



Proposition de valeurs guides de qualité d'air intérieur

L'acétaldéhyde

Avis de l'Anses
Rapport d'expertise collective

Avril 2014

Édition scientifique





Proposition de valeurs guides de qualité d'air intérieur

L'acétaldéhyde

Avis de l'Anses
Rapport d'expertise collective

Avril 2014

Édition scientifique



Le directeur général

Maisons-Alfort, le 30 avril 2014

AVIS

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

relatif à «la proposition de valeurs guides de qualité d'air intérieur
pour l'acétaldéhyde»

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 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 rendus publics.

1. CONTEXTE ET OBJET DE LA SAISINE

La qualité de l'air à l'intérieur des bâtiments constitue une préoccupation de santé publique en France et dans de nombreux pays. En effet, chaque individu passe en moyenne, en climat tempéré, 85 % de son temps dans des environnements clos dont une majorité dans l'habitat. L'environnement intérieur offre une grande diversité de situations d'expositions à de nombreux agents physiques et contaminants chimiques ou microbiologiques. Les conséquences de ces expositions sur la santé sont très variables selon la nature des polluants, l'intensité et la durée des expositions (affections respiratoires notamment) dont la survenue dépend aussi d'autres facteurs tels que les déterminants génétiques, les facteurs socio-économiques et d'autres facteurs environnementaux qui influent sur la qualité de l'air. Les conséquences sur la santé publique de ces situations sont aujourd'hui souvent difficiles à quantifier de façon précise au vu des données disponibles. Dans ce contexte, l'attention croissante portée en France à l'amélioration de la connaissance de la qualité de l'air intérieur s'est traduite notamment par la création en 2001 de l'Observatoire de la Qualité de l'Air Intérieur (OQAI). Celui-ci a pour vocation de dresser un état des lieux des expositions aux polluants de l'air intérieur et de leurs déterminants. Cette volonté d'approfondissement des connaissances a été reprise dans le premier Plan national santé environnement (PNSE I, 2004-2008), et dans le PNSE II (2009-2013). Cette thématique est actualisée par le Plan Qualité de l'Air Intérieur adopté en octobre 2013. Pour faire face à l'enjeu sanitaire de la qualité de l'air intérieur, l'Agence nationale chargée de la sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail (Anses)¹ s'est autosaisie en 2004 afin d'élaborer des valeurs guides de qualité d'air intérieur (VGAI), fondées sur des critères sanitaires.

¹ L'Anses a été créée le 1^{er} juillet 2010, agence reprenant les missions de l'Agence française de sécurité sanitaire de l'alimentation (Afssa) et l'Agence française de sécurité sanitaire de l'environnement et du travail (Afsset)

Les VGAI ont été définies comme des concentrations dans l'air d'une substance chimique en dessous desquelles, en l'état actuel des connaissances, aucun effet sanitaire ou aucune nuisance ayant un retentissement sur la santé n'est attendu pour la population générale. Elles visent à préserver la population de tout effet néfaste lié à l'exposition aérienne à cette substance. Cette définition est directement applicable aux valeurs guides construites pour protéger d'effets à seuil de dose. Dans le cas d'effets sans seuil de dose identifiés, les VGAI sont exprimées sous la forme de concentrations correspondant à des probabilités de survenue d'un effet néfaste ou d'une pathologie.

En 2011, l'agence a publié une nouvelle méthode d'élaboration des VGAI applicable aux substances pour lesquelles l'exposition par inhalation est majoritaire, et qui prend en compte le retour d'expérience sur la précédente méthode et les observations reçues des parties prenantes (Anses, 2011). Dans ce cadre, une nouvelle liste de polluants prioritaires à étudier pour lesquels l'exposition est majoritairement par inhalation a été dressée sur la base des nouvelles connaissances dans le domaine de la qualité de l'air intérieur. Les premières substances hiérarchisées sont les suivantes : l'acroléine, le 1,4-dichlorobenzène, l'acétaldéhyde, le chloroforme, le fluorène, l'éthylbenzène et le dioxyde d'azote.

Le présent avis de l'Anses a pour objet de présenter les propositions de VGAI pour l'acétaldéhyde.

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 du Comité d'experts spécialisé (CES) « évaluation des risques liés aux milieux aériens ». L'Anses a confié l'expertise au groupe de travail « VGAI II » qui a produit le rapport d'expertise relatif à la proposition de valeurs guides de qualité d'air intérieur pour l'acétaldéhyde. Les travaux ont été présentés au CES tant sur les aspects méthodologiques que scientifiques entre le 5 septembre 2013 et le 12 décembre 2013. Ils ont été adoptés par le CES « évaluation des risques liés aux milieux aériens » réuni le 12 décembre 2013 après passage le 14 novembre 2013 devant le CES « Evaluation des risques liés aux substances chimiques » afin d'assurer une cohérence sur le profil toxicologique des substances traitées dans le cadre de la construction de valeurs de référence au sein de l'Agence.

La démarche adoptée par le groupe de travail « VGAI II » est décrite dans le rapport méthodologique relatif à l'évolution de la méthode d'élaboration des VGAI (Anses, 2011), et suit les étapes suivantes pour les substances ne faisant pas l'objet de valeurs guides spécifiquement dédiées à l'air intérieur proposées par l'Organisation mondiale de la santé (OMS) en 2010 :

- a. Analyse de la cohérence des données de toxicocinétique, de toxicodynamie et des effets liés à la substance ainsi qu'un recueil des différentes valeurs guides (VG) et valeurs toxicologiques de référence avec le détail de leur construction et des études de référence ;
- b. Choix d'un ou de plusieurs effets critiques, du ou des mécanismes d'action et des durées d'exposition pertinentes ;
- c. Construction d'une ou de plusieurs VGAI selon les principes développés dans les guides méthodologiques publiés par l'Agence pour l'élaboration des VTR.

Au final, des VGAI sont proposées pour le ou les effets critiques retenus et la ou les durées d'exposition pertinentes. Par ailleurs, les VGAI sont accompagnées de recommandations concernant les méthodes de mesure et la stratégie d'échantillonnage. Enfin, une mise en perspective des valeurs établies, incluant l'identification des situations à risque, une discussion sur la part de l'exposition via l'air intérieur par rapport à l'exposition globale et, lorsque cela est

disponible, des éléments permettant la quantification du gain sanitaire lié au respect de la VGAI sont fournis.

3. ANALYSE ET CONCLUSIONS DU CES

■ RESULTAT DE L'EXPERTISE COLLECTIVE

Sources d'acétaldéhyde dans l'air intérieur

Les sources d'acétaldéhyde dans l'environnement intérieur sont multiples : processus de combustion de matières organiques (tabagisme, cuisson des aliments et chauffage domestique au bois), les matériaux de construction, de décoration, d'ameublement et les produits de consommation courante (nettoyants de sols, parquets, stratifiés, colles, lasures, décapants, dalles et floccages, etc). Les émissions issues des gaz d'échappement constituent une source d'acétaldéhyde dans l'air extérieur. Néanmoins, la concentration intérieure en acétaldéhyde est supérieure ou égale à la concentration mesurée à l'extérieur dans plus de 98 % des logements français. Ces données confirment que l'air intérieur contribue de manière importante à l'exposition par voie respiratoire de la population générale, compte tenu des niveaux et des temps associés à l'exposition en air intérieur.

