliales assurent la métabolisation des substances en suspension dans l'air. La perception des odeurs se fait par des nocicepteurs. La cavité nasale est richement vascularisée et fortement innervée au niveau sensitif (nerf trijumeau) et végétatif ce qui lui confère des capacités d'érection considérables, de turgescence et de décongestion, en réponse aux conditions climatiques et aux besoins sans cesse fluctuants du corps.

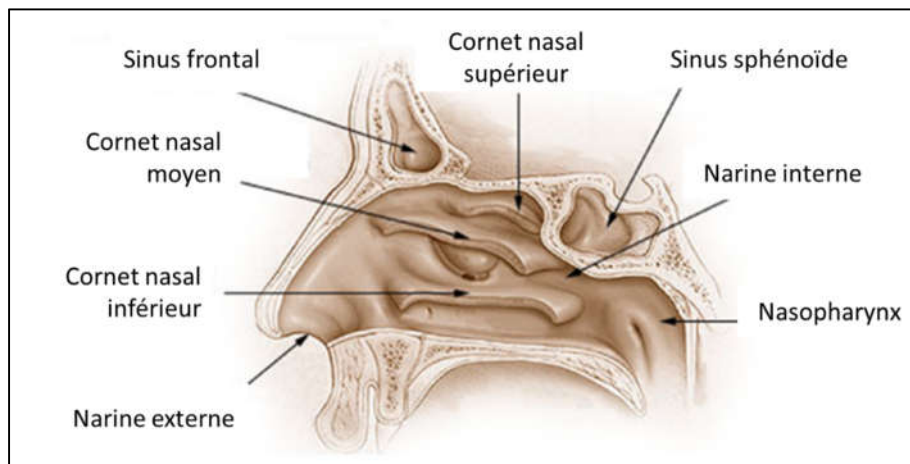


Figure 11 : Anatomie de la cavité nasale (adapté de Gray 1918)

Deux épithéliums différents sont présents dans la cavité nasale : les épithéliums respiratoires et olfactifs. Ces épithéliums tapissent les parois de la cavité nasale et remplissent différentes fonctions, de sorte que leur architecture cellulaire et leur fonctionnalité moléculaire sont également diverses.

Épithélium respiratoire

Cet épithélium recouvre la surface interne du conduit respiratoire des fosses nasales aux bronchioles. L'épithélium respiratoire est un épithélium pseudostratifié cilié composé de 3 types cellulaires : (1) les cellules basales, (2) les cellules caliciformes et (3) les cellules cylindriques ciliées ou non-ciliées. Les cellules basales ont la capacité de se différencier en d'autres types cellulaires, c'est-à-dire que leur fonction est associée à la réparation, la régénération voire à l'adaptation de l'épithélium respiratoire selon l'agent agressant. Les cellules caliciformes produisent des sécrétions qui contribuent à la couverture muqueuse de l'épithélium respiratoire. Les cellules cylindriques ciliées ont pour principale fonction de mobiliser le mucus pour faciliter son élimination ; quant aux cellules cylindriques non ciliées, elles présentent vraisemblablement une forte activité métabolique.

L'épithélium respiratoire est tapissé d'un film de mucus constitué de 2 couches : une couche inférieure aqueuse dans laquelle les cils battent et une couche viscoélastique superficielle. Le mucus nasal, produit en continu par les cellules caliciformes et les glandes sous-muqueuses, est transporté hors de la cavité nasale vers le pharynx grâce aux battements ininterrompus des cellules ciliées. Les sécrétions sont ensuite expectorées ou avalées.

Le mucus et la clairance mucociliaire remplissent d'importantes fonctions de protection de l'organisme (i) en débarrassant la cavité nasale des sécrétions et des particules piégées, (ii) en contrôlant l'humidité pour protéger la muqueuse du dessèchement et (iii) en ayant une forte activité antioxydante pour le mucus. Il s'agit également de la première ligne de défense contre les infections bactériennes et virales, car les composants du mucus incluent des anticorps (IgA, IgG, IgE), l'histamine, l'albumine, la lactoferrine, le lysozyme et des débris cellulaires (Brüning *et al.*, 2014).

Innervation sensorielle

L'épithélium respiratoire situé dans la cavité nasale est innervé par le nerf trijumeau (nerf crânien V). Chez l'humain, sa stimulation donne lieu à une sensation de type brûlure, piquûre, chaleur, fraîcheur ou démangeaison. La transduction du signal se fait principalement par l'intermédiaire de canaux ioniques multimodaux (par exemple, les canaux TRPV1-4) qui peuvent être activés par la température, les substances chimiques irritantes, les changements de pH ou les médiateurs inflammatoires endogènes. Les fibres afférentes du nerf trijumeau proviennent également des muqueuses des yeux, de la cavité buccale et du nasopharynx. Cette chimioréception médiée par le nerf trijumeau (également appelée « sens chimique commun ») est considérée comme la voie sensorielle la plus importante dans le contexte de l'irritation sensorielle. Divers réflexes (ex : les éternuements) et mécanismes de défense (ex : l'inflammation neurogène) sont associés à la stimulation du nerf trijumeau dans la cavité nasale (Brüning *et al.*, 2014).

Système olfactif

Tout en haut de la cavité nasale, une petite zone (environ 500 mm²) est couverte par l'épithélium olfactif. Chez l'humain, l'épithélium olfactif occupe environ 3 % de la cavité nasale, tandis que chez le rat, ce tissu couvre 50 % de la surface intranasale et s'étend également aux parties plus antérieures de la cavité nasale.

L'épithélium olfactif est principalement composé de trois types de cellules épithéliales : les neurones sensoriels olfactifs constituant le nerf olfactif (I), les cellules de soutien (dites sustentaculaires) et les cellules basales. Le nerf olfactif présente plusieurs particularités intéressantes, il s'agit notamment de l'une des rares structures du système nerveux central (SNC) où la neurogenèse chez l'adulte a été confirmée (c'est le seul nerf crânien ayant une capacité de régénération toute la vie durant). Les neurones sensoriels olfactifs entrent en apoptose et peuvent se régénérer grâce à la capacité des cellules basales à proliférer et à se différencier en neurones sensoriels olfactifs matures. La fonction olfactive est ainsi maintenue, même si les xénobiotiques inhalés peuvent avoir provoqué de graves lésions cellulaires et la mort de ces neurones. Les cellules sustentaculaires contiennent du réticulum endoplasmique lisse en abondance ainsi que des enzymes (cytochromes P450, monooxygénases contenant des flavines, N-acétyltransférases) qui contribuent à la détoxification des xénobiotiques inhalés. Elles jouent également un rôle dans l'interaction chimique entre les odeurs et les récepteurs olfactifs.

Les glandes de Bowman contiennent de nombreuses enzymes métabolisant les xénobiotiques ainsi que de grandes quantités de substances muqueuses neutres et acides. Elles assurent la production et la sécrétion du mucus recouvrant la surface de l'épithélium olfactif. Dans l'épithélium olfactif se trouvent les neurones récepteurs olfactifs. Les cils de ces neurones sont en contact avec l'intérieur de la cavité nasale et leurs membranes cellulaires contiennent les récepteurs olfactifs. Chacun des neurones olfactifs exprime un seul type de récepteur olfactif (parmi un répertoire d'environ 350 récepteurs différents et fonctionnels connus chez l'humain), et les projections axonales de neurones similaires convergent sur des glomérules situés dans le bulbe olfactif. Ce répertoire de récepteurs spécifiques aux odeurs permet la détection de centaines de milliers, voire de millions d'odeurs distinctes. Il est à noter que lors d'une respiration normale, environ 7 % seulement de l'air inhalé chez l'humain (extrapolé sur la base d'un pourcentage de 15 % mesuré chez les rats) atteint l'épithélium olfactif impliquant qu'il est moins exposé aux substances chimiques que l'épithélium respiratoire (exposé à 100 % de l'air inhalé) (Brüning *et al.*, 2014). Cependant, la sensibilité du système olfactif est très importante et, pour certaines substances chimiques, l'exposition à quelques molécules peut suffire à déclencher un potentiel d'action au niveau des récepteurs et ainsi la détection de l'odeur par le SNC. Pour la majorité des substances chimiques, le système olfactif est plus sensible que la chimioréception médiée par le nerf trijumeau (voir Figure 14).

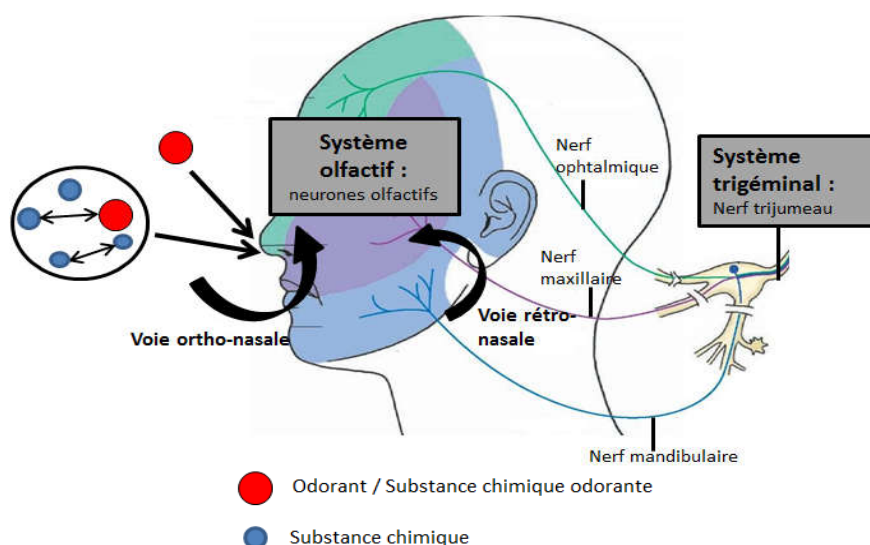


Figure 14 : Schéma de l'innervation sensorielle (système trigéminal) et de l'innervation du système olfactif (Shusterman, 1992)

■ Pharynx/Larynx

Situé au fond de la cavité buccale, le pharynx est un conduit musculo-membraneux au carrefour des voies respiratoires et digestives. Outre son implication dans le système digestif, l'audition et la phonation, le pharynx joue un rôle respiratoire puisqu'il permet le passage de l'air vers le larynx. Le pharynx peut être subdivisé en trois parties, le nasopharynx, l'oropharynx et le laryngopharynx, chacune disposant respectivement d'un orifice vers la cavité nasale, la cavité buccale et le larynx. Le larynx est un conduit ostéo-cartilagineux situé dans la gorge, entre le pharynx et la trachée. Impliqué dans la respiration, son rôle principal est d'assurer le passage de l'air vers les poumons lors de l'inspiration, ou vers l'extérieur lors de l'expiration (Figure 13).

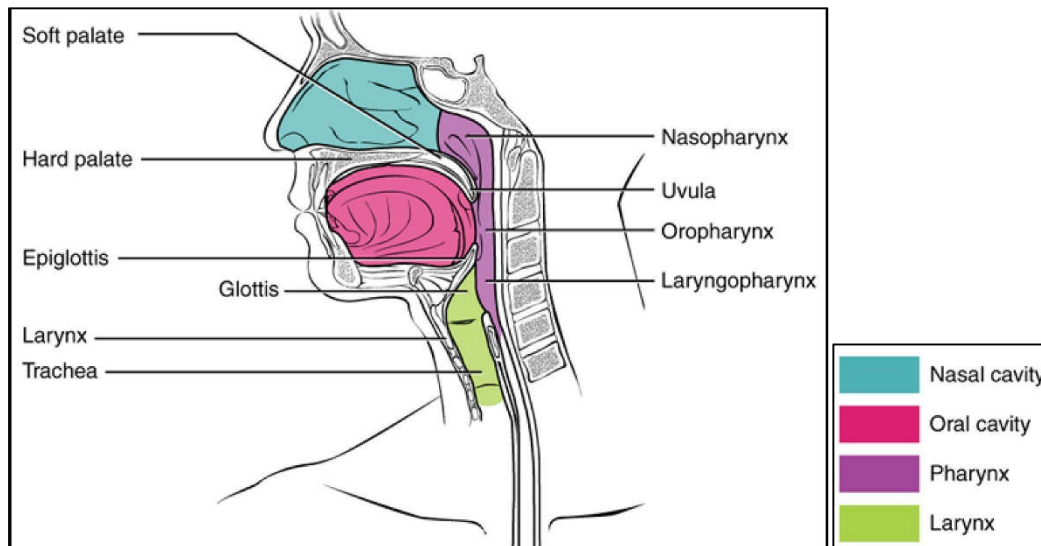


Figure 15 : Anatomie de la région laryngo-pharyngée (Source : Sasegbon et Hamdy, 2017)

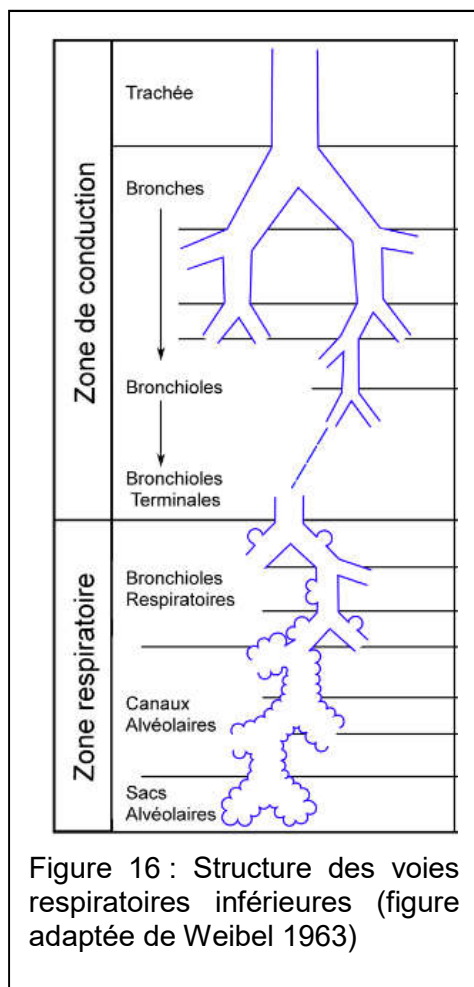
Le pharynx et le larynx sont principalement innervés par un mélange de fibres afférentes provenant du **nerf glossopharyngien (IX)** et du **nerf vague (X)**. La partie supérieure du pharynx et certaines parties de la cavité buccale sont uniquement innervées par le nerf glossopharyngien tandis que la partie inférieure du larynx est exclusivement innervée par le nerf vague.

Outre les récepteurs impliqués dans le processus de déglutition, situés dans le pharynx et le larynx, des récepteurs multimodaux répondant aux stimuli chimiques et mécaniques (récepteurs de la douleur), comparables aux récepteurs intranasaux, contribuent également aux multiples réflexes qui peuvent être déclenchés par les nerfs sensoriels à ce niveau des voies respiratoires inférieures (par exemple, l'augmentation de la sécrétion de mucus ou l'induction de toux). Les canaux TRP (en particulier TRPV1) de cette voie sensorielle sont notamment impliqués dans la toux, un mécanisme de défense des voies respiratoires suspecté d'être associé à une hyperréactivité sensorielle. D'un point de vue physiologique/biologique, ces réflexes des voies respiratoires à médiation sensorielle, mais aussi les réflexes intranasaux comme l'éternuement, la sécrétion (avec ou sans inflammation associée) et la clairance mucociliaire, sont des mécanismes de défense importants protégeant les voies respiratoires inférieures, en particulier les alvéoles, d'effets nocifs potentiels.

→ Voies respiratoires inférieures

Les voies aériennes inférieures sont constituées de deux parties avec des fonctionnalités spécifiques. La trachée, les bronches principales et les ramifications bronchiques intrapulmonaires sont une zone spécialisée dans la conduction de l'air. Ces conduits assurent également l'humidification, le réchauffement de l'air et l'épuration des particules de plus de 2 micromètres de diamètre. Ils aboutissent ensuite aux bronchioles terminales qui donnent accès à la zone respiratoire où ont lieu les échanges gazeux. Cette zone inclut les bronchioles, les conduits alvéolaires et les sacs alvéolaires (Broche 2015 ; Nyssen-Behets *et al.*, 2014).

■ Zone de conduction de l'air (trachée, bronches, bronchioles, bronchioles terminales)



A l'entrée des voies respiratoires inférieures, la trachée relie le larynx à l'arbre bronchique (Figure 14). Il s'agit d'un tube cylindre de 10 à 12 cm de longueur et de 1,5 à 2 cm de diamètre, légèrement aplati dans le sens antéropostérieur. La trachée est formée de 16 à 20 anneaux cartilagineux incomplets en forme de fer à cheval empilés les uns sur les autres et unis entre eux par du tissu conjonctif fibro-élastique. L'intérieur de la trachée est tapissé d'une muqueuse constituée d'un épithélium prismatic pseudo-stratifié, cilié, riche en cellules caliciformes sécrétrices de mucus ; l'épithélium respiratoire trachéal participe au système d'épuration muco-ciliaire. La trachée se compose d'une tunique moyenne fibro-musculo-cartilagineuse formée d'une couche de sous-muqueuse et d'une tunique externe constituée de tissu conjonctif riche en vaisseaux sanguins et en fibres nerveuses. La structure de la trachée est flexible afin de permettre son étirement lors de l'inspiration et son raccourcissement pendant l'expiration. Son innervation est assurée par le nerf vague (X) et la chaîne ganglionnaire sympathique. La trachée se termine dans le thorax en donnant deux branches de bifurcation principales, les bronches droite et gauche qui desservent les poumons correspondants. Pénétrant dans les poumons, les bronches principales (ou bronches souches) se divisent rapidement pour former les bronches lobaires (ou bronches secondaires) qui à leur tour se divisent en bronches segmentaires (ou bronches tertiaires), puis en bronches sous segmentaires. Les divisions successives conduisent à la formation de petits conduits aériques, de moins de 1 mm de diamètre, les bronchioles. Chaque bronchiole se ramifie en bronchioles terminales.

Les bronches et bronchioles présentent une structure anatomique proche de celle de la trachée. Toutefois, alors que les bronches lobaires et segmentaires et leurs ramifications ultérieures sont encore pourvues d'anneaux cartilagineux, les bronchioles en sont dépourvues mais complètement enveloppées de fibres musculaires lisses. Ce changement anatomique marque le début des petites voies aériennes. L'épithélium respiratoire tapissant l'intérieur de l'arbre bronchique devient progressivement cylindrique cilié, puis cubique, les cils se raréfient et les cellules caliciformes, productrices de mucus, disparaissent. L'innervation des bronches est assurée par des nerfs émanant pour la plupart du plexus pulmonaire postérieur (ramifications thoraciques du nerf vague (X)). L'arbre bronchique est également innervé par des fibres effectrices parasympathiques impliquées dans la contraction des muscles bronchiques et bronchiolaires ainsi que la sécrétion glandulaire et la vasodilatation. A l'inverse, la stimulation des fibres effectrices orthosympathiques est impliquée dans le relâchement des muscles bronchiques, l'inhibition des sécrétions et la vasoconstriction. La proportion relative de fibres musculaires lisses augmente au fur et à mesure que le calibre des conduits diminue permettant des variations notables de résistance au passage de l'air.

■ Zone respiratoire (bronchioles respiratoires, canaux alvéolaires, sacs alvéolaires)

Les bronchioles terminales se divisent en bronchioles respiratoires, marquant la transition entre la zone de conduction et la zone respiratoire. Chaque bronchiole respiratoire se prolonge en une dizaine de canaux alvéolaires qui s'ouvrent sur cinq à six sacs alvéolaires.

Les bronchioles respiratoires sont courtes et leur diamètre varie de 0,5 à 1 mm. Elles sont déjà le siège d'échanges respiratoires. Leur paroi est formée d'un épithélium cubique simple reposant sur une couche de cellules musculaires lisses annulaires, ainsi que des fibres de collagène et d'élastine.

Les sacs alvéolaires ressemblent à une grappe de raisins et regroupent une dizaine d'alvéoles. Un adulte dispose en moyenne de 800 millions d'alvéoles, soit une surface alvéolaire totale estimée à 150 m² (surface d'un terrain de tennis). Les alvéoles sont des cavités arrondies ou polyédriques dont le diamètre varie de 100 à 300 µm au cours de la respiration. La paroi des alvéoles est mince et constituée d'un épithélium pavimenteux et d'un interstitium contenant des macrophages, un réseau capillaire très dense et des fibres élastiques permettant la rétraction spontanée du poumon lors de l'expiration. Les cellules de l'épithélium alvéolaire sont de deux types : (i) les pneumocytes de type I responsables des échanges gazeux entre la lumière alvéolaire et les capillaires adjacents et (ii) les pneumocytes de type II assurant la production du surfactant qui empêche notamment l'affaissement complet des alvéoles lors de l'expiration. Le surfactant permet également de créer un environnement défavorable à la prolifération de microorganismes et est riche en antioxydants. Les macrophages alvéolaires phagocytent les plus petites particules inhalées parvenant aux alvéoles. Comme l'arbre bronchique, les alvéoles abritent les terminaisons de fibres nerveuses réceptrices qui sont relayées au SNC par le nerf vague (X).

La membrane alvéolo-capillaire est le siège des échanges gazeux respiratoires entre le sang capillaire et l'air alvéolaire. Cette membrane basale, dont l'épaisseur est réduite à 0,1 ou 0,2 µm, sépare l'épithélium alvéolaire de l'endothélium capillaire. Elle facilite les échanges gazeux, c'est-à-dire la captation de l'O₂ alvéolaire et l'élimination du CO₂ sanguin.

Annexe 6 : Méthodes d'essais pour l'évaluation de l'irritation/la corrosion

Les lignes directrices de l'OCDE (Organisation de coopération et de développement économiques) pour les essais de produits chimiques constituent un outil réglementaire essentiel pour évaluer les effets potentiels des produits chimiques sur la santé humaine et sur l'environnement. Reconnues au niveau international comme des méthodes normalisées pour les essais de sécurité, ces lignes directrices sont indispensables pour les spécialistes chargés des essais d'évaluation des substances chimiques (produits chimiques industriels, pesticides, produits d'hygiène corporelle, etc.) dans l'industrie, et les agences réglementaires. Ces dernières évoluent et sont régulièrement complétées en fonction des progrès scientifiques.

Il n'existe actuellement aucune ligne directrice (LD) de l'OCDE spécifique pour l'évaluation de l'irritation aiguë des voies respiratoires.

Les méthodes d'essais disponibles afin d'évaluer l'irritation concernent la tolérance par contact oculaire (LD 405, LD 437, LD 438, LD 460, LD 491, LD 492, LD 494 et LD 496) et par contact cutané (LD 404, LD 430, LD 431, LD 435 et LD 439) ; l'ensemble de ces lignes directrices sont présentées ci-après.

A titre d'information, en 2020, les lignes directrices « LD 437 » et « LD 491 » ont été mises à jour et les lignes directrices « LD 405 » et « LD 439 » ont été corrigées.

→ Évaluation de la tolérance oculaire :

Méthode classique OCDE :

- **Essai No. 405 : Effet irritant/corrosif aigu sur les yeux**

Cette méthode fournit des informations sur les dangers pour la santé qui peuvent résulter de l'application d'une substance d'essai (solide ou liquide et d'aérosols) sur les yeux. Cette ligne directrice est utilisée préférentiellement avec des lapins albinos. La substance d'essai est appliquée en dose unique dans le sac conjonctif d'un œil. L'autre œil, non traité, servira de contrôle. L'essai initial emploie un animal ; le niveau de dose dépend de la nature de la substance à tester. Un essai de confirmation doit être fait si un effet corrosif n'est pas observé lors de l'essai initial, la réponse irritante ou négative doit être confirmée en utilisant deux animaux supplémentaires. Il est recommandé que les essais soient réalisés de manière séquentielle, un animal à la fois, plutôt que d'exposer les deux simultanément. La durée de l'observation doit être suffisante pour évaluer pleinement l'ampleur et la réversibilité des effets observés. Les yeux doivent être observés 1, 24, 48 et 72 heures après l'application. Les scores d'irritation oculaire doivent être évalués en lien avec la nature et la sévérité des lésions et leur réversibilité ou leur absence de réversibilité. Des anesthésiques locaux et des analgésiques systémiques peuvent être utilisés pour réduire ou éviter la douleur et la détresse de l'animal dans le cadre des essais de sécurité pour l'œil.

Méthodes alternatives OCDE :

- **Essai No. 437 : Méthode d'essai d'opacité et de perméabilité de la cornée bovine pour l'identification des produits chimiques i) provoquant des lésions oculaires graves ou ii) ne relevant d'aucune classification pour irritation oculaire ou lésion oculaire**

La méthode d'essai d'opacité et de perméabilité de la cornée bovine (OPCB) est une méthode d'essai *in vitro* pouvant être utilisée pour classer des produits chimiques (substances ou mélanges) parmi les substances causant des « lésions oculaires graves » (catégorie 1 du Système Général

Harmonisé pour la Classification et l'Étiquetage des produits chimiques (SGH)), ou pour identifier les produits chimiques non classés (ne relevant d'aucune classification pour irritation oculaire ou lésion oculaire grave selon le SGH).

La méthode OPCB utilise des cornées isolées provenant d'yeux de bovins abattus à des fins commerciales ce qui évite ainsi l'utilisation d'animaux de laboratoire. Chaque groupe de traitement (substance d'essai, témoins négatif et positif) est composé de trois yeux au minimum, dont la cornée a été prélevée et placée dans la chambre d'un porte-cornée. En fonction des propriétés physico-chimiques du produit chimique testé, différentes méthodes peuvent être utilisées pour l'appliquer, mais il est important que la substance recouvre bien la surface épithéliale. Les effets toxiques pour la cornée sont estimés à partir des mesures de son opacité et de sa perméabilité, qui une fois combinées, fournissent le score d'irritation (SIIV, score d'irritation *in vitro* ou SIL, score d'irritation LLBO (opacitomètre à lumière laser), selon l'appareil de mesure) pour chaque groupe de traitement. Un produit chimique qui induit un SIIV ≥ 55.1 , ou une SIL >30 et une DO490 > 2.5 , ou une SIL >30 et une valeur lux/7 > 145 , est classé en catégorie 1 (« provoquant des lésions oculaires graves » selon le SGH) ; un produit chimique qui induit un SIIV ≤ 3 ou une SIL ≤ 30 est considéré comme ne relevant d'aucune classification pour irritation oculaire ou lésion oculaire grave selon le SGH.

- **Essai n° 438 : Méthode d'essai sur oeil de poulet isolé pour l'identification des produits chimiques i) provoquant des lésions oculaires graves et ii) ne relevant d'aucune classification pour irritation oculaire ou lésion oculaire grave**

La méthode d'essai sur œil de poulet isolé (OPI) est une méthode d'essai *in vitro* pouvant être utilisée pour classer des produits chimiques (substances ou mélanges) parmi les substances causant des « lésions oculaires graves » (catégorie 1 du Système Général Harmonisé pour la Classification et l'Étiquetage des produits chimiques (SGH)), ou pour identifier les produits chimiques non classés (ne relevant d'aucune classification pour irritation oculaire ou lésion oculaire grave selon le SGH). La méthode OPI utilise des yeux prélevés sur des poulets provenant d'abattoirs, où ils sont tués à des fins de consommation humaine, évitant ainsi le recours à des animaux de laboratoire. L'œil est énucléé et placé sur un support d'œil, la cornée étant en position horizontale. La substance d'essai et les contrôles négatifs/positifs sont appliqués sur la cornée. Les effets toxiques pour la cornée sont estimés à partir d'une évaluation qualitative de son opacité, une évaluation qualitative de l'endommagement de l'épithélium sur la base de la rétention de fluorescéine, une mesure quantitative de l'augmentation de son épaisseur (gonflement), et une évaluation qualitative de l'endommagement morphologique macroscopique de la surface. Chacune de ces évaluations se traduit par un classement OPI, et la combinaison des classements correspondants fournit un classement d'irritation pour chaque produit chimique. L'histopathologie de l'œil peut être évaluée de façon optionnelle afin d'améliorer la prédictivité de la méthode d'essai pour les produits chimiques causant des lésions oculaires graves.

- **Essai n° 460 : Méthode d'essai de diffusion de fluorescéine pour identifier les substances corrosives et fortement irritantes pour l'œil**

Cette ligne directrice décrit un essai *in vitro* qui peut être utilisé afin d'identifier des produits hydrosolubles corrosifs et irritants sévères de l'œil de la Catégorie 1 du Système général harmonisé de classification et d'étiquetage (SGH) de l'ONU. L'essai est réalisé dans un puits où une monocouche confluyente de cellules Madin-Darby Canine Kidney (MDCK) sert de séparation entre deux chambres. Il utilise la fluorescéine comme marqueur. La substance d'essai peut détériorer les jonctions des cellules MDCK et donc d'accroître la perméabilité de la monocouche. De ce fait, la fluorescéine passe à travers la monocouche et la fuite de fluorescéine (FL) augmente. La fuite est calculée sous forme d'un pourcentage établi par référence à un contrôle à blanc et à un contrôle de fuite maximum. La concentration de la substance d'essai provoquant 20% de FL (FL20, en mg/mL) est calculée et utilisée comme modèle de prédiction pour l'identification des produits corrosifs et irritants sévères de l'œil. La valeur limite de FL20 permettant de classer les produits chimiques

hydrosolubles comme corrosifs/irritants sévères de l'œil est $\leq 100\text{mg/mL}$. La méthode d'essai par fuite de fluorescéine fait partie de stratégies d'essai étapes.

- **Essai No. 491: Méthode d'essai d'exposition de courte durée *in vitro* pour l'identification des produits chimiques i) provoquant des lésions oculaires graves ou ii) ne relevant d'aucune classification pour irritation oculaire ou lésion oculaire grave**

Cette ligne directrice décrit un test d'exposition de courte durée *in vitro* de cytotoxicité, réalisé sur une monocouche confluente de fibroblastes de cornée de lapin du Statens Seruminstitut (SIRC), cultivés sur des plaques microtitres 96 puits. Après 5 minutes d'exposition à un produit chimique testé, on détermine quantitativement la cytotoxicité en mesurant, à l'aide du test MTT, la viabilité relative des cellules SIRC. L'observation d'une diminution de la viabilité cellulaire est utilisée pour prédire les effets indésirables potentiels pouvant provoquer des lésions oculaires. La viabilité cellulaire est évaluée par un dosage quantitatif des cristaux de formazan bleu extraits des cellules et produits par les cellules vivantes lors de la conversion enzymatique du colorant vital MTT, encore appelé Bleu de thiazol. La viabilité cellulaire observée est comparée à celle du témoin avec solvant (viabilité relative) et utilisée comme estimation du danger potentiel pour les yeux que présente le produit chimique testé. Les produits chimiques testés sont classés dans la catégorie 1 du SGH de l'ONU lorsqu'une viabilité cellulaire inférieure ou égale à (\leq) 70% est observée aux deux concentrations testées (5 % et 0.05 %). À l'inverse, les produits chimiques pour lesquels la viabilité cellulaire est supérieure à ($>$) 70 % aux deux concentrations testées (5 % et 0.05 %) sont classés « sans catégorie » selon le système SGH.

- **Essai n° 492 : Méthode d'essai sur modèle d'épithélium cornéen humain reconstitué pour l'identification de produits chimiques ne nécessitant aucune classification ni étiquetage pour irritation oculaire ou lésions oculaires graves**

La présente ligne directrice décrit une procédure *in vitro* permettant l'identification de produits chimiques (substances et mélanges) ne relevant d'aucune classification pour l'irritation oculaire ou les lésions oculaires graves, conformément au SGH de l'ONU. Un modèle d'épithélium cornéen humain reconstitué (EChR) est utilisé, qui reproduit fidèlement les propriétés histologiques, morphologiques, biochimiques et physiologiques de l'épithélium cornéen humain. Le test évalue le danger potentiel qu'un produit chimique testé présente pour l'œil en se fondant sur sa capacité à provoquer une cytotoxicité sur un modèle tissulaire d'EChR, mesurée avec le test MTT. Les produits chimiques colorés et ceux qui interfèrent avec le MTT peuvent également être testés par une technique d'analyse chromatographique en phase liquide (HPLC). La viabilité du tissu d'EChR après exposition à un produit chimique testé est déterminée par comparaison avec celle de tissus traités avec la substance servant de témoin négatif (% de viabilité) puis utilisée pour prédire le danger potentiel du produit chimique testé pour les yeux. Les produits chimiques qui ne relèvent d'aucune classification dans le SGH de l'ONU sont ceux qui ne provoquent pas une diminution de la viabilité tissulaire en deçà d'un seuil défini (à savoir, viabilité tissulaire $> 60\%$ pour le classement « sans catégorie » du SGH de l'ONU).

- **Essai no. 494 : Méthode d'essai Vitrigel pour l'identification de produits chimiques ne nécessitant aucune classification ni étiquetage pour irritation oculaire ou lésions oculaires graves**

Le test d'irritation oculaire (TIO) Vitrigel est une méthode *in vitro* permettant d'identifier, sans essai supplémentaire, des produits chimiques testés ne nécessitant ni classification ni étiquetage pour l'irritation oculaire ou lésions oculaires graves. L'objectif de la présente ligne directrice est de décrire les procédures utilisées pour évaluer le potentiel d'irritation oculaire que présente un produit chimique testé en se fondant sur sa capacité à réduire la fonction de barrière de modèles d'EChR utilisés dans le TIO Vitrigel. Il est connu que les produits chimiques irritants pour l'œil détruisent d'abord le film lacrymal et la fonction de barrière de l'épithélium cornéen, avant d'induire la mort des

cellules épithéliales et, enfin, une dégénérescence du stroma et la mort des cellules endothéliales, ce qui provoque une opacité cornéenne. Pour cette raison, les changements de la fonction de barrière de l'épithélium constituent un effet mesuré pertinent pour détecter l'irritation oculaire. Dans le test d'irritation oculaire Vitrigel, les changements dans le temps de la valeur de la résistance électrique transépithéliale (*Transepithelial Electrical Resistance* – TEER) révèlent une perte de la fonction de barrière de l'épithélium cornéen suite à l'exposition à un produit chimique testé. Cette situation s'apparente aux lésions observées sur la cornée de lapin après exposition à un produit chimique testé et qui constituent un mode d'action important dans le processus de lésion de l'épithélium cornéen et d'irritation oculaire. Le test d'irritation oculaire (TIO) Vitrigel peut être utilisé dans un champ d'application limité aux produits chimiques ayant un pH > 5.0 (sur la base d'une préparation à 2,5 % (p/v)).

- **Essai n° 496 : Méthode d'essai macro-moléculaire *in vitro* pour l'identification de produits chimiques provoquant des lésions oculaires graves et les produits chimiques ne relevant d'aucune classification pour irritation oculaire ou lésions oculaires graves**

La méthode d'essai macro-moléculaire *in vitro* est une méthode biochimique *in vitro* qui peut être utilisée pour identifier des produits chimiques (substances et mélanges) susceptibles d'induire des lésions oculaires graves, ainsi que des produits chimiques ne relevant d'aucune classification pour irritation oculaire ou lésions oculaires graves. Cette méthode exploite un mélange réactif macro-moléculaire composé de protéines, de glycoprotéines, de glucides, de lipides et d'éléments à faible masse moléculaire qui, une fois réhydraté, forme une matrice macro-moléculaire complexe qui reproduit la structure hautement organisée et transparente de la cornée. L'opacité cornéenne est considérée comme le principal critère de classification des dangers pour l'œil. Les produits chimiques testés provoquant la dénaturation, le dépliement et des changements de conformation des protéines induisent une désorganisation et une désagrégation de la structure hautement organisée de la matrice macro-moléculaire, ce qui génère une turbidité du réactif macro-moléculaire. À l'aide d'un spectromètre, ce phénomène peut être quantifié en mesurant les changements de diffusion de la lumière à une longueur d'onde de 405 nm et en comparant ces valeurs à une courbe d'étalonnage (établie en parallèle en mesurant la hausse de la densité optique (DO) induite par une série de substances étalon).

→ Evaluation de la tolérance cutanée :

Méthode classique OCDE :

- **Essai n° 404 : Effet irritant/corrosif aigu sur la peau**

Cette méthode fournit des informations sur les dangers pour la santé qui peuvent résulter d'une exposition à une substance d'essai solide ou liquide par voie dermique. Cette ligne directrice recommande des stratégies séquentielles d'essai, qui incluent l'exécution d'essais *in vitro* ou *ex vivo* validés et admis pour la corrosion/irritation.

Le lapin albinos est l'animal de laboratoire préférable. La substance à tester est appliquée en dose unique sur une petite surface de la peau (approximativement 6 cm²) d'un animal ; les surfaces non traitées de sa peau servent de contrôle. L'exposition est de 4 heures. Des résidus de la substance d'essai doivent ensuite être retirés. La dose appliquée sur le site d'essai est de 0,5 mL (liquide) ou de 0,5 g (solide). La méthode consiste en deux essais : l'essai initial et l'essai de confirmation (employé uniquement s'il n'y a pas d'effet corrosif observé avec l'essai initial). Tous les animaux sont examinés pour les érythèmes ou les œdèmes pendant 14 jours. Les scores d'irritation dermique doivent être évalués en conjonction avec la nature et la sévérité des lésions, et leur présence ou

absence de réversibilité. Quand des réponses persistent jusqu'à la fin de la période d'observation de 14 jours, la substance d'essai doit être considérée comme irritante.

Méthodes alternatives OCDE :

- **Essai n° 430 : Corrosion cutanée in vitro : Essai de résistance électrique transcutanée**

La présente ligne directrice porte sur le danger de corrosion cutanée pour la santé humaine. Elle s'appuie sur la méthode d'essai de résistance électrique transcutanée (RET) pratiquée sur un épiderme de rat, laquelle utilise des disques cutanés pour identifier les produits chimiques corrosifs sur la base de leur capacité à provoquer la perte de l'intégrité du *stratum corneum* normal et de la fonction de barrière. La présente ligne directrice a été initialement adoptée en 2004 et mise à jour en 2015 pour faire référence au document guide sur IATA.

- **Essai n° 431 : Corrosion cutanée in vitro : Essai sur modèle de peau humaine**

La présente ligne directrice porte sur le danger de corrosion cutanée pour la santé humaine faisant suite à une exposition avec un produit chimique. La corrosion cutanée désigne la survenue de lésions irréversibles de la peau qui se manifestent par une nécrose visible, selon la définition du Système Général Harmonisé pour la Classification et l'Étiquetage des produits chimiques.

Cette ligne directrice décrit une procédure *in vitro* permettant d'identifier les substances et mélanges corrosifs et non corrosifs, en faisant appel à un épiderme humain reconstitué qui reproduit fidèlement les propriétés histologiques, morphologiques, biochimiques et physiologiques des couches supérieures de la peau humaine. La procédure sur épiderme humain reconstitué part du principe que les substances corrosives sont capables de pénétrer dans le *stratum corneum* (couche cornée) par diffusion ou érosion, et sont cytotoxiques pour les cellules des couches sous-jacentes. Deux réplicats sont employés pour chaque traitement (ou durée d'exposition), et pour les contrôles. Les substances corrosives sont identifiées sur la base de leur capacité à réduire la viabilité cellulaire en dessous des valeurs seuils définies pour des périodes d'exposition spécifiques. La viabilité cellulaire est mesurée *via* la conversion enzymatique du colorant vital MTT en un sel de formazan bleu mesuré quantitativement après son extraction des tissus. Les substances corrosives sont mises en évidence par leur capacité à faire chuter la viabilité cellulaire sous un seuil prédéterminé.

Les produits chimiques colorés et ceux qui interfèrent avec le MTT peuvent également être testés par procédure HPLC. Plusieurs méthodes validées sont référencées dans la ligne directrice et suivent la procédure décrite ci-dessus. Certaines méthodes référencées permettent par ailleurs la sous-catégorisation des produits corrosifs.

- **Essai n° 435 : Méthode d'essai *in vitro* sur membrane d'étanchéité pour la corrosion cutanée**

Cette ligne directrice 435 mise à jour propose une méthode d'essai *in vitro* sur membrane d'étanchéité qui peut être utilisée pour identifier les produits chimiques corrosifs. La méthode d'essai emploie une membrane artificielle conçue pour au traitement par des produits chimiques de façon similaire à de la peau d'animaux vivants.

- **Essai No. 439 : Irritation cutanée *in vitro* : essai sur épiderme humain reconstitué**

Cette ligne directrice décrit une procédure *in vitro* qui peut être utilisée pour identifier les dangers présentés par les produits chimiques irritants (substances et mélanges) conformément à la Catégorie 2 du Système général harmonisé de classification et d'étiquetage (SGH) de l'ONU. Elle s'appuie sur un épiderme humain reconstitué, qui dans sa conception globale, reproduit les propriétés biochimiques et physiologiques de la partie supérieure de la peau humaine. La viabilité

cellulaire est mesurée par la conversion enzymatique du colorant vital MTT en un sel de formazan bleu, qui est mesuré quantitativement après extraction des tissus. Les produits chimiques testés irritants sont identifiés par leur capacité à réduire la viabilité cellulaire au-dessous d'un seuil défini (inférieur ou égal à 50% pour la Catégorie 2 du SGH de l'ONU). Cette Ligne directrice comprend aussi des normes de performance pour l'évaluation de méthodes d'essai similaires ou modifiées sur épiderme humain reconstitué. Quatre méthodes d'essai validées sont conformes à cette ligne directrice. En fonction du cadre législatif et du système de classification utilisé, cette procédure peut être utilisée pour déterminer l'irritation cutanée de produits chimiques testés, en tant qu'essai de substitution d'essai d'irritation cutanée in vivo, ou en tant qu'essai de substitution partiel, dans le cadre d'une stratégie d'essai à plusieurs niveaux. Les produits chimiques colorés et ceux qui interfèrent avec le MTT peuvent également être testés par procédure HPLC.

→ **Evaluation de la toxicité par inhalation**

Essais réglementés

Il existe 3 lignes directrices de l'OCDE pour l'évaluation de la toxicité pour une exposition par inhalation : « LD 403 - Toxicité aiguë par inhalation », « LD 412 - Toxicité subaiguë par inhalation : étude sur 28 jours » et « LD 413 - Toxicité subchronique par inhalation : 90 jours ». Ces lignes directrices sont générales et non spécifiques à l'irritation, elles ne seront pas détaillées ici.

OCDE (2018) - « Guidance document on inhalation toxicity studies Series on Testing and Assessment No. 39 (Second Edition) »

Dans ce document, concernant l'étude des effets irritants/corrosifs par inhalation, l'OCDE recommande une observation fréquente (au moins toutes les heures) et attentive des animaux pendant la période d'exposition. Ce document mentionne également l'existence chez les rongeurs de 2 réflexes respiratoires spécifiques qui leur permettent de réduire leur exposition aux irritants inhalés. Ces réflexes sont considérés comme résultant de l'irritation sensorielle. Etant donné que ces réflexes n'existent pas chez l'humain, les lignes directrices LD 403, LD 412 et LD 413 exigent désormais, lorsqu'un produit chimique testé par inhalation est un irritant sensoriel connu ou susceptible de l'être, que des mesures périodiques de la fonction pulmonaire et de la température corporelle soient effectuées afin d'identifier et de quantifier l'impact des réflexes des voies respiratoires supérieures et / ou inférieures.

Le premier réflexe respiratoire, la bradypnée, est déclenché par la stimulation nociceptive du nerf trijumeau dans la muqueuse des voies respiratoires supérieures et des yeux. Il est déclenché par des irritants sensoriels hydrosolubles tels que les aldéhydes, l'ammoniac, les isocyanates et les pyréthriinoïdes qui ont tendance à être retenus dans les VRS ; cependant, des concentrations excessives peuvent dépasser la capacité d'épuration des VRS et entraîner une exposition des VRI. La bradypnée réflexe se manifeste par une diminution immédiate du taux métabolique, de la production de CO₂ et de la demande en oxygène. Elle est suivie d'une diminution rapide de la fréquence respiratoire (cycles/minute), de la température corporelle (jusqu'à 11°C chez le rat et 14°C chez la souris), du débit ventilatoire, du rythme cardiaque, de la pression sanguine et du niveau d'activité. La bradypnée réflexe entraîne également une diminution de la pO₂ et de la pCO₂ sanguines et une augmentation du pH sanguin.