Données toxicologiques

- Toxicocinétique

Les études de toxicocinétique conduites chez l'Homme et chez l'animal (rat) montrent que l'absorption de l'acétaldéhyde par voie respiratoire et son passage dans la circulation systémique sont relativement faibles. Comme les données disponibles l'indiquent, une grande part de l'acétaldéhyde inhalé est retenue au niveau du site de contact et devient rapidement et irréversiblement liée aux protéines et aux acides nucléiques pouvant conduire à leur altération fonctionnelle. La voie principale de métabolisation attendue implique la conjugaison aux groupements thiols au site de contact mais également une oxydation par l'aldéhyde déshydrogénase NAD-dépendante (ALDH) qui métabolise rapidement l'acétaldéhyde en acétate, ce dernier étant ensuite dégradé en dioxyde de carbone et eau. A noter également que l'acétaldéhyde est le principal métabolite de l'éthanol.

- Effets aigus

Les principaux effets observés chez l'Homme après une exposition à des vapeurs d'acétaldéhyde sont l'irritation oculaire (90 mg.m^{-3}), cutanée, et des voies respiratoires supérieures et inférieures (527 mg.m^{-3}) allant jusqu'à une bronchoconstriction chez l'asthmatique. Toutefois, chez l'animal, la toxicité aiguë de l'acétaldéhyde est faible, avec des valeurs de concentrations létales (CL50) de 24 à 37 g.m^{-3} . Les principaux symptômes observés sont : une baisse du rythme respiratoire, une augmentation du rythme cardiaque et de la tension artérielle avec protéinurie, un œdème pulmonaire. L'évolution se fait vers une dépression du système nerveux central. Des altérations histopathologiques sont également induites au niveau de la cavité nasale chez le rat. L'acétaldéhyde est considéré comme un irritant sensoriel.

- Effets chroniques et sub-chroniques

Effets respiratoires

Deux études épidémiologiques relatives à la pollution de l'air intérieur n'ont pas permis d'établir de lien entre l'exposition à l'acétaldéhyde et la survenue d'effets respiratoires.

Les différentes études chez l'animal indiquent que l'exposition par voie respiratoire à l'acétaldéhyde induit des altérations non-néoplasiques incluant des dégénérescences et des hyperplasies du tractus respiratoire chez le rat. La cavité nasale semble être la cible principale après inhalation d'acétaldéhyde ; à noter que la muqueuse nasale olfactive semble être plus sensible que la muqueuse nasale respiratoire aux effets de l'acétaldéhyde.

Effets reprotoxiques

Aucune information n'est disponible dans la littérature sur les effets de l'acétaldéhyde par inhalation sur les fonctions de reproduction et le développement chez l'Homme. Chez l'animal, plusieurs études évaluant les effets de l'acétaldéhyde sur le développement sont disponibles ; cependant ces études visent principalement à renseigner le rôle de l'acétaldéhyde dans la tératogénicité induite par l'éthanol dont il est le principal métabolite. Dans ces études, l'exposition à l'acétaldéhyde est réalisée par voie parentérale ou amniotique chez les souris et les rates gestantes et induit des malformations et des résorptions foetales. Aucune étude n'a été conduite pour la voie respiratoire.

Effets cancérigènes et génotoxiques

L'acétaldéhyde est classé comme possiblement cancérigène chez l'Homme (Classe 2B) par le Centre International de Recherche sur le Cancer (CIRC) depuis 1999 et classé probablement cancérigène pour l'Homme (groupe B2) par l'US EPA en 1991.

Chez l'Homme, une seule étude sur la cancérigénicité est disponible dans la littérature. Cette étude concerne le cas de 5 tumeurs bronchiques et 2 carcinomes de la cavité orale observées chez 9 ouvriers de l'industrie chimique (Bittershol *et al.*, 1974). Du fait de nombreuses co-expositions, et d'un effectif faible, aucune conclusion définitive quant à la cancérigénicité de l'acétaldéhyde n'a pu être établie.

Les résultats d'études anciennes de cancérigénicité chez l'animal indiquent que l'acétaldéhyde est responsable de cancers de la cavité nasale suite à des expositions répétées dans le temps. Les données disponibles sont relativement limitées et il n'a pas été identifié de données récentes sur la cancérigénicité de l'acétaldéhyde.

Chez l'Homme, les études de génotoxicité sont relativement limitées et visent essentiellement à évaluer les effets de l'éthanol. Ces études montrent chez des sujets alcoolisés, que l'acétaldéhyde possède un potentiel génotoxique.

La génotoxicité de l'acétaldéhyde a été recherchée sur des organismes procaryotes et eucaryotes. L'acétaldéhyde est clastogène, mutagène et aneugène *in vitro*. Il induit des mutations géniques, des échanges de chromatides sœurs sur les cellules de mammifères en l'absence d'activation métabolique. Ces études révèlent que l'acétaldéhyde réagit avec l'ADN isolé de l'épithélium nasal pour former des pontages ADN-protéines et ADN-ADN.

In vivo, seules des études par voie intra-péritonéale ou intra-amniotique sont disponibles et ont montré des aberrations chromosomiques et des échanges de chromatides sœurs dans les cellules de moelle osseuse chez le hamster et le rat.

La possibilité pour l'acétaldéhyde de réagir avec l'ADN épithélial dans les voies respiratoires supérieures et de former des adduits stables à l'ADN et ADN-protéines serait une réponse dose-dépendante mais non linéaire c'est-à-dire à seuil. L'hypothèse retenue est que la formation de ces pontages apparaît à des concentrations saturant les capacités enzymatiques de détoxification (par le glutathion) et l'aldéhyde déshydrogénase. En d'autres termes, cette capacité de réponse

dépendrait des concentrations de thiols intracellulaires dans les cellules au site de contact, notamment les groupements thiols du glutathion et de la cystéine, qui empêchent la liaison de l'acétaldéhyde avec des protéines, des peptides et de l'ADN.

Mécanismes d'action

En raison des caractéristiques physicochimiques et toxicocinétiques de l'acétaldéhyde, notamment sa bonne solubilité dans l'eau, sa forte réactivité avec les protéines et les acides nucléiques dans les cellules de l'organisme et son métabolisme très rapide, son inhalation aiguë ou chronique conduit à une irritation localisée au niveau du tractus respiratoire.

L'analyse de ce mécanisme d'action indique que le processus de cancérogenèse se produirait à des niveaux d'exposition induisant une cytotoxicité associée à une prolifération cellulaire régénérative. Ce phénomène a été également observé pour le formaldéhyde, pour lequel une exposition à des niveaux de concentration plus faibles que ceux induisant des tumeurs induit une cytotoxicité locale mais n'augmente pas l'incidence des tumeurs cancéreuses. Ainsi, en l'état actuel des connaissances, l'acétaldéhyde et le formaldéhyde présentent de nombreuses similitudes réactionnelles². Même si ces mécanismes d'action restent relativement mieux documentés pour le formaldéhyde que pour l'acétaldéhyde, il paraît raisonnable de considérer l'acétaldéhyde comme un agent cancérogène génotoxique et qu'un seuil de dose puisse exister pour les cancers induits par l'acétaldéhyde lors d'exposition par voie respiratoire. Ceci est conforté par la présence d'un mécanisme de défense locale saturant à fortes concentrations.

Lors d'expositions à l'acétaldéhyde répétées dans le temps, l'irritation chronique peut entraîner une dégénérescence de l'épithélium nasal et/ou respiratoire qui peut, par des phénomènes de régénérescence compensatoire entraînant des mutations, être associée à plus long terme à la survenue de cancer.

Populations sensibles

Les personnes présentant des pathologies respiratoires chroniques telles que l'asthme, la rhinite, la BPCO³, etc., semblent être plus sensibles à l'acétaldéhyde. Bien qu'aucune étude sur les effets d'une exposition à l'acétaldéhyde chez les enfants ne soit disponible dans la littérature, les enfants sans pathologie respiratoire peuvent également être considérés comme une population sensible du fait de leur immaturité respiratoire.