Le second réflexe, réflexe de Paintal, fait intervenir la stimulation nociceptive des fibres C du nerf vagal dans les VRI. Les irritants sensoriels peu hydrosolubles, tels que l'ozone et le phosgène, peuvent déclencher ce réflexe. Bien que les signes de la bradypnée réflexe et du réflexe de Paintal soient similaires, le réflexe de Paintal se distingue par des pauses apnéiques entre les cycles respiratoires, qui sont ensuite suivies d'une respiration rapide et peu profonde. Comme l'hypothermie se produit chez les rongeurs qui présentent une bradypnée réflexe et le réflexe de Paintal, la température du corps doit toujours être mesurée dès lors que des mesures respiratoires sont

effectuées, en utilisant soit un transpondeur implanté par voie sous-cutanée, soit un thermomètre rectal.

Les réflexes respiratoires peuvent être facilement évalués et quantifiés en étudiant périodiquement la fonction pulmonaire. Les explorations fonctionnelles respiratoires peuvent notamment révéler quand, et dans quelle mesure, les rongeurs déclenchent un réflexe respiratoire lorsqu'ils sont exposés à un irritant sensoriel. Lors de l'évaluation des réflexes respiratoires, les mesures doivent inclure la fréquence respiratoire (respirations/minute), le débit d'air, le volume courant et le volume minute. Ces paramètres peuvent être utilisés pour identifier si un réflexe s'est produit dans les voies respiratoires supérieures (bradypnée réflexe) ou inférieures (réflexe de Paintal), et pour montrer l'étendue de la réduction de l'exposition des rongeurs à un irritant. Dans ce cas, l'OCDE indique que la mesure de la RD50 *via* le test d'Alarie est notamment utile pour identifier les substances chimiques qui sont des irritants sensoriels des voies respiratoires supérieures.

Annexe 7 : Valeurs de référence disponibles pour les effets irritants aigus ou chroniques des substances du mélange

Les valeurs de référence suivantes ont été prises en compte : (i) VGAI inhalation aiguë, subchronique et chronique (Anses) ; (ii) VTR (valeurs toxicologiques de référence) par inhalation aiguë, subchronique et chronique (Portail des substances chimiques de l'Ineris, Anses) ; (iii) CLI (EU-LCI Working Group, Anses, NIK AgBB), concentrations limites d'intérêt dont l'objectif est de prévenir des effets sanitaires lors d'une exposition à long terme à des émissions de COV issus de produits de consommation, dont les matériaux de construction et de décoration ; (iv) VLEP (valeurs limites d'exposition professionnelle) par inhalation aiguë, subchronique et chronique : Anses, SCOEL/RAC, ACGIH, MAK, DECOS¹⁵ ; (v) DNEL (ECHA) par inhalation pour des effets locaux chez les travailleurs et la population générale.

NOM de la substance	Organisme(s) (année)	Effet(s) critique(s) retenu(s)	Valeur de Référence			Type de données	Type d'exposition	Référence(s) étude(s) source(s)
			Nom	Valeur $\mu\text{g.m}^{-3}$	Valeur ppb			
Acroléine	OEHHA (2008)	irritation oculaire subjective	REL(1h)	2,5	1,1	Humaines	A	Darley <i>et al.</i> , 1960
	OEHHA (2008)	Lésion de l'épithélium respiratoire supérieur	REL(8h)	0,7	0,3	Animales	SC	Dorman <i>et al.</i> , 2008
	OEHHA (2008)	irritation oculaire subjective	REL(1h)	2,5	1,1	Humaines	A	Weber-Tschopp <i>et al.</i> , 1977
	ATSDR (2007)	Irritations nasale et de la gorge, diminution de la fréquence respiratoire	MRL 1h	6,9	3,0	Humaines	A	Weber-Tschopp <i>et al.</i> , 1977
	US EPA	lésions nasales	RfC	0,0	0,1	Animales	SC	Feron <i>et al.</i> , 1978
	ANSES (2013)	Irritations nasale et de la gorge, diminution de la fréquence respiratoire	VGAI CT	6,9	3,0	Humaines	A	Weber-Tschopp <i>et al.</i> , 1977

¹⁵ SCOEL: scientific committee for occupational exposure level; RAC : Risk assessment committee ; ACGIH : American Conference of Governmental Industrial Hygienists ; MAK : Maximale Arbeitsplatzkonzentrationen Kommission; DECOS : Dutch Expert Committee on Occupational Safety

	ANSES (2019)	Irritations nasale et de la gorge, diminution de la fréquence respiratoire	VTR aigu	6,9	3,0	Humaines	A	Weber-Tschopp <i>et al.</i> , 1977
	ANSES (2019)	Lésion de l'épithélium respiratoire supérieur chez des rats Fisher adultes	VTR sc	0,4	0,2	Animales	SC	Dorman <i>et al.</i> , 2008
	ANSES (2019)	Lésion de l'épithélium respiratoire supérieur chez des rats Fisher adultes	VTR c	0,2	0,1	Animales	SC	Dorman <i>et al.</i> , 2008
Acétaldéhyde	ANSES (2014)	Bronchoconstriction	VGAI court terme	3 000,0	1700,0	Humaines	A	Prieto <i>et al.</i> , 2000
	ANSES (2014)	Dégénérescence de l'épithélium olfactif	VGAI long terme	160,0	90,0	Animales	SC	Dorman <i>et al.</i> , 2008
	OEHHA (2008)	Bronchoconstriction (PC20>20%, VEMS)	REL (1h)	470,0	260,0	Humaines	A	Prieto <i>et al.</i> , 2000
	OEHHA (2008)	Critical effect(s) Degeneration of olfactory nasal epithelium	REL (8h)	300,0	160,0	Animales	SA	Appelman <i>et al.</i> , 1982
Formaldéhyde	US EPA (2014)	Réponses subjectives des sujets à l'irritation des yeux	AEGL-1 (10 min à 8h)	1 080,0	900,0	Humaines	A	Bender, <i>et al.</i> , 1983
	OEHHA (2014)	Irritation oculaire	REL 1h	55,0	44,0	Humaines	A	Kulle <i>et al.</i> , 1987
	ANSES (2018)	irritation oculaire (Rougeur oculaire et clignement oculaire)	VGAI (unique CT et LT)	100,0	83,0	Humaines	A	Lang <i>et al.</i> , 2008
	ATSDR (1999)	Effets irritants et inflammatoires sur les muqueuses nasales	MRLa	50,0	40,0	Humaines	A	Pazdrack <i>et al.</i> , 1993
	ATSDR (1999)	Métaplasie pavimenteuse et de l'hyperplasie de l'épithélium nasal	MRL intermédiaire	36,0	30,0	Animales	SC	Rusch <i>et al.</i> , 1983
	ATSDR (1999)	Irritation légère des yeux et des voies respiratoires supérieures et dommages légers à l'épithélium nasal	MRL chronic	9,6	8,0	Humaines	C	Holmstrom <i>et al.</i> , 1989

	OEHHA (2008)	nasal obstruction, lower airway discomfort	REL (8h)	9,0	7,0	Humaines	C	Wilhelmsson et Holmstrom, 1992
2-Butoxyéthanol	OEHHA, (2018) et ACGIH (2003)	Ocular and nasal irritation (sensory irritation)	REL 1h	4 700,0	960,0	Humaines (animales)	A	Carpenter <i>et al.</i> , 1956
	OEHHA (2018)	Nasal olfactory epithelial hyaline degeneration	REL 8h	164,0	34,0	Animales	C	NTP 2000
	OEHHA (2018)	Nasal olfactory epithelial hyaline degeneration	REL 8h	82,0	17,0	Animales	C	NTP 2000
Propionaldéhyde	ACGIH (2000; 2002)	irritation sensorielle (+ prévention du développement de lésions nasales)	TLV-TWA (8h)	46 000,0	20 000,0	Animales	A	Steinhagen et Barrow, 1984
	USEPA (2008)	incidence de l'atrophie de l'épithélium nasal	RfC	8,0	34,0	Animales	SC	Union Carbide, 1993
	TCEQ (2015)	incidence de l'atrophie de l'épithélium nasal	Chronic ReV	130,0	52,0	Animales	SC	Union Carbide, 1993
	TCEQ (2015)	Irritation des yeux et des voies resp supérieures	Acute ReV [1h]	1 800,0	740,0	Humaines	A	Sim et Pattle, 1957
	USEPA (2016)	Inflammatory lung lesions	RfC	600,0	122,0	Animales	SC	Korsak <i>et al.</i> , 1997, 2000a
	ECHA (2013)	Irritation (voies respiratoires)	DNEL	29 400,0	1 700,0	Animales	C	Clark <i>et al.</i> , 1989
	CLI (2013)	Neurotoxicité et effets pulmonaires locaux	EU-LCI	450,0	100,0	Animales	SC	Korsak <i>et al.</i> , 1997, 2000a
	ACGIH (1999)	Effets neurologiques, hématologiques et développement de bronchite	TLV-TWA	123,0	25,0	Humaines	C	Bättig <i>et al.</i> , 1956
Styrène	ACGIH (2001)	Convergence des données chez l'Homme sur effets SNC et SNP, optiques et irritants pour des expositions > 50 ppm.	TLV-TWA	86 000,0	20 000,0	Humaines	A et C	Kohn 1978

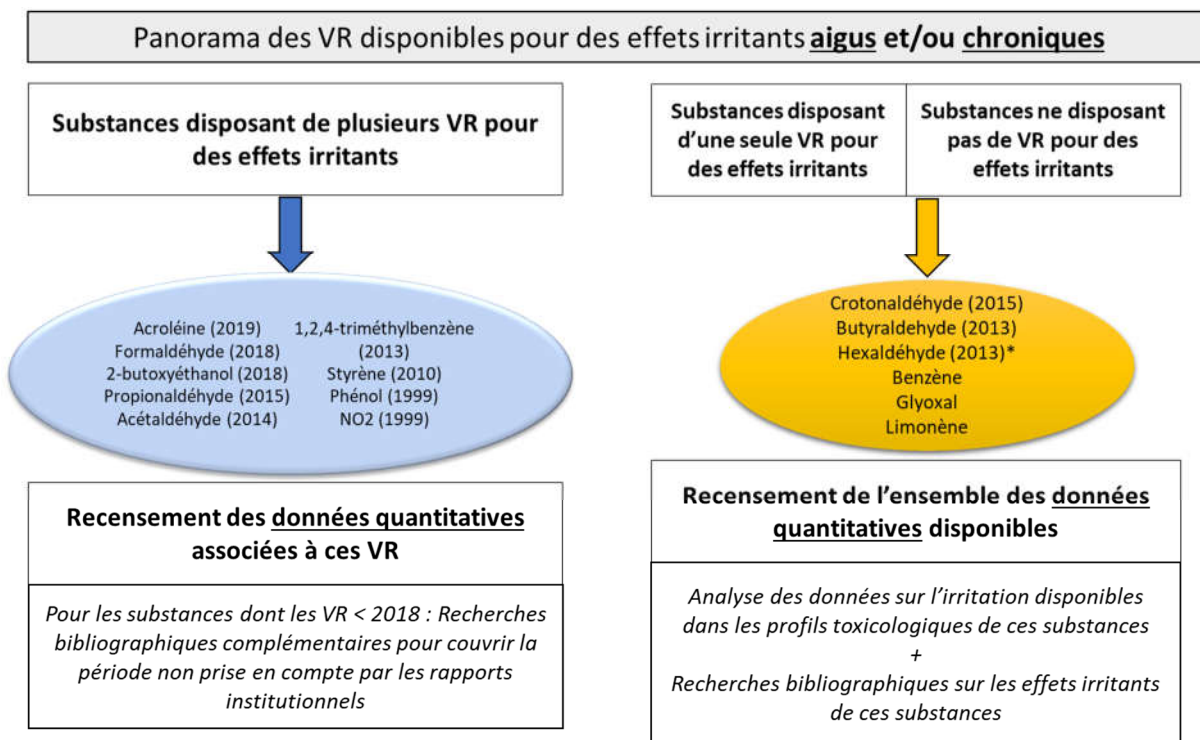
	ACGIH (2001)	Convergence des données chez l'Homme sur effets SNC et SNP, optiques et irritants pour des expositions > 50 ppm.	TLV-STEL	172 000,0	40 000,0	Humaines	A et C	Kohn 1978
	OEHHA (2008)	eye and throat irritation	REL (1h)	21 000,0	5 100,0	Humaines	A	Stewart <i>et al.</i> , 1968
	ANSES 2010	L'irritation des membranes muqueuses du système respiratoire	VLCT (15 min)	200 000,0	50 000,0	Humaines	A	Stewart <i>et al.</i> , 1968
Phénol	OEHHA (1999)	"irritation des yeux, du nez et de la gorge" Absence d'effets!	REL (1H)	5 800,0	1 500,0	Humaines	A	Piotrowski, 1971
	ACGIH (2001)	Irritation oculaire et respiratoire + toxicité hépatique, rénale et neurologique	TLV-TWA (8h)	19 000,0	5 000,0	Humaines	A	Piotrowski, 1971, Ohtsuji et Ikeda, 1972
NO2	OMS (2010)	Modification de la fonction respiratoire et augmentation de la réactivité des voies respiratoires chez des adultes asthmatiques	AQG (1h)	200,0	100,0	Humaines	A	Pool d'études contrôlées chez l'Homme
	ACGIH (2012)	Irritation des voies respiratoires inférieures	TLV-TWA (8h)	380,0	200,0	Humaines	A	Pool d'études contrôlées chez l'Homme
	OEHHA (1999)	Augmentation de la réactivité bronchique chez les asthmatiques	REL (1h)	470,0	250,0	Humaines	A	Pool d'études contrôlées chez l'Homme
	OSHA (2010, 2018)	symptômes respiratoires (asthme : augmentation des symptômes, aggravation; augmentation des maladies et symptômes respiratoires)	NAAQS (1h)	200,0	100,0	/	A	Non spécifié

	OSHA (2010, 2018)	symptômes respiratoires (asthme : augmentation des symptômes , aggravation; augmentation des maladies et symptômes respiratoires)	NAAQS (annuel)	100,0	53,0	/	C	Non spécifié
	Anses (2013)	Survenue de symptômes respiratoires chez des enfants	VGAI LT	20,0	10,0	Humaines	C	Neas <i>et al.</i> (1991), Garrett <i>et al.</i> (1998), Magnus <i>et al.</i> (1998), Emenius <i>et al.</i> (2003), Belanger <i>et al.</i> (2003), Van Strien <i>et al.</i> (2004), Li <i>et al.</i> (2006), Esplugues <i>et al.</i> (2011)
	OMS (2010)	augmentation de 20 % du risque de développer une maladie respiratoire chez l'enfant de 5 à 12 ans.	AQG (annuelle)	40,0	20,0	Humaines	C	Hasselbald <i>et al.</i> , 1992
Crotonaldéhyde	CLI (2015)	Irritation	CLI	5	2	Humaines	A	Fannick, 1982
	US EPA (2008)	irritation oculaire	AEGL-1 (10 min) 8h)	555	190	Humaines	A	Fannick, 1982
	TCEQ (2015)	Irritation sensorielle et lésionnelle données acroléine	chronic ReV	8,1	2,8	Animales	SC	Dorman 2008
Glyoxal	ACGIH (2014)	métaplasie des cellules squameuses du larynx	TLV-TWA (8h)	100,0	42,0	Animales	SC	Hoechst 1995 (étude non publiée)
Hexaldéhyde	UE (2013)	Irritation (métaplasie squameuse de la cavité nasale) données butyraldéhyde	CLI	900,0	220,0	Animales	SC	Union Carbide Corporation 1979 (étude non publiée) ; US EPA 1988
Butyraldéhyde	EU (2013)	incidence de métaplasie squameuse de l'épithélium nasal	CLI	650	220	Animales	SC	Union Carbide Corporation 1979 (étude non publiée) ; US EPA 1988

	TCEQ (2014)	hyperplasie, inflammation et métaplasie squameuse du tissu nasal (irritation nasale) chez l'animal	Chronic Rev	100,0	34,0	Animales	SC	Union Carbide Corporation 1979 (étude non publiée) ; US EPA 1988
	TCEQ (2014)	Absence d'irritation sensorielle chez des volontaires humains	Acute ReV [1h]	11 000,0	3 800,0	Humaine	A	Sim et Pattle 1957
<p>AEGL : Acute exposure guideline levels AQG : Air quality guidelines EU-LCI – CLI : Lowest concentration of interest NAAQS : National Ambient Air Quality Standards (NAAQS) MRL : Minimal Risk Levels REL : Reference Exposure Level ReV : Reference Values RfC : reference concentration TLV – TWA : Threshold Limit Value - Time-Weighted Average</p>								

Annexe 8 : Recensement des données quantitatives sur les effets irritants des substances du mélange

A. Principe général de la méthode de recensement des données



VR : valeur de référence

B. Informations complémentaires sur les équations de recherche bibliographiques réalisées

Pour l'ensemble des recherches bibliographiques, les bases de données Pubmed et Scopus ont été consultées. Les mots clés utilisés dans l'équation de recherche sont décrits ci-dessous :

« TITLE-ABS-KEY (Nom de la substance OR principaux synonymes OR N°CAS) AND TITLE-ABS-KEY (health OR hazards OR effects OR toxicity OR toxic) AND TITLE-ABS-KEY ("inhalation exposure" OR vapors OR irritation OR irritant OR irritative OR lung OR lungs OR eye OR eye OR inflammation OR degeneration OR bronchoconstriction OR corrosion) »

Cette équation a été adaptée (1) en précisant le nom, les synonymes et le N°CAS de la substance considérée (cf. Tableau 23) et (2) en ajustant la période de recherche. Les résultats de ces recherches ont fait l'objet d'un tri sur titre et résumé afin de sélectionner les études décrivant des données quantitatives sur les effets irritants des substances du mélange.

Tableau 23 : Synonymes et N°CAS des substances du mélange considérées dans les recherches bibliographiques

NOM	CAS	SYNONYMES (d'après la consultation des portails substances chimiques/toxic substances portal de l'INERIS, de l'ATSDR, de l'IPCS/OMS, du NIH...)
Acroléine	107-02-8	Acroléine, acrolein, acrylic aldehyde, allyl aldehyde, acrolein monomer, acrylaldehyde, acraldehyde, prop-2-enal, aldehyde acrylique, 2-propenal, 2-propen-1-one, ethylene aldehyde, prop-2-en-1-al, propenal, propenal-2, propene-2-one-1
Acéaldéhyde	75-07-0	Acetaldehyde, Acetic aldehyde, Ethanal, Aldéhyde acétique, Ethyl aldehyde, Ethylaldehyde, oxoéthane
Formaldéhyde	50-00-0	Formaldehyde, Aldéhyde formique, Formol, Formalin, Methanal, Oxométhane, Formic aldehyde, OXYMETHYLENE, METHYL ALDEHYDE
2-Butoxyéthanol	111-76-2	2-Butoxyéthanol, EGBE, Butylglycol, Éther monobutylique de l'éthylène-glycol, Ethylene glycol butyl ether, ETHYLENE GLYCOL MONO, BUTYL ETHER, Ethylene glycol monobutyl ether, ETHYLENE GLYCOL N-BUTYL ETHER, Ethyleneglycol monobutyl ether
Propionaldéhyde	123-38-6	Propionaldéhyde, Aldehyde propionique, Methylacetaldehyde, Propaldehyde, Propanal, Propionic aldehyde, Propyl aldehyde, Propylic aldehyde
1,2,4-triméthylbenzène	95-63-6	1,2,4-triméthylbenzène, pseudocumene, pseudocumol, trimethyl-1,2,4 benzene, benzene, 1,2,4-trimethyl, psi-cumene, asymmetrical trimethylbenzene
Styrène	100-42-5	Cinammene, Cinnamenol, Monostyrene, Styrene, Vinyl benzene, ETHENYL BENZENE, ETHENYLBENZENE, PHENETHYLENE, PHENYL ETHYLENE, PHENYLETHENE, PHENYLETHYLENE, VINYL BENZENE, VINYL BENZOL
Phénol	108-95-2	CARBOLIC ACID, PHENIC ACID, PHENILIC ACID, Phenol, ACIDE CARBOLIQUE, Acide phénique, HYDROXYBENZENE, MONOHYDROXYL BENZENE, OXYBENZENE, PHENYL HYDROXIDE
NO ₂	10102-44-0	Nitrogen oxide, NITROGEN DIOXIDE, Bioxyde d'azote, Dioxyde d'azote, Peroxyde d'azote
Benzène	71-43-2	benzene, benzol, benzole, benzolene, bicarburet of hydrogen, cyclohexatriene, carbon oil, phene, phenyl hydride, pyrobenzol, pyrobenzole, mineral naphtha, coal tar naphtha
Crotonaldéhyde	4170-30-3	Crotonaldéhyde, 2-butenal, beta-methylacrolein, b-methylacrolein, methyl propenal, propylene aldehyde, 2-butenaldehyde, crotonal, crotonic aldehyde, crotylaldehyde, 1-formylpropene, aldehyde crotonique
Glyoxal	107-22-2	Glyoxal, 1,2-ethanedione, biformal, biformal, diformal, diformal, ethanedial, ethanediol, ethanedione, oxaldehyde, oxypolygelatine, ethandial
Hexaldéhyde	66-25-1	Hexaldéhyde, hexanal, caproaldehyde, capronaldehyde, caproic aldehyde, hexanaldehyde, hexylaldehyde, hexyl aldehyde, hexoic aldehyde, hexan-1-al, 1-hexanone
Limonène (Dipentène)	138-86-3	Limonène, dipentene, dl-limonene, d,l-limonene, acintene DP, 1,8(9)-p-menthadiene, 1-methyl-4-(1-methylethenyl)-cyclohex-1-ene, 1-methyl-4-isopropenyl-cyclohex-1-ene, alpha-limonene, cinene, p-Mentha-1,8-diene, cajeputene
<i>d</i> -limonene	5989-27-5	(<i>R</i>)-limonene, (+)-limonene, (<i>R</i>)-p-mentha-1,8-diene, carvene
<i>l</i> -limonene	5989-54-8	(<i>S</i>)-limonène, (-)-limonène, (<i>S</i>)-p-mentha-1,8-diène
Butyraldéhyde	123-72-8	Butyraldéhyde, 1-butanal, aldehyde butyrique, butyric aldehyde, butyral, butaldehyde, butalyde, butanal, butanaldehyde, butylaldehyde, butyl aldehyde, butal, 1-butanone,

Annexe 9 : Données quantitatives recensées concernant les effets irritants des substances du mélange

Les tableaux suivants précisent pour chaque étude :

- La substance analysée ;
- La population concernée (volontaires sains, travailleurs, espèces animales),
- La fréquence et la durée d'exposition ;
- La cible des effets irritants (respiratoire, oculaire ou les 2) et le descriptif de ces effets en précisant si l'effet irritant a été caractérisé par des méthodes subjective et/ou objective ;
- Les valeurs des indicateurs toxicologiques mesurés dans l'étude (NOAEL, LOAEL, RD50) en ppm ;
- La référence de l'étude et l'utilisation ou non de cette étude dans le cadre de l'élaboration d'une VTR pour des effets irritants.