Proposition de VGAI françaises

Analyse des valeurs guides et valeurs toxicologiques de référence

L'OMS n'a pas proposé de valeur guide pour l'acétaldéhyde dans le cadre de ses travaux dédiés à l'air intérieur et publiés en décembre 2010. Une analyse des VTR respiratoires disponibles dans les bases de données toxicologiques a alors été réalisée.

Exposition aiguë

Compte-tenu des limites identifiées dans la construction des VTR existantes (OEHHA (2008), OMS/IPCS (1995)), une VGAI court-terme a été construite.

Construction d'une valeur guide de qualité d'air intérieur court terme

² Forte hydrosolubilité, composés électrophiles, forte rétention au niveau de l'appareil respiratoire supérieur, forte réactivité chimique avec les macromolécules biologiques situées au point de contact...

³ BPCO : bronchopneumopathie chronique obstructive

Choix de l'effet critique

Bien que le tissu nasal et oculaire semble être la cible la plus sensible, les études ayant mis en évidence des irritations à ce niveau ont été jugées de qualité insuffisante. Les seules études jugées de bonne qualité ont porté sur la bronchoconstriction induite par voie buccale (respiration par la bouche uniquement) chez l'asthmatique, population considérée comme sensible. La **bronchoconstriction** induite chez l'asthmatique est donc retenue comme effet critique.

Choix de l'étude clé et de la dose critique

Parmi les trois études jugées de bonne qualité (Prieto et al. (2000), Myou et al. (1994) et Myou et al. (1993)), l'étude de Prieto et al. (2000) décrivant l'exposition de volontaires asthmatiques à de l'acétaldéhyde pendant quelques minutes, a été retenue en raison de données plus robustes. La LOAEC (lowest observed adverse effect concentration⁴) correspondante associée à l'effet critique retenu est de **142,3 mg.m⁻³**.

Choix des facteurs d'incertitude (uncertainty factor, UF)

UF_L (extrapolation pour la prise en compte d'une LOAEC) : **une valeur de 5** est proposée pour prendre en compte l'utilisation d'une LOAEC plutôt qu'une dose sans effet (NOAEC). Une valeur supérieure à 3 est retenue en raison de la nature de l'effet critique (bronchoconstriction chez l'asthmatique) et inférieure à 10 pour tenir compte de l'apparition d'une variation d'indicateur pharmacologique (augmentation de la sensibilité des bronches mise en évidence par une augmentation de la réaction à la métacholine) à des doses plus faibles que celles entraînant une bronchoconstriction à répercussions cliniques préjudiciables.

UF_H (variabilité interindividuelle) : **une valeur de 3** est proposée pour tenir compte de la variabilité interindividuelle. Bien que l'étude clé ait été réalisée sur des individus déjà considérés comme plus sensibles que la population générale et que la littérature ne documente pas la plus grande sensibilité des enfants à l'acétaldéhyde, un UF_H de 3 est retenu pour couvrir l'incertitude liée à l'absence de données sur la sensibilité des enfants pour l'effet considéré par rapport aux adultes.

UF_D (extrapolation pour la prise en compte d'un manque de données) : **une valeur de 3** est proposée pour prendre en compte le manque de données sur l'exposition en aérosol en solution saline (manque de données sur la transposition de l'exposition). Compte tenu de l'insuffisance de données relatives aux modalités expérimentales d'exposition à l'acétaldéhyde, la transposition d'une exposition à l'aide d'un nébuliseur (aérosol en solution saline) à une exposition sous forme gazeuse reste difficile.

Exposition chronique

Compte-tenu des limites identifiées dans la construction des VTR existantes (OEHHA (2008), US EPA (1991), Santé Canada (1999), OMS/IPCS (1995)), une VGAI long-terme a été construite.

Construction d'une valeur guide de qualité d'air intérieur long terme

Choix de l'effet critique

L'effet critique retenu correspond aux effets irritants sur l'appareil respiratoire supérieur qui conduisent à des **lésions de l'épithélium** pour des expositions répétées.

⁴ LOAEL : Lowest Observed Adverse Effect ; Dose minimale entraînant un effet néfaste observé.

De plus, compte tenu du mécanisme d'action, protéger de l'irritation prolongée et de la dégénérescence de l'épithélium permettrait de protéger également du cancer de la cavité nasale.

Choix de l'étude clef et de la dose critique

L'étude clef retenue est l'étude de Dorman *et al.* (2008). Cette étude par inhalation chez le rat exposé 13 semaines a été jugée de bonne qualité par le groupe de travail. La **NOAEC**⁵ (no observed adverse effect concentration) de **90 mg.m⁻³** a été retenue.

Ajustement temporel

Aucun ajustement temporel n'a été appliqué en considérant que la toxicité des irritants sensoriels tels que l'acétaldéhyde serait plus dépendante de la concentration que de la durée d'exposition.

Ajustement allométrique

Une NOAEC équivalente chez l'Homme (NOAEC_{HEC}) de 12 mg.m⁻³ (6,5 ppm) a été calculée à partir de la NOAEC issue de l'étude clef pour tenir compte des différences dosimétriques entre l'espèce animale et l'Homme. L'acétaldéhyde est considéré comme un gaz de catégorie 1, qui selon l'US EPA entraîne une atteinte des voies respiratoires supérieures.

Choix des facteurs d'incertitude

UF_{A-TD} : **une valeur de 2,5** a été proposée pour tenir compte de la variabilité toxicodynamique et des incertitudes résiduelles. Aucun UF_{A-TK} n'a été proposé pour tenir compte de la composante toxicocinétique étant donné qu'un ajustement allométrique a été réalisé.

UF_H : **une valeur de 10** est proposée pour tenir compte de la variabilité au sein de l'espèce humaine et des populations sensibles.

UF_S : **Une valeur de 3** est proposée pour prendre en compte l'utilisation d'une étude subchronique pour construire une VGAI chronique. La valeur de 3 plutôt que 10 a été retenue car la durée de l'exposition de 13 semaines est proche d'une exposition chronique.

⁵ NOAEL : No Observed Adverse Effect ; Dose maximale sans effet néfaste observé

Synthèse de VGAI

VGAI court terme			
Référence	Effet critique	VGAI	Durée d'exposition
Prieto <i>et al.</i> , (2000)	Bronchoconstriction chez l'asthmatique	3000 $\mu\text{g.m}^{-3}$ (1,7 ppm)	1 heure

VGAI long terme			
Référence	Effet critique	VGAI	Durée d'exposition
Dorman <i>et al.</i> , (2008)	Dégénérescence de l'épithélium olfactif	160 $\mu\text{g.m}^{-3}$ (0,09 ppm)	Annuelle

Accompagnement des valeurs guides de qualité d'air intérieur

→ Recommandations sur les méthodes existantes et orientations sur la stratégie d'échantillonnage

Une méthode de référence pour la mesure de l'acétaldéhyde a été recensée.

Références	Méthode
NF ISO 16000-3 NF X 43-264 Métropol 001 US EPA TO 11A NIOSH 2018 Sandner <i>et al.</i> 2011	Prélèvement actif par pompage sur tube contenant un support imprégné de 2,4-dinitrophénylhydrazine (DNPH) Désorption acétonitrile Analyse par chromatographie liquide à haute performance et détection par ultraviolet (CLHP/UV)

Cette méthode de référence est utilisée pour la mesure des aldéhydes que ce soit pour l'air intérieur ou pour l'air des lieux de travail. Elle repose sur la réaction de dérivatisation de l'acétaldéhyde avec la 2,4 DNPH et sur un système de prélèvement actif permettant de faire des mesures sur des pas de temps courts pouvant aller jusqu'à 24 heures.

Une autre méthode de mesure normalisée décrivant spécifiquement le dosage du formaldéhyde dans l'air intérieur au moyen d'un échantillonneur par diffusion passive est également mise en œuvre pour la mesure d'autres aldéhydes dont l'acétaldéhyde. Cette méthode, décrite dans la norme NF ISO 16000-4, permet de réaliser des mesures sur une durée de plusieurs jours.

Des méthodes alternatives pour la mesure de l'acétaldéhyde reposant sur des systèmes de prélèvement passif ont été identifiées dans la littérature pour l'accompagnement de la VGAI long terme. Elles sont basées sur la réaction de l'acétaldéhyde avec de nouveaux agents dérivatisants,

imprégnés sur un support solide, ou en solution pour l'étape de prélèvement, et à des techniques analytiques plus élaborées. Par contre, ces dispositifs expérimentaux identifiés dans la littérature sont peu commercialisés.

- Recommandations pour la comparaison à la valeur guide court terme :

La méthode de mesure reposant sur un prélèvement par pompage sur un support pré-imprégné avec l'agent dérivatisant 2,4-dinitrophénylhydrazine (2,4 DNPH), une désorption à l'acétonitrile et une analyse par chromatographie en phase liquide à haute performance-détection aux ultraviolets (CLHP/UV), mise en œuvre sur une durée de 1 heure, est validée et recommandée pour la comparaison de mesures avec la valeur guide court terme.

En termes de stratégie d'échantillonnage, les concentrations en acétaldéhyde peuvent être très variables dans le temps. Les habitudes des usagers (cuisine, tabagisme) doivent impérativement être prises en compte dans la stratégie d'échantillonnage. Les conditions correspondant à une exposition maximale ainsi que l'investigation des zones concernées, sont à favoriser dans le cas de présence de sources d'émission.

- Recommandations pour la comparaison à la valeur guide long terme :

La stratégie d'échantillonnage pour une mesure long terme vise à couvrir plusieurs jours reflétant les différentes situations d'exposition dans le lieu investigué. Cette mesure est habituellement réalisée sur une durée d'une semaine (5 ou 7 jours). La fréquence de cette mesure dépend des connaissances sur la variabilité temporelle annuelle. Les données de la littérature sont parcellaires et ne permettent pas de déterminer cette fréquence pour l'acétaldéhyde.

Les méthodes de mesure reposant sur un système de prélèvement par diffusion passive sont couramment mises en œuvre pour la réalisation de mesure sur les durées mentionnées ci-dessus. Cependant, La méthode décrite par la norme NF ISO 16000-4 n'est pas validée pour l'acétaldéhyde. De plus, des essais comparatifs⁶ avec la méthode active décrite par la norme NF ISO 16000-3 ont souligné la nécessité de réaliser des essais complémentaires pour évaluer les performances de la méthode passive pour la comparaison à la VGAI long terme.

Il en est de même pour les méthodes de mesure identifiées dans la littérature. Celles-ci présentent un certain nombre de limites telles que le domaine de concentrations ou des durées de prélèvement non adaptées, ou encore des données de validation manquantes ne permettant pas la comparaison à la VGAI long terme. **Ainsi, aucune méthode de mesure reposant sur un système de prélèvement par diffusion passive n'est actuellement recommandée pour la comparaison de mesures avec la valeur guide long terme.**

Cependant, au regard de la valeur de la VGAI long terme proposée à $160 \mu\text{g}\cdot\text{m}^{-3}$, la méthode proposée par la norme NF ISO 16000-4 constitue une méthode indicative malgré les incertitudes mises en évidence. Si les niveaux de concentrations mesurés sont faibles, il est vraisemblable que le dépassement de la VGAI long terme puisse être écarté. En première approche et sur la base des résultats des essais comparatifs actifs/passifs, il est proposé de considérer un écart de 100 % pour la mise en perspective des résultats de mesure avec la VGAI long terme.

→ Eléments de comparaison avec les concentrations intérieures en acétaldéhyde en France et en Europe

⁶ Des essais visant à comparer les performances de la méthode passive décrite par la norme NF ISO 16000-4 par rapport à la méthode active décrite par la norme NF ISO 16000-3 ont été réalisés par le LCPP, le LHVP et le LCSQA en 2008 et 2013.

Concernant l'exposition court terme à l'acétaldéhyde, en présence de sources intérieures, les niveaux de concentrations maximum mesurés sont de 176 $\mu\text{g.m}^{-3}$ dans une classe d'école (LCSQA-INERIS, 2009) et de 185 $\mu\text{g.m}^{-3}$ dans un restaurant (Loh et al., 2006). Ces données, mises au regard de la VGAI court terme recommandée à 3000 $\mu\text{g.m}^{-3}$, soulignent que la survenue d'effets peut être écartée. Cependant, la VGAI court terme proposée ne protège pas des effets non spécifiques liés à l'odeur de l'acétaldéhyde dont le seuil olfactif est de 90 $\mu\text{g.m}^{-3}$. Une population gênée par l'odeur de l'acétaldéhyde pourrait développer des symptômes non spécifiques tels qu'une gêne oculaire, de la fatigue ou des céphalées.

Concernant l'exposition long terme, l'acétaldéhyde a été mesuré au cours de la campagne nationale « Logements » réalisée par l'OQAI (2003-2005). La concentration médiane mesurée en air intérieur sur 7 jours est de 11,6 $\mu\text{g.m}^{-3}$ et le percentile 95 est de 30 $\mu\text{g.m}^{-3}$. Bien que la mesure de ce composé ait reposé sur la méthode décrite par la norme NF ISO 16000-4, considérée comme indicative pour l'acétaldéhyde, le dépassement de la VGAI long terme de 160 $\mu\text{g.m}^{-3}$ semble peu probable.

→ Prise en compte de la problématique des mélanges pour les valeurs guides de l'acétaldéhyde

L'exposition à l'acétaldéhyde est souvent simultanée à celles d'autres substances chimiques, en particulier d'autres aldéhydes. Du fait de leurs similitudes structurales, les aldéhydes, tels que l'acétaldéhyde, le formaldéhyde ou l'acroléine, 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. Malgré le manque de connaissances sur les effets sanitaires liés aux expositions à des mélanges d'aldéhydes, des approches relativement simples, prenant en compte cette problématique, peuvent être proposées.

Ainsi sous l'hypothèse d'additivité, la méthode du Hazard Index⁷, peut, *a minima*, être utilisée pour tenir compte des co-expositions à plusieurs aldéhydes via l'environnement intérieur, que la somme des ratios des concentrations d'expositions en formaldéhyde, acétaldéhyde et acroléine mesurées (formaldéhyde, acétaldéhyde, acroléine), sur les valeurs de référence respectives ne dépasse pas 1. Après avoir vérifié que les concentrations de chacun des aldéhydes ne dépassent pas leurs propres valeurs guide, la formule suivante peut être appliquée :

$$\sum \frac{C_f}{VG_f} + \frac{C_{acro}}{VG_{acro}} + \frac{C_{acet}}{VG_{acet}} \leq 1$$

avec :

- Pour les expositions aiguës : C_f , C_{acro} et C_{acet} , les concentrations aériennes de formaldéhyde, acroléine et acétaldéhyde mesurées sur du court terme et VG_f , VG_{acro} et VG_{acet} , les VGAI court-terme respectives de formaldéhyde, acroléine et acétaldéhyde (à savoir 50 ; 7 et 3000 $\mu\text{g.m}^{-3}$).
- Pour les expositions chroniques : C_f , C_{acro} et C_{acet} , les concentrations aériennes de formaldéhyde, acroléine et acétaldéhyde mesurées sur du long terme et VG_f , VG_{acro} et VG_{acet} , les VGAI long-terme respectives de formaldéhyde, acroléine et acétaldéhyde (à savoir 10 ; 0,8 et 160 $\mu\text{g.m}^{-3}$).