Ces données ont été regroupées selon le type d'exposition (aiguë, subaiguë, subchronique ou chronique) et sont ensuite présentées par famille de substances (aldéhydes, hydrocarbures aromatiques, éthers de glycol, phénols, terpènes et composés inorganiques).

Tableau 24 : Synthèse des données quantitatives relatives aux effets irritants des substances du mélange pour des expositions aiguës

Substance	Type de données	Population étudiée	Fréquence / Durée d'exposition	Cible	Effet	Caract. effet irritant	NOAEL	LOAEL	RD50	Référence(s) étude(s) source(s)	Etude critique VTR
Acétaldéhyde (75-07-0)	Humaines	Asthmatiques	2 min	Resp	Bronchoconstriction (diminution de 20 % du VEMS chez les asthmatiques)	Objective	/	79 ⁽¹⁾	/	Prieto <i>et al.</i> , 2000	oui
	Animales	Souris SW	11 min	Resp	Diminution de 50% de la fréquence respiratoire	Objective	/	/	2845	Steinhagen et Barrow 1984	non
	Animales	Souris B6C3F1	12 min	Resp	Diminution de 50% de la fréquence respiratoire	Objective	/	/	2932	Steinhagen et Barrow 1984	non
	Animales	Rats Fisher 344	10 min	Resp	Diminution de 50% de la fréquence respiratoire	Objective	/	/	2991	Babiuk <i>et al.</i> 1985	non
	Animales	Rats Wistar	1 et 3 min	Resp	Diminution de 50% de la fréquence respiratoire	Objective	/	/	3046	Cassee <i>et al.</i> , 1996	non
	Animales	Souris SW	10 min	Resp	Diminution de 50% de la fréquence respiratoire	Objective	/	/	4946	Kane <i>et al.</i> 1980	non

Substance	Type de données	Population étudiée	Fréquence / Durée d'exposition	Cible	Effet	Caract. effet irritant	NOAEL	LOAEL	RD50	Référence(s) étude(s) source(s)	Etude critique VTR
Acroléine (107-02-8)	Humaines	Volontaires sains	40 à 60 min	Resp	Irritations nasale et de la gorge, diminution de la fréquence respiratoire	Subjective + objective	/	0,3	/	Weber-Tschopp <i>et al.</i> , 1977	oui
	Humaines	Volontaires sains	40 à 60 min	Yeux	Inconfort, irritation oculaire subjective	Subjective + objective	/	0,07	/	Weber-Tschopp <i>et al.</i> , 1977	oui
	Humaines	Volontaires sains	5min	Yeux	Irritation oculaire subjective	Subjective	/	0,06 ⁽¹⁾	/	Darley <i>et al.</i> , 1960	oui
	Animales	Souris SW	15 min	Resp	Diminution de 50% de la fréquence respiratoire	Objective	/	/	1,03	Steinhagen et Barrow 1984	non
	Animales	Souris B6C3F1	15 min	Resp	Diminution de 50% de la fréquence respiratoire	Objective	/	/	1,41	Steinhagen et Barrow 1984	non
	Animales	Souris balb/C	10 min	Resp	Diminution de 50% de la fréquence respiratoire	Objective	/	/	1,66	Muller et Greff 1984	non
	Animales	Souris SW	1 min	Resp	Diminution de 50% de la fréquence respiratoire	Objective	/	/	1,7	Kane et Alarie 1977	non
	Animales	Souris CF1	30 min	Resp	Diminution de 50% de la fréquence respiratoire	Objective	/	/	2,9	Nielsen <i>et al.</i> , 1984	non
	Animales	Rats Fisher 344	10 min	Resp	Diminution de 50% de la fréquence respiratoire	Objective	/	/	4,6	Babiuk <i>et al.</i> 1985	non
	Animales	Rats Wistar	20 min	Resp	Diminution de 50% de la fréquence respiratoire	Objective	/	/	4,6	Bergers <i>et al.</i> 1996	non
	Animales	Rats Fisher 344	10 min	Resp	Diminution de 50% de la fréquence respiratoire	Objective	/	/	6	Babiuk <i>et al.</i> 1985	non
	Animales	Rats Wistar	1 et 3 min	Resp	Diminution de 50% de la fréquence respiratoire	Objective	/	/	9,2	Cassee <i>et al.</i> , 1996	non

Substance	Type de données	Population étudiée	Fréquence / Durée d'exposition	Cible	Effet	Caract. effet irritant	NOAEL	LOAEL	RD50	Référence(s) étude(s) source(s)	Etude critique VTR
Butyraldéhyde (123-72-8)	Humaines	Volontaires sains	30 min	Yeux + Resp	Aucune irritation rapportée co-exposition fumée de cigarettes	Objective	230(*)	/	/	Sim et Pattle 1957	oui
	Animales	Souris SW	10 min	Resp	Diminution de 50% de la fréquence respiratoire	Objective	/	/	1015	Steinhagen et Barrow 1984	non
	Animales	Souris B6C3F1	10 min	Resp	Diminution de 50% de la fréquence respiratoire	Objective	/	/	1532	Steinhagen et Barrow 1984	non
	Animales	Rats Fisher 344	10 min	Resp	Diminution de 50% de la fréquence respiratoire	Objective	/	/	5572	Babiuk <i>et al.</i> 1985	non
	Animales	Rats Sprague-Dawley	4h	Yeux	Larmolement et gonflement de la conjonctive	Objective	/	1820(*)	/	USEPA 1989a	non
Crotonaldéhyde (4170-30-3)	Humaines	Travailleurs	< 30 s	Yeux + Resp	Irritations nasale et oculaire (odeur forte piquante et désagréable, sensation de brûlure oculaire mais pas de larmolement)	Subjective	15	45-50	/	Rinehart, 1967	non
	Humaines	Travailleurs	< 8h	Yeux	Irritation oculaire mineure occasionnelle co-exposition autres produits chimiques	Subjective	sans objet	0,56	/	Fannick, 1982	oui
	Humaines	Volontaires sains	10 à 15 min	Yeux + Resp	Irritation respiratoire marquée (nez et voies respiratoires supérieures), larmolements co-exposition fumée de cigarettes	Subjective	/	4,1(*)	/	Sim et Pattle 1957	non
	Humaines	Volontaires sains	1 min	Resp	Irritation et/ou détection d'odeur méthode analytique indéterminée	Subjective	Non spécifié	0,17-0,24	/	Trofimov 1962	non
	Animales	Rats	30 min	Resp	Changements dans la morphologie des tissus pulmonaires et hépatiques	Objective	0,098	0,454	/	Tepikina <i>et al.</i> 1997	non
	Animales	Souris SW	10 min	Resp	Diminution de 50% de la fréquence respiratoire	Objective	/	/	3,53	Steinhagen et Barrow, 1984	non
	Animales	Souris B6C3F1	10 min	Resp	Diminution de 50% de la fréquence respiratoire	Objective	/	/	4,88	Steinhagen et Barrow, 1984	non
	Animales	Rats F344	10 min	Resp	Diminution de 50% de la fréquence respiratoire	Objective	/	/	23,2	Babiuk <i>et al.</i> 1985	non
	Animales	Lapins	< 10 min	Resp	Diminution significative de la fréquence respiratoire et du rythme cardiaque	Objective	Non spécifié	5	/	Ikeda <i>et al.</i> 1980	non

Substance	Type de données	Population étudiée	Fréquence / Durée d'exposition	Cible	Effet	Caract. effet irritant	NOAEL	LOAEL	RD50	Référence(s) étude(s) source(s)	Etude critique VTR
Formaldéhyde (50-00-0)	Humaines	Volontaires sains	4h (avec ou sans pics)	Yeux	rougeur oculaire et clignement oculaire (augmentation de fréquence)	Objective	0,3	0,5 + pics 1	/	Lang <i>et al.</i> 2008	oui
	Humaines	Volontaires sains	3h	Yeux	Irritation oculaire subjective	Subjective + objective	0,5	1	/	Kulle <i>et al.</i> 1987	oui
	Humaines	Sensibilité oculaire au FORM	6 min	Yeux	irritation oculaire subjective	Subjective	0,9	1	/	Bender, <i>et al.</i> , 1983	oui
	Humaines	Volontaires sains	3h	Resp	Irritation subjective de la gorge et du nez	Subjective + objective	/	0,5 ⁽¹⁾	/	Kulle <i>et al.</i> 1987	non
	Humaines	Volontaires sains	4h (avec ou sans pics)	Resp	irritation nasale subjective	Subjective	/	0,5 + pics 1 ⁽¹⁾	/	Lang <i>et al.</i> 2008	non
	Humaines	Sensibilité cutanée au FORM	2h	Resp	Effets pro-inflammatoires au niveau de la muqueuse nasale (signes infra cliniques)	Objective	/	0,4 ^(*)	/	Pazdrack <i>et al.</i> , 1993	oui
	Animales	Souris SW	10 min	Resp	Diminution de 50% de la fréquence respiratoire	Objective	/	/	3,1	Kane et Alarie 1977	non
	Animales	Souris Balb/c	30 min	Resp	Diminution de 50% de la fréquence respiratoire	Objective	/	/	4	Nielsen <i>et al.</i> 1999	non
	Animales	Souris B6C3F1	10 min	Resp	Diminution de 50% de la fréquence respiratoire	Objective	/	/	4,9	Chang <i>et al.</i> 1981	non
	Animales	Souris OF1	5 min	Resp	Diminution de 50% de la fréquence respiratoire	Objective	/	/	5,3	De Ceaurriz <i>et al.</i> , 1981	non
	Animales	Rats Wistar	1 et 3 min	Resp	Diminution de 50% de la fréquence respiratoire	Objective	/	/	10	Cassee <i>et al.</i> , 1996	non
	Animales	Rats Crl-CD	15 min	Resp	Diminution de 50% de la fréquence respiratoire	Objective	/	/	13,8	Gardner <i>et al.</i> 1985	non
	Animales	Rat Fisher 344	10 min	Resp	Diminution de 50% de la fréquence respiratoire	Objective	/	/	31,7	Chang <i>et al.</i> 1981 ; 1984	non

Substance	Type de données	Population étudiée	Fréquence / Durée d'exposition	Cible	Effet	Caract. effet irritant	NOAEL	LOAEL	RD50	Référence(s) étude(s) source(s)	Etude critique VTR
Glyoxal (107-22-2)	Animales	Rats Wistar	4h	Yeux + Resp	Décès, respiration irrégulière, sécrétion nasale, yeux partiellement fermés, poils ébourrifés (sans précision de la dose); poumons rouges foncés à l'examen macroscopique	Objective	/	930 ⁽²⁾	/	Hoechst 1984a	non
	Animales	Rats Wistar	4h	Yeux + Resp	Respiration irrégulière, croûtes sanglantes sur le museau, larmolement sanglant et éternuements	Objective	/	550 ^(*)	/	Hoechst 1984b	non
Hexaldéhyde (66-25-1)	Humaines	Volontaires sains	2h	Yeux + Resp	Légère irritation (objectivée par une augmentation de la fréquence de clignement des yeux + report de symptômes)	Subjective Objective	2	10	/	Ernstgard <i>et al</i> 2006	non
	Animales	Souris SW	10 min	Resp	Diminution de 50% de la fréquence respiratoire	Objective	/	/	1029	Steinhagen et Barrow, 1984	non
	Animales	Souris B6C3F1	10 min	Resp	Diminution de 50% de la fréquence respiratoire	Objective	/	/	1116	Steinhagen et Barrow, 1984	non
Propionaldéhyde (123-38-6)	Humaines	Volontaires sains	30 min	Yeux + Resp	Irritation légère des surfaces muqueuses co-exposition fumée de cigarettes	Non renseigné	/	134 ^(*)	/	Sim et Pattle 1957	Oui
	Animales	Souris SW	10 min	Resp	Diminution de 50% de la fréquence respiratoire	Objective	/	/	2052	Steinhagen et Barrow, 1984	Oui
	Animales	Souris B6C3F1	10 min	Resp	Diminution de 50% de la fréquence respiratoire	Objective	/	/	2078	Steinhagen et Barrow, 1984	Oui
	Animales	Souris SW	10 min	Resp	Diminution de 50% de la fréquence respiratoire	Objective	/	/	2751	Alarie 1981b	non
	Animales	Rats Fisher 344	10 min	Resp	Diminution de 50% de la fréquence respiratoire	Objective	/	/	6789	Babiuk <i>et al.</i> 1985	non
1,2,4-Triméthylbenzène	Humaines	Volontaires sains	2h	Resp	Aucun effet	Subjective	54 ^(*)	/	/	Jarnberg <i>et al.</i> 1997	non

Substance	Type de données	Population étudiée	Fréquence / Durée d'exposition	Cible	Effet	Caract. effet irritant	NOAEL	LOAEL	RD50	Référence(s) étude(s) source(s)	Etude critique VTR
(95-63-6)	Animales	Souris Balb/C	6 min	Resp	Diminution de 50% de la fréquence respiratoire	Objective	/	/	578	Korsak <i>et al.</i> , 1997	oui
Benzène (71-43-2)	Humaines		quelques min	Yeux + Resp	Pas de signe d'irritation	Subjective	10 000 - 20 000	plage de doses testées	/	Gerarde 1962	non
	Animales	Souris SW	30 min	Resp	Faible irritation sensorielle transitoire, suivie par augmentation significative du rythme respiratoire	Objective	/	7600	pas de RD50	Nielsen et Alarie, 1982	non
Phénol (108-95-2)	Humaines	Volontaires sains	8 h	Yeux + Resp	Pas d'effet irritant (yeux, gorge, nez)	non spécifiquement étudié	5,2 ⁽²⁾ (OEHA)	/	/	Piotrowski, 1971	oui
	Animales	Souris OF1	5 min	Resp	Estimation LOAEL chez humain (0,1*RD50 = inconfort mais tolérable)	Objective	2	17	166	de Ceaurriz <i>et al.</i> , 1981	non
	Animales	Rats Harlan-Wistar	8 h	Yeux + Resp	Irritations oculaire et nasale	Objective	/	235 ⁽¹⁾	/	Flickinger 1976	non
Styrène (100-42-5)	Humaines	Volontaires sains	3 ou 4h	Yeux + Resp	Aucun effet irritant (nasal et oculaire)	Subjective	20 ^(*)	/	/	Seeber <i>et al.</i> , 2004	non
	Humaines	Volontaires sains	7h	Yeux	Légère irritation oculaire transitoire	Subjective	51	99	/	Stewart <i>et al.</i> , 1968	oui
	Humaines	Volontaires sains	1h	Yeux + Resp	Irritations nasale et oculaire subjective	Subjective	51	376	/	Stewart <i>et al.</i> , 1968	oui
	Humaines	Travailleurs	qq heures à pls années	Yeux	Irritations oculaires réversibles	Subjective	100	200	/	Triebig <i>et al.</i> , 1989	non
	Humaines	Volontaires sains	4h	Yeux + Resp	Irritations oculaire et des voies respiratoires supérieures (nez et gorge)	Subjective	/	800 ^(*)	/	Carpenter <i>et al.</i> 1944	non
	Humaines	Travailleurs	qq heures à pls années	Yeux	Irritation conjonctivale (22% des W)	Subjective + objective	sans objet	50	/	Kohn 1978	oui
	Animales	Souris SW	3 min	Resp	Diminution de 50% de la fréquence respiratoire	Objective	/	/	156,3	Alarie 1973b	non
	Animales	Souris OF1	5 min	Resp	Diminution de 50% de la fréquence respiratoire	Objective	/	/	586	de Ceaurriz <i>et al.</i> 1981	non
	Animales	Souris SW	10 min	Resp	Diminution de 50% de la fréquence respiratoire	Objective	/	/	980	Alarie 1981c	non

Substance	Type de données	Population étudiée	Fréquence / Durée d'exposition	Cible	Effet	Caract. effet irritant	NOAEL	LOAEL	RD50	Référence(s) étude(s) source(s)	Etude critique VTR
2-Butoxyéthanol (111-76-2)	Humaines (animales)	Volontaires sains (rats)	4 ou 8h	Yeux + Resp	Irritations nasale et oculaire, goût métallique désagréable et légère augmentation de l'écoulement du mucus nasal	Subjective	/	98 ⁽¹⁾	/	Carpenter <i>et al.</i> 1956	oui
	Humaines	Volontaires sains	2h	Resp	Aucun effet	Subjective + objective	20 ^(*)	/	/	Johanson <i>et al.</i> 1986	non
	Animales	Souris SW	10 min	Resp	Diminution de 50% de la fréquence respiratoire	Objective	/	/	2825	Kane <i>et al.</i> 1980	non
S-(-)-limonène (5989-54-8)	Animales	Souris Balb/c	30 min	Resp	Diminution de 50% de la fréquence respiratoire	Objective	200	/	1467	Larsen 2000	non
R-(+)-limonène (5989-27-5)	Humaines	Volontaires sains	2h (3fois)	Resp	Aucun symptôme d'irritation (ou d'atteinte au SNC) (diminution de 2% de la capacité vitale significative statistiquement mais non cliniquement)	Objective	80 ⁽²⁾	/	/	Falk-Filipsson 1993	non
	Animales	Souris Balb/c	60 min	Resp	Pas d'irritation pulmonaire (mesurée par la fréquence respi et le temps de pause)	Objective	40 ^(*)	/	/	Hansen JS <i>et al.</i> , J immunotox 2016	non
	Animales	Souris Balb/c	30 min	Resp	Diminution de 50% de la fréquence respiratoire	Objective	100	/	1076	Larsen 2000	non
	Animales	Souris Balb/c	30 min	Resp	Irritation sensorielle (diminution de 10% de la fréquence respiratoire)	Objective	/	44 ^(*)	/	Clausen <i>et al.</i> , 2001	non
Dioxyde d'azote (10102-44-0)	Humaines	Asthmatiques et non-asthmatiques	30 min à 4h	Resp	Pas d'augmentation statistiquement significative de la réactivité respiratoire à la méthacholine chez les asthmatiques	Objective	0,2	pool d'études	/	Pool d'études contrôlées chez l'humain	Oui
	Humaines	Volontaires sains	5 min	Resp	Irritation nasale légère à modérée (7/8)	Subjective	5	13	/	Meyers et Hine, 1961	non

Substance	Type de données	Population étudiée	Fréquence / Durée d'exposition	Cible	Effet	Caract. effet irritant	NOAEL	LOAEL	RD50	Référence(s) étude(s) source(s)	Etude critique VTR
	Humaines	Volontaires sains	1h	Resp	Inconfort pulmonaire (irritation pharyngée 5/5 et irritation nasale légère à modérée 3/5)	Subjective	/	10 ^(*)	/	Non spécifié (résultats cités dans OMS 2010)	non
	Humaines	Maladie resp Chronique	15 à 60 min	Resp	Augmentation de la résistance des voies respiratoires	Objective	Non spécifié	1,5	/	von Nieding et Wagner, 1979	non
	Humaines	Asthmatiques	1h à 2h	Resp	Augmentation de la réactivité bronchique chez les asthmatiques	Objective	pool d'études	0,25	/	Pool d'études contrôlées chez l'humain	Oui
	Humaines	Asthmatiques	30 min à 2h30	Resp	Effets respiratoires modérés (changements mineurs de la fonction pulmonaire et faible augmentation de la réactivité des voies respiratoires)	Objective	pool d'études	0,27 - 0,30	/	Pool d'études contrôlées chez l'humain	Oui
	Animales	Souris	8 min	Resp	Augmentation de la fréquence respiratoire et diminution du volume courant	Objective	50	100	/	McGrath, 1984	non
	Animales	Souris SW	10 min	Resp	Diminution de 50% de la fréquence respiratoire	Objective	/	/	349	Alarie 1981c	non
	Animales	Cochons d'inde	2h à 4h	Resp	Augmentation de la fréquence respiratoire et diminution du volume courant	Objective	/	5,2 ⁽¹⁾	/	Murphy <i>et al.</i> , 1964	non

(1) 1^{ère} dose avec effet ; (*) Dose unique ; (3) Dernière dose testée ; Etude critique VTR : étude utilisée comme étude critique pour la construction d'une VTR pour des effets irritants

Tableau 25 : Synthèse des données quantitatives relatives aux effets irritants des substances du mélange pour des expositions subaiguës

Substance	Type de données	Population étudiée	Fréquence / Durée d'exposition	Cible	Effet	Caract. effet irritant	NOAEL	LOAEL	Référence(s) étude(s) source(s)	Etude critique VTR
Acétaldéhyde (75-07-0)	Animales	Rats Wistar	6h/j, 5j/sem, 28 jours	Resp	Dégénérescence tissulaire des épithélia nasal olfactif et respiratoire	Objective	150	500	Appelman <i>et al.</i> , 1986	oui
	Animales	Rats Wistar	6h/j, 5j/sem, 28 jours	Resp	Dégénérescence tissulaire des épithélia nasal olfactif et respiratoire	Objective	/	400 ⁽¹⁾	Appelman <i>et al.</i> , 1982	oui
Butyraldéhyde (123-72-8)	Animales	Rats Alderley Park	6h/j, 5j/sem, 12 expositions	Yeux + Resp	Aucun signe clinique ou histopathologique	Objective	1000 ^(*)	/	Gage, 1970	non
	Animales	Rats Fischer 344, souris, cochons d'inde, lapin et chien	6h/jour, 5j/sem, 9 jours	Yeux + Resp	Signes légers d'irritation oculaire et respiratoire (larmolement, conjonctivite, salivation, écoulement nasal et respiration audible)	Objective	/	2000 ⁽¹⁾	USEPA, 1992	non
Phénol (108-95-2)	Humaines	Travailleurs	7h/j, 6 jours	Yeux + Resp	Aucun effet observé	non spécifiquement étudié	3,3 ⁽²⁾	/	Ohtsuji & Ikeda (1972)	oui
Styrène (100-42-5)	Animales	Souris CD-1	6 h/j, 3 jours	Resp	Nécrose unicellulaire de l'épithélium olfactif nasal	Objective	/	80 ^(*)	Cruzan <i>et al.</i> , 2001	non
R-(+)-limonène (5989-27-5)	Animales	Souris Balb/c	1h/j, 10 jours	Resp	Pas d'effet respiratoire (hormis une diminution significative du temps de pause considérée par les auteurs comme un "effet trompeur")	Objective	52 ^(*)	/	Wolkoff <i>et al.</i> , 2012	non
Dioxyde d'azote (10102-44-0)	Humaines	Volontaires sains et asthmatiques	20 min/j, 4 jours	Resp	Augmentation transitoire de la réactivité bronchique	Objective	/	230 ⁽¹⁾	Bylin <i>et al.</i> , 1985	non
	Humaines	Volontaires sains	4 h/j, 4 jours	Resp	Diminution du VEMS et de la CVF + inflammation neutrophile des voies aériennes	Objective	/	2 ^(*)	Blomberg <i>et al.</i> , 1999	non