■ **CONCLUSIONS ET RECOMMANDATIONS DU CES:**

Compte tenu des données disponibles, deux VGAI sont proposées pour l'acétaldéhyde :

VGAI court-terme

- **3000 $\mu\text{g.m}^{-3}$ pour une durée d'exposition de 1 heure.**

⁷ « la méthode du Hazard index développée par l'US EPA est une méthode d'évaluation des risques simple permettant de prendre en compte l'exposition simultanée à des polluants ayant des effets ou des modes d'action commun ».

Concernant cette VGAI, la méthode recommandée est celle décrite par la norme NF ISO 16000-3.

VGAI long-terme

- **160 µg.m⁻³ pour une durée d'exposition supérieure ou égale à un an.**

Concernant cette VGAI, aucune méthode de mesure n'est actuellement recommandée pour la comparaison de mesures avec la valeur proposée à 160 µg.m⁻³. Dans l'attente d'une méthode validée, la méthode de mesure basée pour un prélèvement passif et décrite dans la norme NF ISO 16000-4 peut être considérée comme indicative.

Le CES recommande :

- Le développement et la validation de méthodes de mesures adaptées à la VGAI long terme de 160 µg.m⁻³.
- L'utilisation de l'approche du Hazard Index pour tenir compte des co-expositions à plusieurs aldéhydes via l'environnement intérieur, et en particulier lorsque le formaldéhyde, l'acroléine et l'acétaldéhyde sont mesurés simultanément.
- La réalisation d'études visant à évaluer les expositions à un mélange d'aldéhydes et leurs conséquences sanitaires compte-tenu des sources communes d'émissions de ces aldéhydes.

4. CONCLUSIONS ET RECOMMANDATIONS DE L'AGENCE

L'Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail endosse les conclusions et recommandations du CES « Evaluation des risques liés aux milieux aériens » présentées ci-dessus.

L'Agence souligne l'importance de sensibiliser le public sur les mesures simples qui peuvent permettre de réduire efficacement la contamination de l'air intérieur telles que par exemple l'aération par l'ouverture des fenêtres et l'utilisation de hottes aspirantes en lien avec les principales sources d'acétaldéhyde dans l'air intérieur (cuisson des aliments, chauffage domestique au bois, fumée de tabac).

L'Agence insiste sur la nécessité de développement et de validation de méthodes de mesures adaptées à la VGAI long terme de 160 µg.m⁻³.

Marc Mortureux

MOTS-CLES

Recommandations, valeurs guides, qualité, air intérieur, acétaldéhyde, effet santé, population générale.

BIBLIOGRAPHIE

Appelman LM, Woutersen RA, Feron VJ (1982) Inhalation toxicity of acetaldehyde in rats. I. Acute and subacute studies. *Toxicology*. 23, 293-307.

Appelman LM, Woutersen RA, Feron VJ, Hooftman RN, Notten WR (1986) Effect of variable versus fixed exposure levels on the toxicity of acetaldehyde in rats. *J. Appl. Toxicol.* 6, 331-336.

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, 148-155.

Bittershol G (1974) Epidemiologic investigations on cancer incidence in workers contacted by acetaldol and other aliphatic aldehydes (author's translation). *Arch Geschwulstforsch* 43(2):172-6.

Cassee FR, Groten JP, Feron VJ (1996) Changes in the nasal epithelium of rats exposed by inhalation to mixtures of formaldehyde, acetaldehyde, and acrolein. *Fundam Appl. Toxicol.* 29, 208-218.

Dorman DC, Struve MF, Wong BA, Gross EA, Parkinson C, Willson GA, Tan YM, Campbell JL, Teeguarden JG, Clewell HJ, III, Andersen ME (2008) Derivation of an inhalation reference concentration based upon olfactory neuronal loss in male rats following subchronic acetaldehyde inhalation. *Inhal. Toxicol.* 20, 245-256.

INRS(2007) MétroPol 001 Aldéhydes. 18p.

IPCS (International Programme on Chemical Safety) (2005) Harmonization Project Document No. 2 Chemical-specific adjustment factors for interspecies differences and human variability : guidance document for use of data in dose/concentration assessment. (OMS, Genève) 100p.

LCSQA-INERIS (2008). Mesure du formaldéhyde. Laboratoire central de surveillance de la qualité de l'air, INERIS. Rapport réf. : LCSQA-INERIS-DRC-08-94304-15167A version finale.

LCSQA-INERIS (2013) Mesure des composés organiques d'intérêt en air intérieur: composés carbonylés. Laboratoire central de surveillance de la qualité de l'air, INERIS. Rapport réf. : LCSQA-INERIS-DRC-13-136111-04978A.

Myou S, Fujimura M, Nishi K, Matsuda M, Ohka T, Matsuda T (1994) Potentiating effect of inhaled acetaldehyde on bronchial responsiveness to methacholine in asthmatic subjects. *Thorax*. 49, 644-648.

Myou S, Fujimura M, Nishi K, Ohka T, Matsuda T (1993) Aerosolized acetaldehyde induces histamine-mediated bronchoconstriction in asthmatics. *Am. Rev. Respir. Dis.* 148, 940-943.

NIOSH – Manual of Analytical Methods – Methods n°2018 Aliphatic aldehydes, issue 1 – march 2003 (<http://www.cdc.gov/niosh/docs/2003-154/pdfs/2018.pdf>, accédé le 4/11/2013).

Norme NF ISO 16000-3 (2011) Air intérieur - Partie 3 : dosage du formaldéhyde et d'autres composés carbonylés - Méthode par échantillonnage actif. AFNOR

Norme NF ISO 16000-4 (2012). Air intérieur - Partie 4 : dosage du formaldéhyde - Méthode par échantillonnage diffusif. AFNOR

Norme NF X 43-264 (2011) Qualité de l'air - Air des lieux de travail - Prélèvement et dosage d'aldéhydes par pompage sur supports imprégnés de 2,4 DNPH et dosage par chromatographie en phase liquide CLPH

Norme NF X 50-110 (2003) - Qualité en expertise - Prescriptions générales de compétence pour une expertise. AFNOR

OEHHA (Office of Environmental Health Hazard Assessment) (OEHHA) (2008) Acetaldehyde Reference Exposure Level. Appendix D1. Technical Support Document. Air toxics Hot Spots Program Technical Support Document for the Derivation of Noncancer Reference Exposure Levels p4-41 (OEHHA, Oakland, California) 131p.

OMS IPCS (1995) - Environmental health criteria 167: acetaldehyde. World Health Organisation, International Program on Chemical Safety (IPCS). Geneva. <http://www.inchem.org/documents/ehc/ehc/ehc167.htm>

OMS (2006) Development of WHO guidelines for indoor air quality. Organisation mondiale de la santé, world health organization, Bonn, Germany

OMS (2009) WHO guidelines for indoor air quality: dampness and mould. Organisation mondiale de la santé, World Health Organization, WHO Regional Office for Europe

OMS (2010) WHO guidelines for indoor air quality: selected pollutants. Organisation mondiale de la santé, World Health Organization, WHO European Centre for Environment and Health, Bonn Office. WHO Regional Office for Europe

OQAI (2006) Campagne nationale Logements : État de la qualité de l'air dans les logements français. Observatoire de la qualité de l'air intérieur

Prieto L, Sanchez-Toril F, Brotons B, Soriano S, Casan R, Belenguer JL (2000) Airway responsiveness to acetaldehyde in patients with asthma: relationship to methacholine responsiveness and peak expiratory flow variation. *Clin. Exp. Allergy*. 30, 71-78.

Sandner F., Dott W., Hollander J. (2001) Sensitive indoor air monitoring of formaldehyde and other carbonyl compounds using the 2,4-dinitrophenylhydrazine method. *International Journal of Hygiene and Environmental Health* 203(3), 275-279.

Sante Canada (2000) - Loi canadienne sur la protection de l'environnement, 1999. Liste des substances d'interet prioritaire Rapport d'evaluation por l'acetaldehyde. Ministere des Travaux publics et des Services gouvernementaux. Ottawa, Ontario. www.hc-sc.gc.ca/francais/.

US EPA (US Environmental Protection Agency) (1999) TO-11A Compendium of Methods for the Determination of Toxic Organic Compounds in Ambient Air Second Edition Compendium Method TO-11A Determination of Formaldehyde in Ambient Air Using Adsorbent Cartridge Followed by High Performance Liquid Chromatography (HPLC) [Active Sampling Methodology]. 56p.

Propositions de Valeurs Guides de qualité de l'Air intérieur

Acétaldéhyde

Autosaisine « VGAI »

RAPPORT d'expertise collective

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

Groupe de travail « Valeurs guides de qualité d'air intérieur»

Décembre 2013

Mots clefs

Recommandations, valeurs guides, qualité, air intérieur, acétaldéhyde, effet santé, population générale

Présentation des intervenants

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

GROUPE DE TRAVAIL

Président

Mme Corinne MANDIN – coordinatrice de programmes Air intérieur CSTB – évaluation des risques sanitaires - expologie

Membres

M. Hafid BELHADJ-TAHAR – praticien hospitalier CAP-TV Toulouse – toxicologie - qualité de l'air

Mme Myriam BLANCHARD – chargée de projet PSAS – InVS – épidémiologie - chimie et biologie de l'atmosphère

Mme Nathalie BONVALLOT – enseignant-chercheur EHESP – pharmacie - toxicologie - construction des VTR (intégration le 14 septembre 2010)

M. Pierre-André CABANES – adjoint au directeur du SEM EDF – médecine - évaluation des risques sanitaires

M. Denis CAILLAUD – chef de service CHU Clermont-Ferrand – pneumo-allergologie - épidémiologie - biocontaminants

Mme Brigitte ENRIQUEZ – enseignant-chercheur ENVA – vétérinaire -toxicologie expérimentale

Mme Ghislaine GOUPIL – responsable de la section air et mesures LCPP – métrologie - qualité de l'air

Mme Frédérique GRIMALDI – chef de département Faculté de pharmacie de Marseille – pharmacie – toxicologie - qualité de l'air intérieur

Mme Gaëlle GUILLOSSOU – évaluation des risques santé environnement SEM EDF – évaluation des risques sanitaires - études d'impacts sanitaires

Mme Juliette LARBRE – chargé de mission LHVP – pharmacie – qualité de l'air intérieur

Mme Nathalie LECLERC – responsable projet air intérieur ASPA – métrologie - qualité de l'air intérieur

Mme Caroline MARCHAND – ingénieur à l'Ineris – métrologie - qualité de l'air intérieur (intégration le 14 septembre 2010)

M. Maurice MILLET – professeur des universités à l'Université de Strasbourg – chimie analytique - chimie atmosphérique

M. Luc MOSQUERON – chef de projet évaluation sanitaire Veolia Environnement Recherche et Innovation – pharmacie - toxicologie - évaluation des risques sanitaires

M. Ludovic TUDURI – enseignant chercheur à l'Université de Bordeaux – chimie analytique - systèmes de prélèvement

RAPPORTEURS

M. Luc MOSQUERON – chef de projet évaluation sanitaire Veolia Environnement Recherche et Innovation – pharmacie - toxicologie - évaluation des risques sanitaires

COMITE D'EXPERTS SPECIALISE

Les travaux, objets du présent rapport ont été suivis et adoptés par le CES suivant :

- Evaluation des risques liés aux milieux aériens – 12 décembre 2013

Président

M. Christophe PARIS – Professeur des universités, praticien hospitalier (Université de Lorraine – Centre hospitalier universitaire de Nancy – Institut national de la santé et de la recherche médicale). Spécialités : épidémiologie des risques professionnels, pathologies professionnelles.

Vice-présidente

Mme Séverine KIRCHNER – Responsable du pôle Expologie des environnements intérieurs (Centre scientifique et technique du bâtiment), coordinatrice de l'Observatoire de la qualité de l'air intérieur – Spécialités : chimie et pollution de l'atmosphère, air intérieur, expologie.

Membres

Mme Armelle BAEZA – Maître de conférence, Habilitation à diriger des recherches Toxicologie (Université Paris Diderot) – Spécialités : toxicologie.

M. Olivier BLANCHARD – Enseignant chercheur (Ecole des hautes études en santé publique) – Spécialités : évaluation des risques sanitaires, pollution atmosphérique, qualité de l'air intérieur.

Mme Céline BOUDET-DEVIDAL – Docteur en sciences (Institut national de l'environnement industriel et des risques) – Spécialités : évaluation des risques sanitaires, pollution atmosphérique, agents polluants, toxicologie.

M. Patrick BROCHARD – Professeur des universités, praticien hospitalier (Université Bordeaux II – Centre hospitalier universitaire de Bordeaux) – Spécialités : médecine du travail, évaluation des risques sanitaires, agents polluants.

Mme Christine BUGAJNY – Responsable du groupe Air (Centre d'études techniques de l'équipement de Nord-Picardie) – Spécialités : pollution atmosphérique et transports, métrologie, évaluation des risques sanitaires.

M. Denis CHARPIN – Professeur des universités, praticien hospitalier (Université de la Méditerranée) – Spécialités : médecine, agents polluants et allergènes, épidémiologie des risques liés à l'environnement.

M. Christophe DECLERCQ – Coordonnateur du Programme de surveillance air et santé (Institut de veille sanitaire) – Spécialités : médecine (santé publique et travail), épidémiologie, statistique, évaluation des risques.

M. Guillaume GARÇON – Maître de conférences, Habilitation à diriger des recherches (Université du Littoral-Côte d'Opale) – Spécialité : toxicologie.

M. Michel GIROUX – Docteur en pharmacie (Institut national de la santé et de la recherche médicale) – Spécialités : toxicologie, épidémiologie, santé publique, environnement et travail.

M. Philippe GLORENEC – Enseignant chercheur (Ecole des hautes études en santé publique – Institut de recherche sur la santé, l'environnement et le travail – Institut national de la santé et de la recherche médicale) – Spécialités : expologie, évaluation des risques sanitaires.

M. Horacio HERRERA – Chef de département (Institut universitaire romand de santé au travail) – Spécialités : santé travail (hygiéniste), surveillance des ambiances de travail (métrologie, chimie analytique).

M. Eddy LANGLOIS – Ingénieur, responsable de laboratoire (Institut national de recherche et de sécurité) – Spécialités : métrologie des polluants, air des lieux de travail (santé travail), surveillance et méthode d'analyse.

M. Loïc PAILLAT – Ingénieur, responsable technique (Laboratoire central de la préfecture de police) – Spécialités : pollution de l'air intérieur, de l'air ambiant et de l'air des lieux de travail, métrologie des polluants.