(1) 1^{ère} dose avec effet ; (*) Dose unique ; (3) Dernière dose testée ; Etude critique VTR : étude utilisée comme étude critique pour la construction d'une VTR pour des effets irritants

Tableau 26 : Synthèse des données quantitatives relatives aux effets irritants des substances du mélange pour des expositions subchroniques

Substance	Type de données	Population étudiée	Fréquence / Durée d'exposition	Cible	Effet	Caract. effet irritant	NOAEL	LOAEL	Référence(s) étude(s) source(s)	Etude critique VTR
Acétaldéhyde (75-07-0)	Animales	Rats Fisher 344	6h/jour, 5j/sem, 9 sem	Resp	Dégénérescence de l'épithélium olfactif (métaplasie, hyperplasie, lésions)	Objective	50	/	Dorman <i>et al.</i> , (2008).	oui
Acroléine (107-02-8)	Animales	Rats Fisher 344	6h/j, 5j/sem, 13 sem	Resp	Lésions de l'épithélium respiratoire supérieur (hyperplasie, métaplasie squameuse)	Objective	0,2	0,6	Dorman <i>et al.</i> , 2008	oui
	Animales	Rats Wistar	6h/j, 5j/sem, 13 sem	Resp	Faibles lésions histopathologiques nasales et modifications histopathologiques modérées au niveau nasal, larynx, trachée, bronches, poumons	Objective	/	0,4 ⁽¹⁾	Feron <i>et al.</i> , (1978)	oui
Butyraldéhyde (123-72-8)	Animales	Rats Fisher 344	6h/j, 5j/sem, 12 sem	Resp	Aucun signe d'irritation des voies respiratoires (incluant métaplasie squameuse des épithéliums)	Objective	51,3 ⁽²⁾	/	Union Carbide Corporation, 1979	oui
	Animales	Rats Sprague-D Chien	6h/j, 5j/sem, 13 à 14 sem	Yeux + Resp	Signes d'irritation oculaire et des voies respiratoires supérieures + changements histologiques mineurs ds la cavité nasale (infl, métaplasie et hyperplasie)	Objective	/	117 ⁽¹⁾	Union Carbide Corporation, 1979	oui
Formaldéhyde (50-00-0)	Animales	Singes	22h/j, 7j/sem, 26 sem	Resp	Métaplasie pavimenteuse et hyperplasie de l'épithélium nasal	Objective	0,98	2,95	Rusch <i>et al.</i> , 1983	oui
Glyoxal (107-22-2)	Animales	Rats Wistar	6h/j; 5j/sem; 29 jours	Resp	Métaplasie des cellules squameuses de l'épithélium laryngé + infiltration de lymphocytes	Objective	0,17	0,84	Hoechst (1995)	oui
Propionaldéhyde (123-38-6)	Animales	Rats CD	6h/j, 7j/sem, 7 sem	Resp	Atrophie de l'épithélium nasal de faible gravité + vacuolisation de l'épithélium nasal (lésion)	Objective	/	150 ⁽¹⁾	Union Carbide (1993)	oui
1,2,4-Triméthylbenzène (95-63-6)	Animales	Rats Wistar	6h/j, 5j/sem, 13 sem	Resp	Augmentation significative des lésions pulmonaires inflammatoires	Objective	25	115,5	Korsak <i>et al.</i> , 2000a	oui
	Animales	Rats Wistar	6h/j, 5j/sem, 13 sem	Resp	Augmentation significative des cellules inflammatoires totales dans le LLBA	Objective	/	25 ⁽¹⁾	Korsak <i>et al.</i> , 1997	oui
Benzène (71-43-2)	Humaines	Travailleurs	2,5 à 8h/j; 1 à 21 jours	Resp + Cutanée	Irritation des muqueuses respiratoires et dyspnée constatées; Irritation cutanée	Subjective	/	> 60	Midzanski <i>et al.</i> , 1992	non
	Animales	Rats Charles River	6h/j; 5j/sem; 10 sem	Yeux	Larmolement	Objective	1	10	Shell, 1980	non
Styrène (100-42-5)	Animales	Rats Charles River	6h/j, 5j/sem, 13 sem	Resp	Hyperplasie focale de l'épithélium olfactif nasal	Objective	500	1000	Cruzan <i>et al.</i> , 1997	non
	Animales	Rats Charles River	6h/j, 5j/sem, 13 sem	Yeux	Irritation oculaire	Objective	/	200 ⁽¹⁾	Cruzan <i>et al.</i> , 1997	non

(1) 1^{ère} dose avec effet ; (*) Dose unique ; (3) Dernière dose testée ; Etude critique VTR : étude utilisée comme étude critique pour la construction d'une VTR pour des effets irritants

Tableau 27 : Synthèse des données quantitatives relatives aux effets irritants des substances du mélange pour des expositions chroniques

Substance	Type de données	Population étudiée	Fréquence / Durée d'exposition	Cible	Effet	Caract. effet irritant	NOAEL	LOAEL	Référence(s) étude(s) source(s)	Etude critique VTR
Formaldéhyde (50-00-0)	Humaines	Travailleurs	10 ans [1-36]	Resp	Irritations de l'appareil respiratoire (symptômes ressentis) et lésions histopathologiques	Subjective + objective	0,07	0,21	Wilhelmsson and Holmstrom, 1992	oui
	Humaines	Travailleurs	10 ans	Yeux + Resp	Irritation subjective légère des yeux et des voies respiratoires supérieures + dommages légers à l'épithélium nasal	Subjective + objective	sans objet	0,24	Holmstrom <i>et al.</i> , 1989	oui
1,2,4-Triméthylbenzène (95-63-6)	Animales	Rats Wistar	6h/j, 5j/sem, 1 an	Resp	Aucun effet dans mélange d'hydrocarbures	Objective	366 ⁽²⁾	/	Clark DG <i>et al.</i> , 1989	oui
Benzène (71-43-2)	Humaines	Travailleurs	> 1 an	Yeux + Resp	Irritations oculaires, nasales et mal de gorge	Subjective	/	33 ^(*)	Yin <i>et al.</i> , 1987	non
Styrène (100-42-5)	Humaines	Travailleurs	qq heures à pls années	Yeux	Irritations oculaires réversibles	Subjective	100	200	Triebig <i>et al.</i> , 1989	non
	Humaines	Travailleurs	qq heures à pls années	Yeux	Irritation conjonctivale (22% des W)	Subjective + objective	sans objet	50	Kohn, 1978	oui
	Animales	Souris CD-1	6 h/jour; 5j/sem, 98 à 104 sem	Resp	Métaplasie de l'épithélium olfactif nasal, hyperplasie de l'épithélium bronchique	Objective	/	20 ⁽¹⁾	Cruzan <i>et al.</i> , 2001	non
	Animales	Rats Spraghe Dawley	6 h/jour; 5j/sem, 104 sem	Resp	Atrophie et/ou dégénérescence de l'épithélium olfactif	Objective	/	50 ⁽¹⁾	Cruzan <i>et al.</i> , 1998	non
2-Butoxyéthanol (111-76-2)	Humaines	Travailleurs	Non renseignée	Yeux	Irritation oculaire non objectivée	Subjective	sans objet	0,003 - 0,007	Rella <i>et al.</i> , 2012	non
	Animales	Rats et souris	6h/j, 5 j/sem, 2 ans	Resp	Dégénérescence hyaline de l'épithélium olfactif nasal	Objective	/	31,2 ⁽¹⁾	NTP 2000	oui
Dioxyde d'azote (10102-44-0)	Humaines	Sujets sensibles	Non renseignée	Resp	Pas d'effet respiratoire	Non spécifié	0,01	pool d'études	Neas <i>et al.</i> , 1991 ; Garrett <i>et al.</i> , 1998 ; Magnus <i>et al.</i> , 1998 ; Emenius <i>et al.</i> , 2003 ; Belanger <i>et al.</i> , 2003 ; Van Strien <i>et al.</i> , 2004 ; Li <i>et al.</i> , 2006 ; Esplugues <i>et al.</i> , 2011.	Oui
	Animales	Rats	Jusqu'à 33 mois	Resp	Augmentation de la fréquence respiratoire (pas d'insuffisance respiratoire)	Objective	/	0,8 ^(*)	Freeman <i>et al.</i> , 1966	non

(1) 1^{ère} dose avec effet ; (*) Dose unique ; (3) Dernière dose testée ; Etude critique VTR : étude utilisée comme étude critique pour la construction d'une VTR pour des effets irritants

Annexe 10 : Données sur les interactions des irritants en mélange

→ Etudes d'interactions entre plusieurs substances du mélange retenu

I. Irritation sensorielle

Les travaux sur les interactions se sont intéressés aux mélanges d'aldéhydes, notamment le formaldéhyde, l'acétaldéhyde, et l'acroléine. Kane et Alarie (1978) ont mesuré la fréquence respiratoire de souris exposées à l'acroléine et au formaldéhyde individuellement ou en mélange. Les résultats suggèrent qu'un modèle d'agonisme compétitif décrit de manière adéquate l'irritation sensorielle due à ce mélange. Pour évaluer la tolérance croisée induite par le formaldéhyde, Babiuk, Steinhagen et Barrow (1985) ont mesuré la diminution de la fréquence respiratoire chez des rats Fischer 344 prétraités par le formaldéhyde (15 ppm, 6h par jour) pendant 9 jours puis exposés à d'autres aldéhydes le 10^{ème} jour (*saturés* : acétaldéhyde, propionaldéhyde et butyraldéhyde ; *insaturés* : acroléine et crotonaldéhyde ; *cycliques* : cyclohexanecarboxaldéhyde, 3-cyclohexène-1-carboxaldéhyde et benzaldéhyde). Les auteurs ont observé une tolérance croisée induite par le formaldéhyde qui n'est pas généralisable car elle est observée seulement avec l'acétaldéhyde et l'acroléine (RD50 respectivement 3,5 ou 5 fois plus élevée avec le prétraitement au formaldéhyde). Cela suggère que l'irritation sensorielle induite par l'acétaldéhyde ou l'acroléine est moins prononcée suite à un prétraitement au formaldéhyde.

Cassee *et al.*, (1996) ont évalué la diminution de la fréquence respiratoire chez des rats Wistar exposés au formaldéhyde, à l'acroléine et à l'acétaldéhyde de manière individuelle ou en mélange (formaldéhyde + acroléine ± acétaldéhyde (30 min)). Trois doses ont été testées pour chaque substance et par mélange (formaldéhyde : 0,9-2,6 ppm ; acroléine : 0,2-1,3 ppm ; acétaldéhyde : 1300-2600 ppm). Une désensibilisation (récupération pendant l'exposition : la diminution de la fréquence respiratoire est maximale en moins de 3 minutes, puis la fréquence remonte) est observée pour les expositions individuelles au formaldéhyde et à l'acroléine, mais pas avec l'acétaldéhyde (la fréquence respiratoire a progressivement diminué avec l'augmentation du temps d'exposition jusqu'à 30 min). En mélange, la fréquence respiratoire diminue encore dans les 15 dernières minutes d'exposition, suggérant qu'il n'y a plus de désensibilisation. Par ailleurs, la diminution de la fréquence respiratoire chez les rats exposés est plus prononcée que celle causée par chacun des aldéhydes séparément, mais inférieure à la somme des diminutions mesurées pour les composés pris individuellement. Un modèle d'agonisme compétitif (mise en concurrence des trois aldéhydes pour un récepteur commun au niveau du nerf trijumeau) décrit de manière adéquate l'irritation sensorielle du mélange. Ces résultats confortent ceux de Kane et Alarie (1978) et suggèrent un effet additif des composés lorsque mélangés à de faibles doses.

II. Irritation lésionnelle

➤ **Interactions entre aldéhydes**

Cassee *et al.*, (1994) ont étudié les effets sur l'épithélium nasal du rat d'une exposition individuelle ou simultanée au formaldéhyde, à l'acroléine ou l'acétaldéhyde. Deux mélanges ont été testés, avec des concentrations « faibles » (1,0 ppm FOR ; 750 ppm ACE ; et 0,25 ppm ACR) et avec des concentrations « élevées » (3,3 ppm FOR ; 1500 ppm ACE ; 0,75 ppm ACR). Des augmentations marquées de la prolifération cellulaire ont été observées dans la partie respiratoire de l'épithélium nasal après trois jours d'exposition au formaldéhyde et à l'acroléine seuls ainsi qu'aux mélanges, mais aucune conclusion n'a pu être tirée concernant une éventuelle interaction des aldéhydes du fait d'un taux de renouvellement des cellules important.

Dans une autre étude, Cassee, Groten et Feron (1996) ont exposé des rats Wistar mâles par inhalation sur 1 et 3 jours (6 h/jour) à ces 3 aldéhydes individuellement ou en mélange. Les concentrations des substances variaient de clairement non toxiques à toxiques : formaldéhyde (1,0 ; 3,2 et 6,4 ppm), acétaldéhyde (750 et 1500 ppm) et acroléine (0,25 ; 0,67 et 1,40 ppm). Après 3 jours d'exposition, **les changements histopathologiques et la prolifération cellulaire de l'épithélium nasal induits par les mélanges des trois aldéhydes étaient plus graves et plus étendus qu'après l'exposition individuelle aux différents aldéhydes à des niveaux d'exposition comparables.**

Le RIVM (2003) a synthétisé les effets sanitaires dus aux aldéhydes présents dans la fumée de cigarette et s'est intéressé aux effets d'une exposition simultanée à l'acétaldéhyde, au formaldéhyde, et à l'acroléine. **Il rapporte que pour des expositions simultanées aux aldéhydes à des faibles doses (inférieures aux LOAEL), il n'y a pas de potentialisation des dommages.** Néanmoins, en l'état des connaissances, il reste difficile de prévoir si une potentialisation des dommages est possible pour des expositions à des pics de concentrations élevées, pendant la consommation de cigarette par exemple.

➤ **Interactions ozone/NO₂ et ozone/formaldéhyde**

Mautz *et al.* (1988) ont étudié les lésions des voies respiratoires résultant de l'inhalation de mélanges d'ozone (O₃) et de dioxyde d'azote (NO₂) ainsi que d'O₃ et de formaldéhyde (HCHO) chez des rats Sprague-Dawley dans des conditions d'exposition au repos et pendant l'exercice. L'exposition à 0,6 ppm de NO₂ seul n'a pas induit de réponse inflammatoire significative contrairement à l'exposition à l'ozone seul.

- Pour les mélanges de O₃ (0,35 ou 0,6 ppm) / NO₂ (0,6 ou 2,5 ppm), la présence de NO₂ a doublé le niveau de lésions pulmonaires produites par l'O₃ seul (au repos et pendant l'exercice) suggérant une additivité ou une synergie.
- Pour les mélanges de formaldéhyde (10 ppm) / O₃ (0,6 ppm), une réduction des lésions pulmonaires est observée par rapport à l'O₃ seul (au repos uniquement), suggérant un potentiel effet antagoniste. Par ailleurs, l'O₃ augmente les lésions épithéliales nasales suite à l'exposition au HCHO alors que l'exposition à 0,6 ppm d'O₃ seul au repos n'a pas différé de celle du contrôle (air pur). Une synergie est observée pour les lésions nasales.

Reuzel *et al.* (1990) ont étudié les effets d'interaction entre l'ozone et le formaldéhyde sur les épithéliums de la muqueuse respiratoire nasale chez le rat. Les auteurs ont évalué la prolifération cellulaire à différents niveaux du nez des rats exposés à un irritant unique (formaldéhyde : 0,3, 1,0 ou 3,0 ppm ; Ozone : 0,2, 0,4 ou 0,8 ppm) ou simultanément aux 2 irritants (0,4 ppm d'ozone et 0,3, 1,0 ou 3,0 ppm de formaldéhyde, ou à 1,0 ppm de formaldéhyde et 0,2, 0,4 ou 0,8 ppm d'ozone). **Ils observent une synergie d'effets quand l'une des 2 substances est à une dose cytotoxique et des effets antagonistes pour des doses plus faibles.** Afin de mieux comprendre la physiopathologie des modifications nasales induites par les mélanges formaldéhyde-ozone, Cassee *et al.* (1994b) ont conduit une étude de 3 jours par inhalation chez le rat au cours de laquelle les

animaux ont été exposés au formaldéhyde (3,6 ppm) et à l'ozone (0,4 ppm) seuls ou en combinaison et en se concentrant sur les modifications biochimiques et histopathologiques de l'épithélium respiratoire nasal du rat. **Aucune augmentation significative n'a été constatée en ce qui concerne la réponse proliférative de l'épithélium respiratoire nasal après exposition au mélange formaldéhyde-ozone.**

Mauderly et Samet (2009) ont réalisé une revue de littérature pour déterminer si une synergie était observée lors d'expositions aux polluants atmosphériques. Sur 36 études ayant investigués les co-expositions de l'ozone avec d'autres polluants, 14 ont observé une synergie (n=2 chez l'humain avec O₃/NO₂ et O₃/nitrate de peroxyacétyle ; n=1 chez le cochon d'Inde avec la fumée de cigarette, n=2 chez la souris avec la fumée de cigarette et les endotoxines, et n=9 chez le rat avec H₂SO₄, HNO₃, particules, endotoxines et ovalbumine). Ces effets synergiques ont néanmoins tous été observés pour des expositions beaucoup plus élevées que celles rencontrées dans l'environnement, et pour des effets inflammatoires ou lésionnels (pas d'irritation sensorielle évoquée). Les auteurs ont aussi identifié des études démontrant un effet additif ou inférieur à l'additivité. Ils concluent que les effets synergiques liés aux expositions combinées à l'ozone et aux polluants environnementaux sont plausibles mais qu'il faudrait que les études investiguent mieux cette question. Et donc qu'**en l'absence de donnée prouvant le contraire, l'hypothèse d'additivité est la meilleure option pour l'évaluation du risque réglementaire.**

→ Etudes d'interactions entre des substances ne faisant pas partie du mélange retenu

➤ *Interaction acroléine/dioxyde de soufre*

Kane et Alarie (1979) ont évalué le potentiel d'irritation sensorielle de mélanges de dioxyde de soufre et d'acroléine via la mesure de la fréquence respiratoire chez des souris Swiss-Webster exposées (périodes de contrôle de 5 minutes, exposition de 10 minutes et post-exposition de 5 minutes). L'exposition au SO₂ entraîne une diminution de la fréquence respiratoire rapide mais avec un retour à la normale après 2 minutes d'expo, alors que celle à l'acroléine entraîne une diminution qui reste stable pendant les 10 minutes d'expo. **Le niveau de réaction au mélange (une trentaine de combinaisons de concentrations testées) était toujours inférieur au niveau attendu en cas d'additivité des effets. Les auteurs suggèrent un effet antagoniste entre les 2 irritants.**

➤ *Interaction formaldéhyde/dichlore*

Chang et Barrow (1984) ont étudié le développement de tolérance et de tolérance croisée vis-à-vis des effets d'irritation sensorielle lié à des expositions au formaldéhyde (HCHO) et au dichlore (Cl₂). Afin de les déterminer, les courbes concentration-réponse de la diminution de la fréquence respiratoire ont été comparées entre des rats mâles Fisher 344 naïfs et des rats pré-exposés au Cl₂ ou au HCHO (exposition des rats 6h/jour pdt 0, 1, 4 ou 10 jours à 11 ppm de Cl₂ ou de HCHO). La pré-exposition au Cl₂ (10ppm) entraîne une tolérance (augmentation de la RD50) au formaldéhyde. **Ces résultats suggèrent un mécanisme commun dans lequel les substances chimiques interagissent avec les terminaisons nerveuses du nerf trijumeau et que ce mécanisme est à l'origine du développement de la tolérance et de la tolérance croisée.** Par ailleurs, comme la tolérance croisée au Cl₂ a été induite chez des rats qui ne présentaient aucune tolérance au HCHO, ce résultat supporte l'existence de différents sites d'action pour les gaz HCHO et Cl₂. La désensibilisation ou la destruction des sites réactifs au Cl₂ et au HCHO, après le prétraitement du Cl₂ peut expliquer le développement simultané d'une tolérance au Cl₂ et d'une tolérance croisée au HCHO chez les rats traités au Cl₂. Ceci suggère aussi que le prétraitement au HCHO, peut avoir désensibilisé ou détruit plus de sites réactifs à la Cl₂ que de sites réactifs au HCHO, entraînant une tolérance croisée à la Cl₂ uniquement.

Ces observations d'un degré de tolérance et de tolérance croisée limité mais toujours significatif après une période de récupération de 7 jours indiquent un lent retour à l'état normal.

➤ **Interactions 1,2,4-triméthylbenzène/ α -pinène/autres COV**

Hempel-Jørgensen *et al.* (1999) ont réalisé une étude contrôlée « eye-only » chez l'humain de l'irritation sensorielle au niveau de la muqueuse oculaire causée par une exposition à 3 mélanges de COV : le mélange A (n-butanol, n-hexane, n-nonane, 1-octène, n-décane, n-pentanal, α -pinène, et 1,2,4-triméthylbenzène), le mélange B (n-butanol, n-hexane, n-nonane et 1-octène) et le mélange C (n-décane, n-pentanal, α -pinène, et 1,2,4-triméthylbenzène). Huit volontaires sains (2 hommes et 6 femmes) ont été exposés 1 jour/semaine durant 4 semaines consécutives, 2 fois au mélange A et 1 fois aux 2 autres mélanges. Les intensités d'irritation des sujets ont été mesurées à la fois avec des échelles visuelles analogiques (EVA) et une échelle comparative. Pour les trois mélanges, l'intensité de la réponse était croissante à mesure que la concentration augmentait. La répétition de l'exposition des sujets au mélange A n'a pas entraîné de relations dose-réponse significativement différentes. Pour étudier l'hypothèse selon laquelle les COV d'un mélange interagissent de manière additive en produisant une irritation oculaire, les auteurs ont comparé l'intensité de l'irritation causée par le mélange A, qui était composé de deux "sous" mélanges de COV (mélanges B et C), à la somme de celle causée par les deux mélanges B et C isolés. L'hypothèse selon laquelle l'effet d'irritation oculaire des mélanges était additif n'a pas pu être rejetée car les quantités observées ne sont pas significativement différentes. **Les auteurs concluent que les composants du mélange A (n-butanol, n-hexane, n-nonane, 1-octène, n-décane, n-pentanal, α -pinène, et 1,2,4-triméthylbenzène) interagissent de manière additive (ou agoniste) pour produire une irritation oculaire.**

➤ **Interaction cumène/n-propanol**

Nielsen *et al.*, (1988) ont évalué chez la souris la réponse d'irritation immédiate induite par des mélanges de vapeurs de cumène (isopropylbenzène) et de n-propanol. Des groupes de 4 souris mâles (Ssc:DF-1) ont été exposés durant 30 minutes suivi de 20 minutes de récupération. La fréquence respiratoire des animaux a été mesurée. Une réponse rapide a été observée avec le début de l'exposition; suivie ensuite d'une réponse de désensibilisation à mesure que l'exposition se poursuivait. L'analyse des résultats des périodes initiales des expériences conduit à l'hypothèse de l'existence d'un **agonisme compétitif entre les deux substances**. L'extrapolation des résultats aux niveaux de concentration TLV en tenant compte des constantes de dissociation apparentes conduit en outre à s'attendre à une additivité des effets des mélanges de vapeurs. Après la réponse initiale, il y a une phase de désensibilisation. Après la désensibilisation, les réponses étaient proches de celles du cumène seul. **Cela peut suggérer que le récepteur contient différents sites de liaison qui se désensibilisent à des degrés différents.**

Annexe 11 : Utilisation de l'approche *in silico* pour la détermination des RD50

Les approches informatiques/méthodes *in silico* permettent de prédire des valeurs de toxicité à partir des paramètres intrinsèques de la molécule et des observations biologiques, ou encore dans l'élaboration de modèles ou de relations plus complexes. Ainsi un modèle *in silico* peut comprendre une approche de régression simple permettant de relier des paramètres physicochimiques à une observation biologique, une approche relation quantitative structure-activité (QSAR pour *quantitative structure activity relationship*) ou encore une approche pharmacocinétique à base physiologique (PBPK).

A. Approches par régression linéaire simple

Dans le cadre d'une approche de régression linéaire simple, Alarie *et* collaborateurs ont étudié la possibilité de corréliser les propriétés chimiques de composés organiques volatils non réactifs à la RD50 (Alarie *et al.*, 1995). Cette première analyse a permis de générer des équations de régressions proposant des relations entre des paramètres physicochimiques et la RD50. Cependant, cette approche n'était pas généralisable à l'ensemble des substances. Trois ans plus tard, le groupe publiait un autre article en raffinant leurs approches pour inclure différentes substances (Alarie *et al.*, 1998). Ainsi, Alarie *et al.*, (1998) ont utilisé différents descripteurs (Tableau 28) qu'ils ont testés sur 145 composés classifiés en deux groupes (réactifs (n= 83) et non réactifs (n=59) dont trois inclassables).

Tableau 28 : Descripteurs considérés par (Alarie *et al.*, 1998)

R_2	Excès de réfraction molaire
π_H^2	Bipolarité chimique / polarisabilité
σ_{AH}^2	Acidité chimique globale ou effective des liaisons hydrogène
$R\beta_H^2$	Basicité chimique globale ou efficace des liaisons hydrogène
$\log L^{16}$	Coefficient de partage chimique d'Ostwald avec de hexadécane à 25 °C
$\log L(\text{Oil})$	Coefficient de partage chimique d'Ostwald sur l'huile d'olive à 30 °C
$\log P^o$	Pression de vapeur chimique à 22 ± 25 °C

Dans l'ensemble, les différents essais ont donné de faibles coefficients de corrélation. En raison de la difficulté fréquente pour obtenir le $\log L$ (huile) comme l'avait fait Alarie dans une précédente publication (Alarie *et al.*, 1995), les auteurs ont considéré le $\log P$ (Pression de vapeur) dans ce travail qui a donné une meilleure corrélation avec le RD50. Les auteurs ont conclu que la classification de Ferguson était adéquate pour les deux catégories (réactifs et non-réactifs). De plus, ils suggèrent que l'utilisation de descripteurs pertinents caractérisant la réactivité chimique est appropriée pour estimer la puissance des produits chimiques organiques volatils réactifs en tant qu'irritants sensoriels (Alarie *et al.*, 1998). À ce sujet la littérature est contradictoire. Certains auteurs pensent que pour ces produits chimiques, leur activité ne doit pas être directement corrélée à leur lipophilie ou à leur pression de vapeur (Ferguson, 1939). D'autres mentionnent que la lipophilie joue toujours un rôle pour que ces produits chimiques atteignent le récepteur (Abraham *et al.*, 1990). Cependant, Alarie n'a pu le démontrer. Même s'il semble évident que des mécanismes physiques et chimiques sont responsables de l'activation des récepteurs sensoriels, les auteurs arrivent à la conclusion qu'aucun des descripteurs évalués ne peut être proposé à ce stade. En effet, aucun descripteur pris individuellement n'explique suffisamment les corrélations observées et elles ne peuvent donc pas être généralisées à l'ensemble des composés.

B. Approches QSAR (relation quantitative structure-activité)

L'équipe de Alarie a également beaucoup travaillé sur la détermination des RD50 expérimentalement. Une revue des connaissances de 1973 par Alarie discute de l'utilisation d'une approche QSAR (Alarie, 1973a). Dans cette revue l'auteur décrit l'influence de certains groupements, notamment SH, sur la capacité d'induire une irritation sensorielle. Fort de cette approche, Alarie a construit son approche QSAR en corrélant une réponse à la stimulation du nerf trijumeau selon la technique « *frog flexor reflex* » suite à une exposition chimique induisant la stimulation de la muqueuse nasale de la grenouille (Feniak, 1966). Une deuxième méthode a également été utilisée pour étudier la puissance de ces produits chimiques (Alarie, 1966 ; Alarie, 1973b). Cette approche est basée sur le fait que lorsque les animaux sont exposés à des irritants sensoriels par inhalation, leur fréquence respiratoire diminue par un mécanisme réflexe. C'est d'ailleurs avec cette dernière approche qu'il détermine la RD50 (Alarie, 1981b). Cette réponse est corrélée à la réactivité chimique basée sur la structure de la molécule. Dans cette analyse, Alarie a utilisé une classification en 3 groupes (Alarie, 1973a). Cependant, la description qu'il en fait dans sa revue ne permet pas de bien saisir les nuances entre les groupes. Dans une revue ultérieure, Alarie identifie que le premier groupe est composé de molécules contenant des atomes d'halogènes, les molécules du second groupe possèdent des doubles liaisons -C=C- et le troisième groupe contient des molécules ayant des groupements organo-arséniés (Alarie, 1973b). Cette nomenclature est issue d'une approche développée par Dixon (Dixon, 1948). Dans cet article, Alarie montre qu'en termes de groupements, les plus efficaces sont ceux disposés en R3 et R4 du carbone β . Les groupements décrits sur la Figure 17 sont présentés par ordre d'activité croissante et seraient indiqués selon les résultats obtenus par expérimentation (Alarie, 1973b).

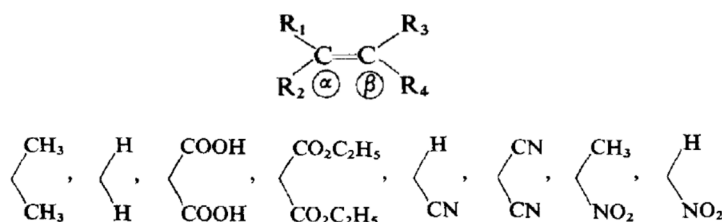


Figure 17 : Groupements

Ce sont essentiellement les groupes qui polarisent la double liaison adjacente de sorte que les réactifs nucléophiles peuvent être ajoutés et ainsi augmenter rapidement la réactivité (Alarie, 1973b).

C. Modélisation PBPK (pharmacocinétique à base physiologique)

Un modèle PBPK a été développé pour simuler l'exposition au formaldéhyde afin de reproduire mathématiquement l'effet irritant sensoriel (Yokley *et al.*, 2008). Ce modèle PBPK, est intéressant à titre expérimental, car il semble être le premier à décrire le continuum d'exposition d'un irritant sensoriel sur la cavité nasale en simulant une baisse du taux de ventilation considéré comme l'effet critique. Les auteurs concluent que cette version du modèle capture assez bien la dynamique de la réponse sensorielle, mais que d'autres améliorations devraient être faites pour mieux caractériser la réponse. En 2012, le premier auteur a signé un article reprenant la version 2008 du modèle PBPK en proposant plusieurs modifications (Yokley, 2012). Dans cette nouvelle version, l'auteur a réévalué les paramètres du modèle et fait une description plus détaillée de la récupération du débit de ventilation post-exposition. L'auteur démontre que ce modèle peut être utilisé avec d'autres aldéhydes en modifiant quelques paramètres du modèle.

Enfin, concernant les 3 méthodologies d'approche *in silico* visant à déterminer des RD50 identifiées :

- L'approche de régression linéaire simple vise à corréliser des descripteurs physicochimiques à la RD50 dans le but de prédire la valeur de la RD50 à partir d'un ou plusieurs descripteurs. Actuellement, cette approche n'est pas validée.
- L'approche QSAR cherche à prédire la RD50 selon le positionnement des groupements sur une molécule. Cette approche reste utilisable même si un jugement d'expert vis-à-vis de la caractérisation de la structure peut être en partie subjectif. De plus, même si l'on place une molécule dans une catégorie, cela ne présage pas systématiquement du degré de réactivité.
- L'approche PBPK fait le lien entre l'exposition et l'effet dans un continuum de plausibilité biologique. Ce modèle semble bien fonctionner pour le formaldéhyde et quelques composés de la même famille chimique. Cependant, ce modèle n'est *a priori* pas utilisable pour des mélanges. En fait, ce modèle simule l'exposition pour un composé unique. Des améliorations sont donc nécessaires pour parvenir à une simulation de plusieurs substances en mélanges.

En l'état actuel des connaissances, seule l'approche QSAR semble partiellement applicable pour la détermination des RD50, selon les substances considérées.

Annexe 12 : Utilisation de la RD50 pour construire des valeurs sanitaires de référence chez l'humain

L'irritation sensorielle fait référence à une action réflexe après activation des récepteurs nociceptifs induisant une réaction autonome, principalement localisés dans les muqueuses du tractus respiratoire supérieur et des yeux. Chez les rongeurs, l'irritation sensorielle conduit à une diminution de la fréquence respiratoire, mesurable par le test d'Alarie et objectivée par le RD50, c'est-à-dire la concentration induisant une baisse de 50 % de la fréquence respiratoire spontanée. Depuis quelques années, cette valeur mesurée chez l'animal a été reconsidérée dans le cadre de la détermination de valeurs sanitaires, dans une volonté de disposer d'une valeur quantitative objective au lieu de valeurs issues de questionnaires subjectifs de volontaires soumis à une exposition contrôlée. L'intérêt pour l'utilisation de la RD50 a été renforcé par les données de la littérature indiquant que l'irritation sensorielle apparaît à des doses plus faibles que l'irritation induisant des dommages irréversibles (irritation lésionnelle). L'irritation sensorielle est en effet la première étape d'un potentiel effet toxique irritant par voie inhalée, initié par l'activation de chémorécepteurs/nocicepteurs des nerfs au niveau des voies aériennes. Par ailleurs, elle a l'intérêt d'être plus dépendante de la concentration que du temps d'exposition pour de faibles concentrations de substances (Brüning *et al.*, 2014 ; Shusterman, 2014 ; Ernstgård *et al.*, 2007 ; Belkebir *et al.*, 2011). Plusieurs groupes ou agences se sont ainsi intéressés à cette problématique et ont essayé de tester la validité la RD50 pour dériver des valeurs sanitaires de référence.

Les chapitres suivants proposent un aperçu des résultats de ces différents axes d'investigation, dans l'objectif de déterminer si la RD50 est un paramètre pertinent pour l'élaboration d'une VGAI mélange pour des effets d'irritation sensorielle.

→ Corrélations entre la RD50 et les valeurs limites d'exposition professionnelle

La RD50 est proposée comme base pour comparer l'effet irritant potentiel des molécules et classer leur dangerosité (Kane, Barrow et Alarie, 1979 ; Alarie, 2000; Erythropel *et al.*, 2018).

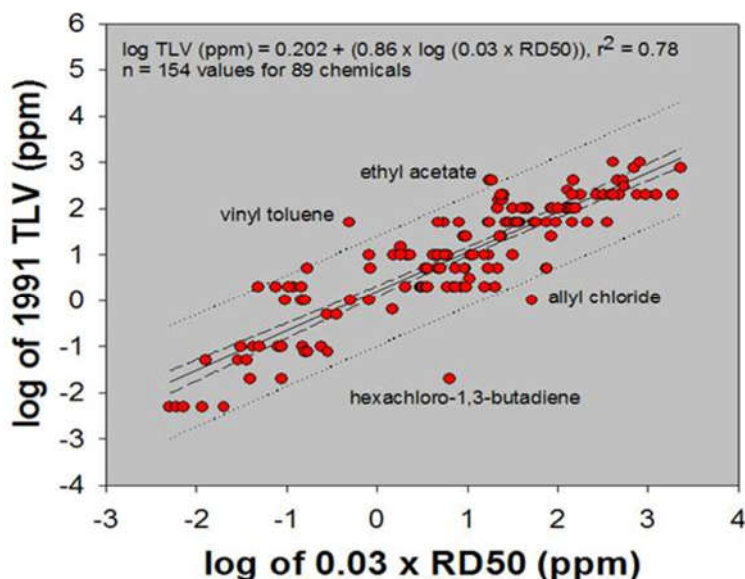
Il ressort de la littérature qu'une concentration équivalente à la RD50 produit chez l'humain une irritation sensorielle sévère et intolérable (Alarie, 1973 ; Barrow *et al.*, 1977 ; Kane *et al.*, 1979, Schaper *et al.*, 1993). Il est proposé de considérer qu'un dixième de cette valeur équivaut à une concentration induisant une irritation sensorielle légère décrite subjectivement chez l'humain et que proposer la RD50 pour prédire les effets irritants chez l'humain est raisonnable. Elle devrait être la concentration la plus haute admise pour les VLEP des agents irritants. Gagnaire *et al.* (2002) ont proposé la construction d'une valeur limite court terme (VLCT) à $(1/10)*RD50$. Il est également proposé que la valeur de $(1/100)*RD50$ induirait une sensation tolérable avec peu ou pas de sensation d'irritation (Barrow *et al.*, 1977) et que $(1/1000)*RD50$ correspondrait à un niveau sans effet (Kane *et al.*, 1978).

Après avoir répertorié et fait une recherche bibliographique exhaustive sur 51 molécules irritantes, Kane *et al.* (1979) confirment les résultats précédemment décrits, à savoir que les molécules qui induisent une irritation sensorielle chez l'humain provoquent une diminution de la fréquence respiratoire chez la souris alors que les molécules qui ne sont pas irritantes sensorielles chez l'humain n'altèrent pas ce paramètre chez la souris. Pour 11 irritants sensoriels (acroléine, ammoniac, chlore, chloroacétophénone, o-chlorobenzilidène, malononitrile, chloropicrine, épichlorhydrine, formaldéhyde, chlorure d'hydrogène, dioxyde de soufre, diisocyanate de toluène), les auteurs ont comparé les valeurs sanitaires disponibles proposées par les agences américaines (VLEP ou valeurs guides pour l'air ambiant) avec les RD50 qu'ils ont déterminé expérimentalement chez la souris (cf. Tableau 14). Les auteurs concluent que des VLEP comprises entre $(1/100)*RD50$ et $(1/10)*RD50$ permettent de prévenir les effets irritants chez les travailleurs.

Tableau 29 : Propositions de relations entre les valeurs de concentration de la RD50 et les valeurs de référence industrielles et environnementales (d'après Kane *et al.*, 1979)

Concentration	Désignation	Réponse attendue chez l'humain	Relation proposée avec les normes professionnelles	Relation proposée avec les normes environnementales
10*RD50	Létale	Lésion mortelle ou extrêmement grave des voies respiratoires		
RD50	Toxique	Irritation sensorielle intolérable ; des lésions des voies respiratoires peuvent survenir en cas d'exposition prolongée		
0,1*RD50	Effective	Irritation sensorielle avérée mais tolérable	Concentration maximale acceptable pour la TLV 0,2*RD50-Base pour STEL 0,*3RD50-Base pour EEL	
0,01*RD50	Non effective	Irritation sensorielle minimale ou nulle	Concentration la plus faible recommandée pour la TLV	
0,01*RD50	Admissible	Niveau "sûr" d'absence d'effet		Concentration la plus élevée recommandée pour la norme de qualité de l'air

Pour une exposition correspondant à 0,03*RD50, les travailleurs sont vraisemblablement protégés des effets irritants (Alarie *et al.*, 1981a, Alarie et Luo 1986 ; Schaper *et al.*, 1993 ; Alarie *et al.*, 2000 ; Nielsen *et al.*, 1985 ; Nielsen, 1991) et une VLEP ne devrait pas être supérieure à cette valeur. En comparant les VLEP de l'ACGIH (1991) et l'irritation sensorielle quantifiée chez la souris, Schaper *et al.* (1993) observent également une bonne corrélation entre ces valeurs et 0,03*RD50 (Figure 16). Cette valeur de 0,03 est en fait la valeur à mi-chemin entre les 1 % et 10 % de la RD50 sur une échelle logarithmique. Il faut noter que la RD50 détecte et quantifie l'irritation sensorielle qui est observable pour des niveaux d'expositions très inférieurs à ceux induisant des effets lésionnels (Alarie, 2000 ; ASTM, 2004), ce que tendent également à indiquer les travaux de Barrow *et al.* (1986) qui montrent que des lésions sont attendues seulement après des expositions répétées prolongées et non pas après une exposition unique à la RD50. Buckley *et al.* (1984) ont toutefois observé pour quelques irritants seulement (chlore, chloropicrine et épichlorhydrine) des anomalies histopathologiques chez l'animal lors d'expositions de courtes durées à la RD50, ce qui ne semble pas avoir été observé par d'autres auteurs.



Régression linéaire, intervalle de confiance à 95 % et intervalle de prédiction à 95%

Figure 18 : Corrélation entre RD50 et VLEP (d'après Alarie, Nielsen et Schaper, 2000¹⁶)

Bos, Busschers et Arts (2002) rapportent également une forte corrélation ($r^2=0,78$) entre $0,03 \times RD50$ et les VLEP de 89 substances issues de la base de données pour les irritants sensoriels proposée par Schaper (1993). Kupczewska-Dobacka *et al.*, (2006) ont étudié la corrélation entre les RD50 et les VLEP (MAC) en Pologne proposées par le GECA (The Group of Experts for Chemical Agents) sur la base de couples NOAEL/LOAEL. Ils ont établi que $0,03 \times RD50$ est la valeur maximale admissible pour les travailleurs, tout en reconnaissant qu'un jugement d'experts est nécessaire, dans tous les cas, car pour certaines molécules cette valeur est trop élevée. Cette valeur de $0,03 \times RD50$ peut ainsi être considéré généralement proche du seuil d'irritation sensorielle chez l'humain (Fowles et DiBartolomeis, 2017; Kuwabara *et al.*, 2007).

Nielsen a aussi développé une approche permettant d'obtenir une valeur extrapolée (*extrapolated threshold*) pour l'irritation sensorielle nommée RD0 à partir de la partie linéaire de la relation « log concentration-effet » chez la souris pour les molécules à très faible pouvoir irritant ou avec une courbe de réponse non-standard (Nielsen *et al.*, 1985 ; Nielsen, 1991). A partir de travaux antérieurs, il a estimé que RD0 était égal à $0,15 \times RD50$ et propose de calculer la VLEP en multipliant RD0 par 0,2 (soit $VLEP = 0,03 \times RD50$) (Nielsen *et al.*, 1985, Nielsen, 1991). Il considère que le RD0 est équivalent à un NOEL (niveau sans effet observé) pour la diminution de fréquence respiratoire chez la souris (voir Nielsen et Wolkoff, 2007). Ils ont ainsi établi une relation $VLEP = RD0/AF$ où le facteur d'ajustement (AF) est égal à 5 et équivaut à un facteur d'incertitude. Cet AF de 5 correspond aussi au facteur d'incertitude proposé par l'ECHA où $DNEL \cong NOEL/5$ (ECHA, 2012).

En milieu professionnel, l'irritation oculaire et nasale est l'effet le plus fréquemment utilisé (40 %) pour construire les VLEP (Nielsen *et al.*, 2017). La corrélation entre les VLEP et la valeur $0,03 \times RD50$ est la base de la norme américaine E-981-84 relative à la méthode de test de l'irritation sensorielle (ATSM, 2004). En 2016 et 2017, le précédent comité européen en charge des VLEP (SCOEL) s'était également basé sur ces corrélations pour appuyer les VLEP pour la triméthylamine (SCOEL, 2017) et pour attribuer des VLEP court terme et long terme communes pour une série d'acétates de butyle présentant des RD50 similaires (SCOEL, 2016). Tisserand et Young en 2014 (cité dans COT 2019) rapportent également que la RD50 est corrélée avec le log de la LOAEL chez l'humain pour l'effet

¹⁶ Animal bioassays for evaluation of indoor air quality

irritant sensoriel suggérant que la RD50 pourrait être considérée comme une valeur seuil à ne pas dépasser dans la population générale.