M. Christian SEIGNEUR – Directeur du Centre d'enseignement et de recherche en environnement atmosphérique (Ecole nationale des ponts et chaussées) – Spécialités : modélisation environnementale, chimie atmosphérique, évaluation et caractérisation des expositions.

M. Fabien SQUINAZI – Médecin biologiste, directeur (Laboratoire d'hygiène de la ville de Paris) – Spécialités : air intérieur, microbiologie, pathologies professionnelles induites par la qualité de l'air.

Après prise en compte des commentaires, le rapport a été approuvé par les membres du groupe de travail.

Il a été adopté par le CES le 12 décembre 2013.

- Ces travaux d'expertise ont également fait l'objet d'une présentation au CES « Evaluation des risques liés aux substances chimiques » les 16 mai et 27 juin 2013

PARTICIPATION ANSES

Coordination et contribution scientifique

Mme Marion KEIRSBULCK – Chef de projet scientifique – Anses

Mme Amandine PAILLAT - Chef de projet scientifique – Anses

M. François POUZAUD – Chef de projet scientifique – Anses

Secrétariat administratif

Mme Sophia SADDOKI – Anses

SOMMAIRE

Présentation des intervenants	3
EXPERTISE COLLECTIVE : SYNTHÈSE ET CONCLUSIONS.....	9
Présentation de la question posée	9
Contexte scientifique.....	10
Organisation de l'expertise	10
Description de la méthode	10
Résultat de l'expertise collective	11
Sigles et abréviations	22
Liste des tableaux.....	24
Liste des figures	24
1 Contexte, objet et modalités de traitement de la saisine.....	25
1.1 Contexte.....	25
1.2 Objet de la saisine.....	26
1.3 Modalités de traitement : moyens mis en œuvre et organisation.....	27
2 Introduction	28
3 Informations générales.....	29
3.1 Identification de la substance	29
3.2 Réglementation	29
3.3 Propriétés physico-chimiques	30
3.4 Sources d'émission	31
3.4.1 Sources liées au milieu intérieur	31
3.4.2 Sources liées au milieu extérieur	31
3.5 Données de concentrations dans l'air	32
3.5.1 Concentrations dans l'air intérieur	32
3.5.1.1 Concentrations dans l'habitat	32
3.5.1.2 Concentrations dans des locaux accueillant du public	36
3.5.2 Concentrations dans l'air extérieur	38
3.5.3 Ratio des concentrations intérieures/extérieures	38
3.6 Contributions des sources d'émission aux concentrations intérieures et des voies d'exposition dans l'exposition globale.....	39
3.6.1 Tabagisme	39
3.6.2 Activités de cuisson	39
4 Effets sur la santé	40
4.1 Toxicocinétique.....	40
4.2 Effets non cancérogènes.....	40
4.2.1 Effets aigus	40
4.2.2 Effets subchroniques et chroniques.....	43

4.2.3 Effets reprotoxiques	45
4.3 Effets cancérogènes	45
4.3.1 Génotoxicité	45
4.3.2 Cancérogène	47
4.4 Mécanisme d'action	48
4.5 Transposition animal-Homme	49
4.6 Populations sensibles	50
5 Recueil de valeurs guides et valeurs toxicologiques de référence	51
5.1 Valeurs Guides	51
5.1.1 Valeurs guides établies par des instances supranationales ou lors d'expertises nationales récentes	51
5.1.2 Autres valeurs guides	51
5.2 Valeurs toxicologiques de référence par inhalation	51
5.2.1 VTR pour des expositions aiguës	53
5.2.1.1 VTR de l'OEHHA	53
5.2.1.2 VTR de l'OMS/IPCS	54
5.2.2 VTR pour des expositions chroniques	54
5.2.2.1 VTR de l'US EPA	54
5.2.2.2 VTR de l'OEHHA	55
5.2.2.3 VTR de Santé Canada	56
5.2.2.4 VTR de OMS/IPCS	57
6 Proposition de VGAI françaises	58
6.1 Analyse des différentes VGAI et VTR	58
6.2 Construction de la VGAI court terme	58
6.2.1 Choix de l'effet critique	58
6.2.2 Choix de l'étude source et de la dose critique	59
6.2.3 Choix des facteurs d'incertitude	60
6.2.4 Synthèse de la VGAI court terme	60
6.3 Construction de VGAI long terme	61
6.3.1 Choix de l'effet critique	61
6.3.2 Choix de l'étude source et de la dose critique	61
6.3.3 Ajustement temporel	62
6.3.4 Ajustement allométrique	62
6.3.5 Choix des facteurs d'incertitude	63
6.3.6 Synthèse de la VGAI long terme	63
6.4 Synthèse des VGAI françaises	64
7 Problématique des mélanges pour les valeurs guides de l'acétaldéhyde, l'acroléine et le formaldéhyde	65
8 Accompagnement des VGAI françaises	67
8.1 Méthodes de mesure et stratégie d'échantillonnage de l'acétaldéhyde dans l'air intérieur	67
8.1.1 Méthodes de mesure de l'acétaldéhyde dans l'air intérieur	67
8.1.1.1 Recensement des protocoles et méthodes disponibles pour l'acétaldéhyde	67

8.1.1.2	Description des méthodes, données de validation, performances et caractéristiques	68
8.1.1.3	Classement des méthodes selon les performances annoncées et les données de validation	68
8.1.2	Mesure des aldéhydes dans l'air intérieur	70
8.1.3	Examen des méthodes de mesure identifiées dans la littérature	72
8.1.4	Orientations concernant la stratégie d'échantillonnage	76
8.1.5	Conclusions	76
8.1.5.1	Recommandations pour la comparaison à la valeur guide court terme.....	77
8.1.5.2	Recommandations pour la comparaison à la valeur guide long terme :	77
8.2	Mise en perspective et premiers éléments pouvant permettre la quantification de l'impact sanitaire	78
9	Conclusions du groupe de travail	79
10	Bibliographie.....	80
ANNEXES	86
Annexe 1 : Classification et étiquetage de l'acétaldéhyde.....	87
Annexe 2 : Présentation des positions divergentes.....	89
Annexe 4: Principaux critères et exigences de la norme NF EN 482 : 2006.....	96
Annexe 5 : Description des méthodes, données de validation, performances et caractéristiques.....	97
Annexe 6: Méthodes de mesure actives alternatives pour l'acétaldéhyde identifiées dans la littérature	102
Annexe 7 : Description des agents de dérivatisation ou hydrazine	103
Annexe 8 : Synthèse des essais comparatifs Actif/Passif réalisées selon les méthodes de mesure normalisées (NF ISO 16000-3 et NF ISO 16000-4) par différents organismes français (LCSQA-INERIS, LCPP, LHVP).....	105
Annexe 9: Liens mentionnés dans les déclarations publiques d'intérêts des experts.....	108

EXPERTISE COLLECTIVE : SYNTHÈSE ET CONCLUSIONS

Relative à la proposition de valeurs guides de qualité d'air intérieur pour l'acétaldéhyde

Ce document synthétise les travaux du comité d'experts spécialisé et du groupe de travail.

Présentation de la question posée

La qualité de l'air à l'intérieur des bâtiments constitue une préoccupation de santé publique en France. Chaque individu passe en moyenne, en climat tempéré, 85 % de son temps dans des environnements clos dont une majorité dans l'habitat. L'environnement intérieur offre une grande diversité de situations de pollutions par de nombreux agents physiques et contaminants chimiques ou microbiologiques. La prévalence de l'exposition aux polluants de l'environnement intérieur est donc élevée et peut avoir des conséquences sur la santé publique, même si elles ne sont pas toutes quantifiables avec précision et s'il est souvent difficile de s'accorder sur la part des déterminants génétiques, sociaux et environnementaux dans l'apparition et le développement des pathologies.