Dans le cadre de REACH et du CLP, l'irritation sensorielle est un aspect à considérer dans l'évaluation de l'irritation du tractus respiratoire tout comme les effets lésionnels (ECHA, 2017, p. 185). Toutefois, l'ECHA a statué en 2012 sur le fait que l'utilisation quantitative de l'irritation sensorielle n'est pas systématiquement acceptée pour dériver des valeurs mais peut être utilisée au cas par cas pour dériver des DNEL court-terme (15 min) (ECHA 2012). Cette conclusion est basée principalement sur l'étude de Bos *et al.* (2002), qui malgré l'observation d'une corrélation forte ($r^2=0,78$) entre VLEP américaine et RD50, conclut que les données disponibles ne permettent pas d'établir un classement quantitatif du potentiel irritant à la fois sensoriel et lésionnel pour l'humain sur la base de la RD50 mesurée chez les animaux de laboratoire. Cette étude s'appuie notamment sur le fait qu'aucune relation n'a été trouvée entre le potentiel d'irritation sensorielle (tel que mesuré par le test d'Alarie) et les dommages tissulaires locaux (changements histopathologiques) dans les voies respiratoires après une exposition unique ou répétée. Pour cette dernière, cependant, aucune corrélation n'était attendue car l'irritation sensorielle est un phénomène apparaissant à des valeurs faibles et est considérée comme un mécanisme d'alarme et de protection censé protéger de l'apparition de lésions.

→ **Corrélations entre la RD50 et des valeurs de référence ou des indicateurs toxicologiques**

Kuwabara *et al.*, (2007) ont comparé les RD50 animales avec les LOAEL humains (effets irritants modérés résultant d'une exposition aiguë) et les VTR aiguës de l'OEHHA (REL) pour respectivement 25 et 16 substances chimiques irritantes. Leur analyse a montré des relations du type $\log RD50 = 1,16 \times (\log LOAEL) + 0,77$ ($r^2 = 0,8$) et $\log RD50 = 0,71 \times \log REL + 2,55$ ($r^2 = 0,71$). Sur la base des corrélations fortes observées entre les RD50 et les LOAEL, VLEP et VTR aiguës, les auteurs concluent que les RD50 peuvent aider à établir des valeurs de référence également pour la population générale (Kuwabara *et al.*, 2007). Alors que certains auteurs ont souligné une grande hétérogénéité des valeurs de RD50 obtenues chez l'animal en fonction des espèces et souches, Kuwabara *et al.*, (2007) indiquent que lorsque plusieurs valeurs de RD50 sont disponibles, des ratios de 2 à 3 entre la plus petite et la plus grande valeur sont observés, sous réserve que les valeurs disponibles soient issues d'études de bonne qualité. Ces observations suggèrent qu'une estimation de la RD50 sur la base de la moyenne, médiane ou moyenne géométrique est considérée comme valable.

Wolkoff (2013) indique que de nombreux LOAEL pour des effets d'irritation sensorielle ont été dérivés sur la base des RD50 en s'appuyant sur les corrélations susmentionnées. Pour un certain nombre de substances, une concordance est observée entre les valeurs des LOAEL évaluées chez l'humain pour les effets d'irritation sensorielle oculaire (évaluation subjective) et les LOAEL estimés à partir des RD50 selon l'algorithme proposé par Kuwabara *et al.*, (2007) (Tableau 30). Sur la base de ses observations et des travaux de Doty *et al.* (2004) et de Cain *et al.*, (2005), l'auteur indique également que les seuils d'irritation sensorielle des yeux et des voies respiratoires supérieures, tous deux médiés par le système nerveux trigéminal, sont généralement du même ordre de grandeur ; les seuils pour les yeux ont toutefois une tendance à être légèrement inférieurs (Wolkoff, 2013).

Tableau 30 : Valeurs de RD50 (en mg.m⁻³), LOAEL estimés à partir des RD50, valeurs de LOAEL pour l'irritation sensorielle oculaire proposées chez l'humain pour plusieurs polluants des environnements intérieurs (adapté et traduit d'après Wolkoff 2013)

Substance	RD50 (mg.m ⁻³)	LOAEL estimé à partir de la RD50 (mg.m ⁻³) ¹⁷	Données humaines, irritation sensorielle oculaire subjective		Références
			LOAEL (mg.m ⁻³) (durée exp) ^{c,d}	LOAEL(mg.m ⁻³) expositions aiguës <1 min	
Acétaldéhyde	5200	346	13 (5 min)		Stephens <i>et al.</i> (1961)
Formaldéhyde	5	0,75	1,2 (180 min)		Kulle (1993)
			0,4 (240 min)	>1,2	Lang <i>et al.</i> (2008)
			0,6 (240 min) ⁱ		Lang <i>et al.</i> (2008)
Hexanal	4200-4633	288-310	>8 (120 min)		Ernstgard <i>et al.</i> (2006b)
				1,2	Zheng (2010)
(+)-Limonène	6024	426	445 (120 min)		Falk-Filipsson <i>et al.</i> (1993)
(-)- α -Pinène	35067	1795	225 (120 min)		Falk <i>et al.</i> (1990)
Styrène	2500	184	1600 (3 min) ^k		Stewart <i>et al.</i> (1968)
			423 (20 min) ^l		Stewart <i>et al.</i> (1968)
Toluène	19933	1104	376 (360 min)		Bælum <i>et al.</i> (1990)

En complément, des valeurs sanitaires pour la population générale sont également élaborées en considérant comme effet critique l'irritation sensorielle. De fait, la validité de la RD50 pour l'élaboration de valeurs de référence pour la population générale a été évaluée. En 2000, une approche propose d'utiliser la valeur de 0,01*RD50 pour prévenir des effets irritants dans l'air intérieur (Alarie *et al.*, 2000). L'agence californienne de protection de l'environnement (California Environmental Protection Agency : CalEPA - OEHHA) a comparé les RD50 aux LOAEC pour l'irritation chez l'humain et aux VTR aiguës disponibles pour les substances considérées. Sa conclusion est que la RD50 est fortement corrélée aux LOAECs et aux REL, ce qui supporte son utilisation pour établir des valeurs protectrices pour la population générale (Kuwabara *et al.*, 2007).

¹⁷ Kuwabara *et al.* (2007), $\log RD50 = 1.16(\log LOAEL) + 0.77$.

Annexe 13 : RD50 pour les substances hors mélange initial

Substances	N°CAS	RD50 moyen (ppm)
(-)- α -Pinène	7785-26-4	6 302,0
(-)- β -Pinène	18172-67-3	2 858,0
(+)- α -Pinène	7785-70-8	719,3
(+)- β -Pinène	19902-08-0	641,6
1,10-Thiobis (2-chloroéthane)	505-60-2	4,2
1,2,3-Triméthylbenzène, hémimellitène	562-73-8	541,0
1,2-Ethoxy-3-phénoxypropane	122-60-1	(>) 944,0
1,2-Propanediol	57-55-6	80,0
1,3,5-Triméthylbenzène / Mésitylène	108-67-8	519,0
1,4-Dichloro-2-butène	110-57-6	179,0
1,6-Hexaméthylène diisocyanate, diisocyanate d'hexaméthylène	822-06-0	0,2
1-Méthyl-naphthalène	90-12-0	22,0
Octénoil / 1-Octène-3-ol	3391-86-4	35,0
2-(2-Butoxyéthoxy)éthanol	112-34-5	17,0
2-(2-Ethoxyéthoxy)éthanol	111-90-0	79,0
2,3,4-Trichloro-1-butène	2431-50-7	58,1
2,4-Diisocyanate de toluène	584-84-9	14,6
2,4,6-Trichloro-1,3,5-triazine / Chlorure cyanurique	108-77-0	0,8
2-Chlorobenzylidène malonitrile	2698-41-1	0,5
2-Chloroéthylbenzène	622-24-2	57,0
Acétate de 2-éthoxyéthyle	111-15-9	720,0
2-Ethylbutyraldéhyde	97-96-1	443,5
2-Ethylhexanol	104-76-7	44,0
2-Furaldéhyde	98-01-1	402,0
Acétate de 2-méthoxyéthyle	110-49-6	570,0
2-Cyanoacrylate de 2-méthoxyéthyle	27816-23-5	1,0
2-Méthyl-naphthalène	91-57-6	11,5
2-Octanone	111-13-7	480,0
2-Phénoxyéthanol	122-99-6	6,0
2-Undécanone	112-12-9	36,0
3-cyclohexène-1-carboxaldéhyde	100-50-5	163,7
3-diméthylamino-1-propylamine	109-55-7	176,0
3-Octanol	589-98-0	256,0
3-Octanone	106-68-3	3 360,0
4-Ethyltoluène	622-96-8	979,0
4-Heptanone	123-19-3	1 100,0
4-Méthyl-2-pentanol	108-11-2	4 452,0
5-Méthyl-3-heptanone	541-85-5	760,0
α,α -Dichlorotoluène / Chlorure de benzal	98-87-3	27,0
Acétone	67-64-1	11 815,0
Acétophénone	98-86-2	150,0
Acide acétique	64-19-7	113,2
Acide butyrique	107-92-6	285,0

Substances	N°CAS	RD50 moyen (ppm)
Acétate d'allyle	591-87-7	2,5
Alcool allylique	107-18-6	66,7
Bromure d'allyle	106-95-6	257,0
Chlorure d'allyle / 3-chloro-1-propène	107-05-1	2,3
Ether allylique / Ether d'allyle	557-40-4	5,0
Ether d'allyle et glycidyle	106-92-3	42,8
Iodure d'allyle	556-56-9	79,8
Allylamine	107-11-9	9,0
Ammoniac anhydre	7664-41-7	198,1
Benzaldéhyde	100-52-7	168,7
Iodure de benzyle	620-05-3	4,3
Bromure de benzyle	100-39-0	5,2
Chlorure de benzyle	100-44-7	190,3
Bis-chlorométhyléther	542-88-1	145,0
Bromobenzène	108-86-1	409,0
Chlore	7782-50-5	219,9
Chloroacétophénone	532-27-4	568,5
Chlorobenzène	108-90-7	1 054,0
Chloropicrine	76-06-2	8,0
Alcool crotylique	6117-91-5	8,9
Cyclohexanecarboxaldéhyde	2043-61-0	95,4
Cyclohexanone	108-94-1	27,4
Cyclohexylamine	108-91-8	686,0
Δ^3 -Carène / S-3-carène	13466-78-9	1 345,0
Dibutylcétone / 5-Nonanone	502-56-7	270,0
Diallylamine	124-02-7	4,0
Dibutylamine	124-02-7	132,5
Diéthylamine	109-89-7	235,5
Diisobutyl ketone	108-83-8	287,0
Diisobutylamine	110-93-3	300,0
Diisopropylamine	108-18-9	115,5
Diméthylamine	124-40-3	178,3
Diméthylcarbamoyl chloride	79-44-7	304,0
Diméthyléthylamine	598-56-1	161,0
Diméthylisopropylamine	996-35-0	90,0
Di-n-butylamine	111-92-2	173,0
4,4'-diisocyanate de diphénylméthylène / 4,4'-MDI	101-68-8	3,0
Dipropylamine	142-84-7	92,0
Divinylbenzène	1321-74-0	7,0
Epichlorohydrine	106-89-8	1 014,5
Ethanol	64-17-5	7 127,5
Acétate d'éthyle	141-78-6	447,5
Acrylate d'éthyle	140-88-5	315,0
2-Cyanoacrylate d'éthyle	7085-85-0	0,7
Ethylamine	75-04-7	151,0
Ethylbenzène	100-41-4	1 035,5
Farbasol	nd	639,0
Glutaraldéhyde	111-30-8	106,8

Substances	N°CAS	RD50 moyen (ppm)
Hexachloro- 1,3-butadiène	87-68-3	211,0
Hexafluoroisopropanol	920-66-1	165,0
Hexaméthylphosphoramidate	680-31-9	(>) 351,0
Acide caproïque / acide hexanoïque	142-62-1	31,0
Isocyanate d'hexyle	2525-62-4	4,8
Chlorure d'hydrogène	7647-01-0	309,0
Peroxyde d'hydrogène / Eau oxygénée	7722-84-1	113,0
Acétate d'isoamyle	123-92-2	1 060,0
Isobutanol	78-83-1	1 319,5
Acétate d'isobutyle	110-19-0	821,0
Isobutylamine	78-81-9	91,0
Isobutyraldéhyde	78-84-2	2 417,0
Isopentanol	123-51-3	2 281,9
Isophorone	78-59-1	2 513,9
Isopropanol	67-63-0	4 629,5
Acétate d'isopropyle	108-21-4	4 259,0
2-Cyanoacrylate d'isopropyle	10586-17-1	0,6
Isopropylamine	75-31-0	157,0
Isopropylbenzène	98-82-8	1 407,5
Isovaléraldéhyde	590-86-3	385,0
Chlorure de 3-chlorobenzyle	620-20-2	13,0
Oxyde de mésityle	141-79-7	756,0
Méthacroléine / Méthylpropénal	78-85-3	10 400,0
Méthanol	67-56-1	12 691,5
Acétate de méthyle	79-20-9	83,0
Méthylamylcétone	110-43-0	895,0
Méthylbutylcétone	591-78-6	5 777,5
Méthyléthylcétone	78-93-3	17 057,0
Hexafluoroisopropyl méthyl éther	27215-56-1	(>) 160 000,0
Méthylisoamylcétone	110-12-3	1 222,0
Méthylisobutylcétone	108-10-1	3 195,0
Isocyanate de méthyle	624-83-9	2 958,2
Méthylpropylcétone	107-87-9	5 915,0
Méthyl <i>tert</i> -butyl éther	1634-04-4	4 604,0
Méthylvinylcétone	78-94-4	61,0
2-Cyanoacrylate de méthyle	137-05-3	1,4
Méthylamine	74-89-5	141,0
Méthylstyrène	98-83-9	688,8
<i>m</i> -xylène	108-38-3	1 360,0
Acétate de <i>n</i> -amyle	628-63-7	880,5
<i>n</i> -Amylbenzène	538-68-1	230,0
<i>n</i> -Butanol	71-36-3	698,0
Acétate de <i>n</i> -butyle	123-86-4	385,4
<i>n</i> -Butylamine	109-73-9	355,4
<i>n</i> -Butylbenzène	104-51-8	710,0
<i>n</i> -Heptane / heptane	142-82-5	17,4
<i>n</i> -Heptanol	111-70-6	610,0
<i>n</i> -heptylamine	111-68-2	2 032,0

Substances	N°CAS	RD50 moyen (ppm)
n-Hexanol	111-27-3	4 039,0
Acétate de n-hexyle	142-92-7	740,0
n-Hexylamine	111-26-2	83,5
n-Hexylbenzène	1077-16-3	125,0
Trichlorure d'azote / trichloramine	10025-85-1	2,5
n-Octanol	111-87-5	240,0
n-Octylamine	111-86-4	17,0
Nonanal	124-19-6	204,0
n-Pentanol	71-41-0	2 961,0
n-Pentylamine	110-58-7	2 422,0
n-Propanol	71-23-8	2 787,5
Acétate de n-propyle	109-60-4	795,0
n-Propylamine	107-10-8	822,5
n-Propylbenzène	103-65-1	1 530,0
Chlorure de 2-chlorobenzyle	611-19-8	4,9
<i>o</i> -Chlorotoluène / 2-chlorotoluène	95-49-8	1,0
<i>o</i> -Dichlorobenzène	95-50-1	182,0
Isocyanate de <i>o</i> -tolyle	614-68-6	1,5
Essence de térébenthine de pin (Oulu A1 turpentine)	nd	1 173,0
<i>o</i> -Xylène	95-47-6	1 467,0
Ozone	10028-15-6	(>) 4,0
<i>p</i> -Benzoquinone / Benzoquinone	106-51-4	5,0
Chlorure de 4-chlorobenzyle	104-83-6	14,0
Acide valérique / acide pentanoïque	109-52-4	116,0
Acide peroxyacétique / Acide péracétique	79-21-0	5,4
Isocyanate de phényle	103-71-9	0,7
Acide propionique / Acide propanoïque	79-09-4	386,0
Alcool propargylique	107-19-7	88,0
Dipropyléther	111-43-3	89,0
<i>p-tert</i> -butyltoluène	98-51-1	360,0
Isocyanate de <i>p</i> -toluène	622-58-2	0,6
<i>p</i> -xylène	106-42-3	1 325,0
(<i>R</i>)-(-)- <i>sec</i> -Butylamine	13250-12-9	178,0
(<i>R</i>)-2-phénylbutane	5787-29-1	760,0
Dioxyde de soufre / Anhydride sulfureux	7446-09-5	117,0
<i>tert</i> -Butylbenzène	98-06-6	760,0
<i>tert</i> -Octylamine	107-45-9	80,0
Toluène	108-88-3	4 976,3
Triéthylamine	121-44-8	5 778,0
Trifluoroéthanol	75-89-8	11 400,0
Triméthylamine	75-50-3	61,0
Valéraldéhyde	110-62-3	568,7
Vinyltoluène / Méthylstyrène	25013-15-4	16,4

Annexe 14 : Liste de composés recherchés pour les familles d'intérêt du mélange par la méthode n°2 par screening

Famille chimique	Commun	Métropol	NIODH 2549
Hydrocarbures aromatiques	Benzène Xylènes o-xylène p-Xylène m-Xylène Toluène	Ethylbenzène 1,2,4 Triméthylbenzène 1,2,3-Triméthylbenzène 1,2,5-Triméthylbenzène 2-éthyltoluène 3-éthyltoluène 4-éthyltoluène Propylbenzène éthyl 2,4-diméthylbenzène 1,2,3,5-Tétraméthylbenzène 1,2,4,5-Tétraméthylbenzène 1,2-Diéthylbenzène 1-Méthylpropylbenzène 2,4-Diméthylstyrène Butylbenzène 1,2-Dichlorobenzène 1,4-Dichlorobenzène Chlorobenzène	
Aldéhydes	Hexaldéhyde Benzaldéhyde Nonanal	Formaldéhyde Acétaldéhyde Méthacroléine Furfural Décanal	
Terpènes	Limonène alpha-Pinène bêta-Pinène		Turpentine (Pinènes)
Ethers de glycol	2-Butoxyéthanol Diéthylène glycol éthyl éther	Ethylène glycol 2-Méthoxyéthanol Propylène glycol 1,2-Diméthoxyéthane 1-Méthoxy-2-propanol 2-Ethoxyéthanol Acétate de 2-méthoxyéthyle Diéthylène glycol méthyl éther Acétate de 1-méthoxy-2-propyle Acétate de 2-éthoxyéthyle Diéthylène glycol diméthyl éther Triéthylène glycol diméthyl éther	
Hydrocarbures phénoliques	Phénol 2-méthylphénol (Crésol) 3-méthylphénol (Crésol) 4-méthylphénol (Crésol)	Diméthylphénol	

Annexe 15 : Description des principaux adsorbants utilisés pour la mesure dans l'air ambiant des substances du mélange (Ras *et al.*, 2009)

Adsorbant	Composition	Pouvoir adsorbant	Température de désorption	Exemples de composés		
Tenax TA	Poly(2,6-diphényl-p-phénylene oxyde)	Faible	350°C	Hydrocarbures aromatiques sauf benzène, composés non polaires (Teb >100°C) et composés polaires peu volatils (Teb >150 °C) n-C ₇ -nC ₂₆ : Teb 100-400°C		
Tenax GR	Poly(2,6-diphényl-p-phénylene oxyde) + 23% charbon graphité	Faible	350°C	Mêmes composés que le Tenax TA + Hydrocarbures aromatiques polycycliques (HAP), polychlorobiphényles (PCB) et alkylbenzène n-C ₇ -nC ₃₀ : Teb 100-450°C		
Chromosorb 106	Styrene-divinylbenzène co-polymère	Moyen	225-250°C	Grande variété de COV dont composés volatils oxygénés n-C ₅ -nC ₁₂ : Teb 50-200°C		
Chromosorb 102	Polystyrène	Moyen	250°C	Mêmes composés que pour le Chromosorb 106 + hydrocarbures halogénés (moins volatils que le chlorure de méthyle) Teb 50-200°C		
Porapak N	Polyvinylpyrrolidone	Moyen	180-190°C	Spécifique aux composés volatils nitriliques, pyridine et alcools volatils et méthyl éthyl cétone (MEK)- acétylène et hydrocarbures aliphatiques n-C ₅ -nC ₈ : Teb 50-150°C		
Porapak Q	Ethylvinylbenzène-divinylbenzène co-polymère	Moyen	250°C	Grande variété de COV, dont composés oxygénés n-C ₅ -nC ₁₂ : Teb 50-200°C		
Carbotrap C	noirs de carbone graphités (surface variable)	Très faible	>400°C	Hydrocarbures et alkylbenzènes – Cétones, alcools et aldéhydes n-C ₈ -nC ₂₀		
Carbopack C				Moyen-faible	Grande variété de COV dont cétones, alcools, aldéhydes, composés polaires volatils, perfluorés n-C _{5/6} -nC ₁₄	
Carbograph 2 TD		Moyen			hydrocarbures dont BTEX n-C _{5/6} -nC ₈	
Carbotrap					Moyen	hydrocarbures dont BTEX n-C ₅ -nC ₈
Carbopack B		Fort				Composés très volatils et polaires n-C ₃ -nC ₈ : Teb (-60)-80°C
Carbograph 1 TD					Très fort	Composés très volatils n-C ₂ -nC ₅ : Teb (-30)-150°C
Carbopack X		Hydrocarbure très volatils C ₂ -C ₃				
Carbograph 5 TD		Très fort		350-400 °C	Protoxyde d'azote	
Spherocarb, Unicarb	Produit de pyrolyse de polymères organiques	Très fort	350-400°C	1,3 butadiène		
Carbosieve SIII				Très fort	400°C Rarement utilisé en thermodésorption, à utiliser avec précaution	Composés très volatils n-C ₂ -nC ₄ : Teb (-80)-50°C
Carboxen 1000						
Molecular Sieve 5A						
Molecular Sieve 13X						
Charbon actif						

Annexe 16 : Liste des composés ciblés et identifiés par PTR-MS (AtmoNormandie, 2018)

N° CAS	Nom de la substance	Détection par PTRMS dans la version testée
95-63-6	1,2,4-TRIMETHYLBENZENE	Signal confondu avec l'ensemble des C3-benzènes
95-50-1	1,2-DICHLOROBENZENE; o-Dichlorobenzene	Oui
109-79-5	1-BUTANETHIOL	Oui
71-36-3	1-BUTANOL	Réaction avec ions H ₃ O ⁺ et cluster d'eau
71-41-0	1-PENTANOL	Interférence avec signal du tert Butylmethylether
108-83-8	2,6-DIMETHYLHEPTANE-4-ONE	Oui
100-37-8	2-DIETHYLAMINOETHANOL	Fragmentation
98-01-1	2-FURALDEHYDE	Oui
137-32-6	2-METHYLBUTANE-1-OL	Réaction avec ions H ₃ O ⁺ et cluster d'eau
78-83-1	2-METHYLPROPANE-1-OL	Oui
123-51-3	3-METHYLBUTANE-1-OL	Oui
106-48-9	4-CHLOROPHENOL	Oui
108-11-2	4-METHYLPENTANE-2-OL	Oui
108-10-1	4-METHYLPENTANE-2-ONE; Methyl isobutyl ketone (hexone)	Oui
16219-75-3	5-ETHYLIDENE-8,9,10-TRINORBURN-2-ENE	Oui
75-07-0	ACETALDEHYDE; ethanal	Oui
123-86-4	ACETATE DE n-BUTYLE	Oui
108-05-4	ACETATE DE VINYLE; Vinyl acetate	Fragmentation. Interférence avec 2-propenoic acid methyl ester
110-19-0	ACETATE D'ISOBUTYLE	Oui
64-19-7	ACIDE ACETIQUE	Oui
79-10-7	ACIDE ACRYLIQUE; Acrylic acid	Fragmentation
96-33-3	ACRYLATE DE METHYLE	Fragmentation
141-32-2	ACRYLATE DE n-BUTYLE	Fragmentation
107-13-1	ACRYLONITRILE; 2-propenenitrile	Oui
108-24-7	ANHYDRIDE ACETIQUE	Fragmentation
92-52-4	BIPHENYLE	Oui
109-73-9	BUTYLAMINE	Oui
108-90-7	CHLOROBENZENE	Oui
98-88-4	CHLORURE DE BENZOYLE	Oui
74-90-8	CYANURE D'HYDROGENE	Oui
108-93-0	CYCLOHEXANOL	Fragmentation. Interférence avec signal de l'heptane
108-94-1	CYCLOHEXANONE	Oui
110-83-8	CYCLOHEXENE	Oui
111-44-4	DICHLOROETHYLEETHER; Bis(2-Chloroethyl)ether	Fragmentation

N° CAS	Nom de la substance	Détection par PTRMS dans la version testée
77-73-6	DICYCLOPENTADIENE	Oui
109-89-7	DIETHYLAMINE	Oui
124-40-3	DIMETHYLAMINE	Oui
122-39-4	DIPHENYLAMINE	Oui
624-92-0	DISULFURE DE DIMETHYLE	Oui
75-08-1	ETHANETHIOL	Oui
95-13-6	INDENE	Oui
108-67-8	MESITYLENE; 1,3,5-Trimethylbenzene	Signal confondu avec l'ensemble des C3-benzènes
80-62-6	METHACRYLATE DE METHYLE; Methyl methacrylate	Oui
74-93-1	METHANETHIOL	Oui
1634-04-4	METHYL tert-BUTYL ETHER	Interférence avec signal du pentanol
110-91-8	MORPHOLINE	Oui
68-12-2	N,N-DIMETHYLFORMAMIDE	Oui
108-20-3	OXYDE DE DIISOPROPYLE	Oui
101-84-8	OXYDE DE DIPHENYLE ; PHENYL ETHER	Oui
75-21-8	OXYDE D'ETHYLENE; Ethylene oxide	Oui
95-47-6	o-XYLENE; 1,2-Dimethylbenzene	Signal confondu avec l'ensemble des C2-benzènes
110-86-1	PYRIDINE	Oui
100-42-5	STYRENE; Vinyl benzene	Oui
75-18-3	SULFURE DE METHYLE	Oui
7783-06-4	SULFURE D'HYDROGENE	Signal difficilement exploitable. Forte influence de la vapeur d'eau.
121-44-8	TRIETHYLAMINE	Oui
1330-20-7	XYLENES; Xylenes	Signal confondu avec l'ensemble des C2-benzènes

Tableau 17 : Liste des composés ciblés par l'instruction du 12.08.2014 à l'échelle de la région Normandie, et a priori détectables par le PTRMS QMS-300 selon les informations fournies par Ionicon

Annexe 17 : Performances métrologies et coût des principaux types de capteurs de particules, de carbone suie et de gaz

Technologies	Composés mesurés	Avantages	Inconvénients	Coût d'investissement
Semi-conducteur	NO ₂ , O ₃ , CO, COV, COVT	<ul style="list-style-type: none"> - Bonne sensibilité (µg/m³ au mg/m³). - Temps de réponse court (de quelques secondes à quelques minutes). 	<ul style="list-style-type: none"> - Généralement non sélectif. - Interférence avec le CO₂ pour la mesure des COVT et inversement - Instabilité à long terme. - Consommation électrique liée à l'élément chauffant 	€
Cellule électrochimique	NO, NO ₂ , SO ₂ , O ₃ , CO	<ul style="list-style-type: none"> - Bonne sensibilité (µg/m³ au mg/m³). - Consommation électrique faible. 	<ul style="list-style-type: none"> - Forte interférence des conditions ambiantes comme l'humidité et/ou la température. - Sensible aux interférents chimiques dans une même famille d'oxydants (e.g. interférence de l'O₃ sur la mesure du NO₂). - Temps de réponse plutôt long (de plusieurs minutes à plusieurs dizaines de minutes). - Durée de vie directement liée à la concentration d'exposition 	€€
PID (détecteur à photo-ionisation)	<ul style="list-style-type: none"> - Composés inorganiques (ammoniac, chlore) - Composés organiques volatils (liste variable en fonction de la lampe UV utilisé, couramment une lampe à 10,6 eV) 	<ul style="list-style-type: none"> - Bonne sensibilité (jusqu'au mg/m³ voire la dizaine de µg/m³). - Temps de réponse court (quelques secondes). 	<ul style="list-style-type: none"> - Non sélectif : détection simultanée des composés organiques dont l'énergie d'ionisation est inférieure à l'énergie de la lampe UV. - Sensibilité aux fortes humidités (HR>70%). - Dérive rapide de la réponse dans le temps. 	€€€
Mesure optique (spectroscopie d'absorption IR)	CO, CO ₂	<ul style="list-style-type: none"> - Bonne sensibilité (quelques centaines à quelques milliers de ppm). - Temps de réponse court (de 20 à 120 s). - Faible dérive dans le temps 	<ul style="list-style-type: none"> - Sensible aux conditions ambiantes (température, humidité et pression). 	€€
Comptage optique (photométrie, néphélométrie)	Particules	<ul style="list-style-type: none"> - Bonne sensibilité (quelques µg/m³). - Temps de réponse court (quelques secondes sous réserve d'une fluide adaptée) 	<ul style="list-style-type: none"> - Incertitude induite lors du calcul en concentration massique à partir du comptage en nombre par la prise en compte d'un diamètre aérodynamique idéal ne tenant pas compte de la nature de la particule - Encrassement de la cellule photo sensible 	€

Technologies	Composés mesurés	Avantages	Inconvénients	Coût d'investissement
			- diamètre minimal détecté = 300nm	
Mesure optique (transmittance)	Carbone suie	<ul style="list-style-type: none"> - Excellente sensibilité (quelques centaines de ng/m³). - Temps de réponse court (minute) 	<ul style="list-style-type: none"> - Incertitude élevée vis à vis de la mesure de référence thermo-optique - Utilisation de consommable pour le prélèvement (coût élevé) 	€€€
<p>€ : de quelques euros à quelques dizaines d'euros ; €€ : de quelques dizaines d'euros à quelques centaines d'euros ; €€€ : de quelques centaines d'euros à quelques milliers d'euros.</p>				

Annexe 18 : Mise en perspective – Tableaux de données

Tableau 31 : Substances mesurées et nombre d'échantillons prélevés par source de données

Type d'EI		Logements			Bureaux				Ecoles		
Source des données		Jurvelin et al. (2003)	Mandin et al. (2009)	Derbez et al. (2016)	Jurvelin et al. (2003)	Mandin et al. (2017)		Seraphin (2020)	Contribution extérieure laboratoire (2021)	Dassonville et al. (2019)	
Nb de substances du "mélange d'intérêt" mesurées		5 sur 20	11 sur 20	13 sur 20	5 sur 20	Hiver / Eté		14 sur 20	17 sur 20	4 sur 20	12 sur 20
Nature des données de concentrations disponibles		Moy (ET) / Méd / Max	Données brutes	Moy (ET) / Min / P25 / Méd / P75 / Max	Moy (ET) / Méd / Max	Données brutes		Moy (ET) / P5 / P25 / Méd / P75 / P95	Données brutes	Données brutes	
Aldéhydes	ACET	15	554	63	9	140	143	101	316	602	
	ACRO		554			140	143	101	133		
	BUTYR	15			9			101			
	CROTO							101	58		
	FORM	15	554	63	9	140	143	101	316	602	
	HEXANAL	15	554	65	9	140	143	102		602	
	PROPIO	15			9	140	143	101			
Hydrocarbures aromatiques monocycliques	1,2,4-TMB		541	61							
	m,p-XYLENES		541	69				102		583	
	o-XYLENE		541	69				102		583	
	XYLENES					138	145				
	ETHYL-B		541	69		138	146	102		583	
	STRYRENE		541	69		138	146	102		583	
	TOLUENE		541	69		139	146	102		583	
Phénols	PHENOL						102		583		
Ethers de glycol	2-BUTOX		541	61		139	146	102			
Terpènes	α-PINENE			67		136	146	102		583	
	LIMONENE			68		139	146	102		583	
Composés inorganiques	O ₃					140	146				
	NO ₂			66		128	112			598	

Tableau 32 : Détail des contributions « réelles » et des contributions « indicatives » estimées pour les substances du mélange selon les sources de données

	Mandin <i>et al.</i> (2009)			Dassonville <i>et al.</i> (2019)			Mandin <i>et al.</i> (2017)-Hiver			Mandin <i>et al.</i> (2017)-Eté			Contribution extérieure laboratoire (2021)			Derbez <i>et al.</i> (2016)		Jurvelin <i>et al.</i> (2003)		Jurvelin <i>et al.</i> (2003)		Seraphin (2020)			
	Logements			Ecoles			Bureaux						Logements				Bureaux								
	% Contribution « réelle » à la Cm												% Contribution « indicative » à la Cm												
	Med	P99	n	Med	P99	n	Med	P99	n	Med	P99	n	Med	P99	n	Moy	n	Moy	n	Moy	n	Moy	n		
ACET	0,05%	0,22%	554	0,03%	0,09%	602	0,03%	0,09%	140	0,02%	0,04%	143	0,04%	0,45%	316	0,06%	63	0,03%	15	0,02%	9	0,03%	101		
ACRO	11,7%	37,9%	554				18,3%	51,8%	140	19,7%	41,3%	143	21,5%	82,4%	133									7,34%	101
BUTYR																		0,01%	15	0,01%	9	0,01%	101		
CROTO													1,72%	5,91%	58									1,27%	101
FORM	87,5%	97,2%	554	98,4%	99,7%	602	54,0%	78,2%	140	52,2%	90,1%	143	99,9%	100%	316	96,5%	63	99,9%	15	99,9%	9	86,2%	101		
HEXA	0,24%	1,43%	554	0,24%	1,27%	602	0,14%	0,35%	140	0,13%	0,48%	143				0,56%	65	0,05%	15	0,06%	9	0,02%	102		
PROPIO							0,02%	0,07%	140	0,02%	0,06%	143						0,01%	15	0,01%	9	0,40%	101		
1,2,4-TMB	0,12%	23,4%	541													0,07%	61								
m,p-XYLENES	0,07%	12,6%	541	0,03%	0,46%	583										0,06%	69					1,29%	102		
m-XYLENE																						1,28%	102		
p-XYLENE																						0,006%	102		
o-XYLENE	0,03%	4,35%	541	0,01%	0,22%	583										0,03%	69					0,007%	102		
XYLENES	0,11%	17,0%	541	0,05%	0,69%	583	0,05%	0,29%	138	0,03%	0,51%	145				0,09%	69					1,29%	102		
ETHYL-B	0,03%	5,9%	541	0,01%	0,16%	583	0,02%	0,09%	138	0,01%	0,19%	146				0,03%	69					0,19%	102		
STYRENE	0,03%	5,5%	541	0,02%	0,22%	583	0,03%	0,23%	138	0,02%	0,34%	146				0,05%	69					0,12%	102		
TOLUENE	0,04%	7,21%	541	0,02%	0,19%	583	0,02%	0,17%	139	0,02%	0,24%	146				0,03%	69					2,74%	102		
PHENOL				0,11%	2,60%	583																0,10%	102		
2-BUTOX	0,01%	1,39%	541				0,01%	0,33%	139	0,02%	0,45%	146				0,02%	61					0,003%	102		
α-PINENE				0,25%	12,9%	583	0,10%	1,26%	136	0,04%	1,08%	146				1,19%	67					0,09%	102		
LIMONENE				0,11%	0,95%	583	0,27%	1,59%	139	0,04%	0,47%	146				0,57%	68					0,21%	102		
OZONE							21,3%	77,9%	140	25,6%	88,3%	146													
NO ₂				0,26%	3,94%	598	1,33%	3,73%	128	0,57%	4,28%	112				0,87%	66								

Cm : concentration normalisée du mélange ; Med : médiane ; n = nombre d'échantillons dans lesquels la substance a été mesurée

Tableau 33 : Synthèse des niveaux de contributions à la Cm estimés pour les substances du mélange et présentation de données complémentaires à considérer dans l'analyse de ces contributions

Substances	% Contribution « réelle » à la Cm		% Contribution « indicative » à la Cm	Nombre total de données de mesures	Sources de données par type d'EI			RPF	Tendance d'évolution des concentrations* (↗ ou ↘)
	[P99]	[Médiane]	[Moyenne]		L	B	E		
FORM	[78,2% - 100%] n=5	[52,2% - 99,9%] n=5	[86,2% - 99,9%] n=4	1943	3	4	1	1	↘
O₃	[77,9% - 88,3%] n=2	[21,3% - 25,6%] n=2	/	286	0	1	0	1,1	
ACRO	[37,9% - 82,4%] n=4	[11,7% - 21,5%] n=4	7,34%	1071	1	3	0	2,5	
1,2,4-TMB	23,4%	0,12%	0,07%	602	2	0	0	0,007	↘
α-PINENE	[1,08% - 12,9%] n=3	[0,04% - 0,25%] n=3	[0,09% - 1,19%] n=2	1034	1	2	1	0,004	
XYLENES	[0,29% - 17,0%] n=4	[0,03% - 0,11%] n=4	[0,09% - 1,29%] n=2	1295	2	2	1	0,003	↘
TOLUENE	[0,24% - 7,21%] n=4	[0,02% - 0,04%] n=4	[0,03% - 2,74%] n=2	1579	2	2	1	0,0009	↘
CROTO	5,91%	1,72%	1,27%	159	0	2	0	1	
ETHYL-B	[0,09% - 5,9%] n=4	[0,01% - 0,03%] n=4	[0,03% - 0,19%] n=2	1579	2	2	1	0,003	↘
STYRENE	[0,22% - 5,5%] n=4	[0,02% - 0,03%] n=4	[0,05% - 0,12%] n=2	1579	2	2	1	0,007	↗
NO₂	[3,73% - 4,28%] n=3	[0,26% - 1,33%] n=3	0,87%	904	1	1	1	0,01	
PHENOL	2,60%	0,11%	0,10%	989	0	1	1	0,03	
LIMONENE	[0,47% - 1,59%] n=3	[0,04% - 0,27%] n=3	[0,21% - 0,57%] n=2	1038	1	2	1	0,003	
HEXANAL	[0,35% - 1,43%] n=4	[0,13% - 0,24%] n=4	[0,02% - 0,56%] n=4	1028	3	3	1	0,004	↗
2-BUTOX	[0,33% - 1,39%] n=3	[0,01% - 0,02%] n=3	[0,003% - 0,02%] n=2	989	2	2	0	0,002	
ACET	[0,04% - 0,45%] n=5	[0,02% - 0,05%] n=5	[0,02% - 0,06%] n=4	1943	3	4	1	0,001	↘
PROPIO	[0,06% - 0,07%] n=2	[0,016% - 0,017%] n=2	[0,01% - 0,40%] n=3	408	1	3	0	0,002	
BUTYR	/	/	[0,006% - 0,014%] n=3	125	1	2	0	0,003	

Cm : concentration normalisée du mélange ; EI : environnements intérieurs; L = Logements; B = Bureaux; E = Écoles ; RPF : facteur de puissance (ou de toxicité) relative.

[P99, Médiane, Moyenne] correspondent respectivement à l'intervalle des P99, médianes ou moyennes de la contribution à la Cm.

*Les tendances d'évolution des concentrations indiquées sont issues des comparaisons réalisées par l'OQAI entre les données mesurées lors des campagnes BPE et CNL-1.

Annexe 19 : Mise en consultation publique du rapport d'étude de cas

Modalités de la consultation publique

Modalités générales de la consultation

Les deux documents suivants ont été mis en consultation publique sur le site de l'Agence du 7 juin au 19 septembre 2021 :

- Le rapport d'état des lieux des méthodes existantes pour prendre en compte les mélanges dans le domaine de l'évaluation des risques pour la santé humaine et la construction de valeurs de référence pour des substances chimiques (Rapport 1).
- Le présent rapport d'étude de cas mettant en application les recommandations méthodologiques issues du Rapport 1 en vue de proposer une démarche VGAI pour un mélange d'aldéhydes élargi à d'autres substances irritantes présentes dans l'air intérieur (Rapport 2).

Modalités spécifiques au rapport d'étude de cas

En complément de la mise en ligne des éléments de cette consultation sur le site de l'agence, une consultation ciblée d'acteurs particulièrement impliqués dans les problématiques d'air intérieur a été réalisée dans le but d'obtenir des retours concernant plus particulièrement les aspects suivants :

1/ Recueillir des commentaires des acteurs de terrain sensibilisés aux problématiques de qualité de l'air intérieur, sur la compréhension et l'utilité de la démarche proposée vis-à-vis de mélanges rencontrés dans des environnements intérieurs en France (Rapport 2)

2/ Recueillir des données de concentrations dans les environnements intérieurs et les éléments d'informations associés (ex : pas de temps considérés pour les mesures, dispositifs de mesure actifs ou passifs...) pour la liste de substances prises en compte dans le mélange final d'irritants : Acroléine, Ozone, Crotonaldéhyde, Formaldéhyde, Phénol, NO₂, Styrène, 1,2,4-triméthylbenzène (pseudocumène), α -pinène, Hexaldéhyde, Butyraldéhyde, Ethylbenzène, *p*-xylène, Limonène, *m*-xylène, *o*-xylène, Xylène (mélange des isomères *o*, *m*, *p*), Propionaldéhyde, 2-Butoxyéthanol, Acétaldéhyde, Toluène. A noter que des conditions d'exposition de courte durée sont considérées pour la démarche VGAI proposée.

Les institutions/structures suivantes ont été sollicitées :

- Le Centre Scientifique et technique du bâtiment (CSTB) / l'Observatoire de la qualité de l'air intérieur (OQAI)
- Les Agences régionales de santé (ARS) via la Direction Générale de la santé DGS)
- Les Directions régionales de l'Environnement, de l'Aménagement et du Logement (DREAL) via la Direction Générale de la prévention des risques (DGPR)
- Les Associations Agréées de Surveillance de la Qualité de l'Air (AASQA) via la Fédération Atmo France
- L'INERIS et le laboratoire Central de Surveillance de la Qualité de l'Air (LCSQA)
- Les laboratoires accrédités COFRAC pour la surveillance de la qualité de l'air intérieur

Cinq organismes ont fait parvenir leurs commentaires lors de la phase de consultation : quatre laboratoires réalisant des analyses des contaminants chimiques de l'air et l'OQAI.

Annexe 20 : Présentation des positions divergentes et abstentions

Ce rapport d'expertise collective a été validé lors de la réunion du CES « Valeurs sanitaires de référence » du 11 mars 2022. Lors de cette réunion, un expert s'est abstenu lors du vote. Le motif de son abstention est le suivant : l'expert a estimé ne pas être en mesure d'avoir un avis suffisamment éclairé pour valider ces travaux n'ayant pu assister à l'ensemble de la présentation des différents éléments de ces expertises et aux discussions associées lors de la séance du CES VSR du 11 mars.

Annexe 21 : Suivi des actualisations du rapport

Date	Version	Description de la modification
07/06/2021	01	Version pour consultation
12/05/2022	02	<p>Version finale</p> <ul style="list-style-type: none"> •Chapitre 3, partie 3.3.3.1 Substances du mélange : Ajout d'un renvoi « le principe de détermination des RD50 est présenté au § 3.3.1 » • Ajout de la Partie B du CES Air : chapitres 7 « Accompagnement métrologique » et 8 « mise en perspective » • Ajout de la Partie B du CES Air : Accompagnement métrologique et mise en perspective •Chapitre 9 Bibliographie : Ajout de la référence complète « Salonen H., Pasanen A-L., Lappalainen S., Riuttala H., Tuomi T., Pasanen P., Bäck B. et Reijula K. (2009) Volatile Organic Compounds and Formaldehyde as Explaining Factors for Sensory Irritation in Office Environments, <i>Journal of Occupational and Environmental Hygiene</i>, 6:4, 239-247, DOI: 10.1080/15459620902735892 » •Création Annexes : <ul style="list-style-type: none"> 24 : Liste de composés recherchés pour les familles d'intérêt du mélange par la méthode n°2 par screening 15 : Description des principaux adsorbants utilisés pour la mesure dans l'air ambiant des substances du mélange (Ras <i>et al.</i>, 2009) 16 : Liste des composés ciblés et identifiés par PTR-MS (AtmoNormandie, 2018) 17 : Performances métrologies et coût des principaux types de capteurs de particules, de carbone suie et de gaz 18 : Mise en perspective – Tableaux de données 19 : Mise en consultation publique du rapport d'étude de cas 20 : Présentation des positions divergentes et abstentions 21 : Suivi des actualisations du rapport

Notes



AGENCE NATIONALE DE SÉCURITÉ SANITAIRE
de l'alimentation, de l'environnement et du travail

14 rue Pierre et Marie Curie 94701 Maisons-Alfort Cedex
Tél : 01 42 76 40 40
www.anses.fr — @Anses_fr