Les pouvoirs publics ont créé en 2001 l'Observatoire de la Qualité de l'Air Intérieur (OQAI), qui a pour vocation de dresser un état des lieux des expositions aux polluants de l'air intérieur et de leurs déterminants.

Une volonté d'approfondissement des connaissances dans ce domaine a été demandée dans le premier Plan National Santé Environnement (PNSE I, 2004-2008). Celle-ci a été confirmée dans le cadre du Grenelle de l'Environnement lancé en juillet 2007 et réunissant différents collèges (État, collectivités locales, entreprises, syndicats et organisations non gouvernementales). Plusieurs propositions concernant la qualité de l'air intérieur ont été reprises dans le deuxième PNSE (2009-2013). Cette thématique constitue à présent l'une des priorités des lois n°2009-967 de programmation relative à la mise en œuvre du Grenelle de l'Environnement (articles 37 et 40) et n°2010-788 portant engagement national pour l'environnement (article 180).

Pour faire face à l'enjeu sanitaire que représente la qualité de l'air intérieur et apporter aux pouvoirs publics des éléments utiles à la gestion de ce risque, l'Agence nationale chargée de la sécurité sanitaire de l'alimentation de l'environnement et du travail (Anses)¹ s'est autosaisie en 2004 afin d'élaborer des valeurs guides de qualité d'air intérieur (VGAI), fondées sur des critères sanitaires.

Une VGAI vise avant tout à définir et proposer un cadre de référence destiné à protéger la population des effets sanitaires liés à une exposition à la pollution de l'air par inhalation. Il s'agit de contribuer à l'élaboration de recommandations visant *in fine* à éliminer, ou à réduire à un niveau acceptable du point de vue sanitaire, les contaminants ayant un effet néfaste sur la santé humaine et le bien-être, que cet effet soit connu ou supposé.

¹L'Anses a été créée le 1^{er} juillet 2010, Agence reprenant les missions de l'Agence française de sécurité sanitaire de l'alimentation (Afssa) et l'Agence française de sécurité sanitaire de l'environnement et du travail (Afsset)

Contexte scientifique

Les VGAI ont été définies comme des concentrations dans l'air d'une substance chimique en dessous desquelles aucun effet sanitaire ou aucune nuisance ayant un retentissement sur la santé n'est attendu pour la population générale en l'état des connaissances actuelles. Elles visent à préserver la population de tout effet néfaste lié à l'exposition via l'air à cette substance. Cette définition est directement applicable aux valeurs guides construites pour protéger d'effets à seuil de dose. Dans le cas d'effets sans seuil de dose identifiés, les VGAI sont exprimées sous la forme de concentrations correspondant à des probabilités de survenue d'un effet morbide ou d'une pathologie.

Les populations dites sensibles sont intégrées dans les populations pour lesquelles les VGAI sont proposées. Une VGAI ne garantit néanmoins pas l'exclusion absolue d'effet à des concentrations inférieures à la valeur proposée. Des personnes présentant une sensibilité particulière peuvent être affectées à des niveaux de concentrations égaux ou inférieurs aux VGAI. Par ailleurs, les VGAI étant élaborées pour des substances évaluées individuellement, il ne peut être exclu que des effets puissent également survenir à des niveaux inférieurs aux VGAI du fait d'expositions simultanées à plusieurs polluants ou d'une exposition au même polluant par de multiples voies (cutanée et/ou orale) (Anses, 2011).

Sur la base du retour d'expérience des travaux d'expertise 2004-2009 et des observations formulées par les parties prenantes, la méthode d'élaboration des VGAI a été actualisée en juin 2011.

Des propositions de VGAI pour le dioxyde d'azote et l'acroléine ont été publiées en 2013.

Organisation de l'expertise

L'Anses a confié au comité d'experts spécialisé (CES) « Evaluation des risques liés aux milieux aériens » l'instruction de cette saisine. L'Agence a également mandaté le groupe de travail « Valeurs guides de qualité d'air intérieur » pour cette instruction.

Le CES « Evaluation des risques liés aux substances chimiques » a été consulté sur les parties « Effets sur la santé » et « Proposition de VGAI françaises ».

Les travaux d'expertise du groupe de travail ont été soumis régulièrement au CES « Evaluation des risques liés aux milieux aériens », tant sur les aspects méthodologiques que scientifiques. Le rapport produit par le groupe de travail tient compte des observations et éléments complémentaires transmis par l'ensemble des experts consultés.

Ces travaux d'expertise sont ainsi issus d'un collectif d'experts aux compétences complémentaires. Ils ont été réalisés dans le respect de la norme NF X 50-110 « qualité en expertise ».

Description de la méthode

Selon la nouvelle méthode d'élaboration de VGAI définie en 2011 par l'Anses, la démarche adoptée par le groupe de travail « VGAI II » et appliquée dans le présent rapport à l'acétaldéhyde repose sur les étapes suivantes :

- Analyse critique d'une éventuelle valeur proposée par l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS) et adoption de celle-ci par le GT VGAI si elle est jugée pertinente et de qualité ;
- Pour les substances ne faisant pas l'objet d'une VGAI OMS, ou si la valeur proposée par l'OMS n'est pas jugée pertinente par le groupe de travail, élaboration de VGAI selon le processus suivant :
- Analyse de la cohérence des données de toxicocinétique, de toxicodynamie et des effets liés à la substance ainsi qu'un recueil des différentes valeurs guides (VG) et valeurs

toxicologiques de référence (VTR) avec le détail de leur construction et des études de référence ;

- Choix d'un ou de plusieurs effets critiques, du ou des mécanismes d'action et des durées d'exposition pertinentes (aiguë, intermédiaire, chronique) ;
- Construction d'une ou de plusieurs VGAI selon les principes développés dans les guides méthodologiques publiés par l'Agence pour l'élaboration des VTR.

Au final, des VGAI sont proposées pour le ou les effets critiques retenus, le ou les mécanismes d'action établis et la ou les durées d'exposition pertinentes. Par ailleurs, les VGAI sont accompagnées par des recommandations pour les méthodes de mesure et la stratégie d'échantillonnage. Enfin, une mise en perspective des valeurs établies est proposée, incluant l'identification des situations à risque, une discussion sur la part de l'exposition via l'air intérieur par rapport à l'exposition globale et, lorsque cela est disponible, des éléments permettant la quantification du gain sanitaire lié au respect de la VGAI.

Résultat de l'expertise collective

Le comité d'experts spécialisé « Evaluation des risques liés aux milieux aériens » a adopté les travaux d'expertise collective ainsi que ses conclusions et recommandations, objets du présent rapport, lors de sa séance du 12/12/2013 et a fait part de cette adoption à la direction générale de l'Anses.

Le CES « Evaluation des risques liés aux substances chimiques », consulté le 14 novembre 2013 sur les parties « Effets sur la santé » et « Proposition de VGAI françaises », est favorable à la méthode d'élaboration retenue par le groupe de travail ainsi qu'aux valeurs proposées.

Sources d'acétaldéhyde dans l'air intérieur

Les sources d'acétaldéhyde dans l'environnement intérieur sont multiples : processus de combustion de matières organiques (tabagisme, cuisson des aliments et chauffage domestique au bois), les matériaux de construction, de décoration, d'ameublement et les produits de consommation courante (nettoyants de sols, parquets, stratifiés, colles, lasures, décapants, dalles et flocages, etc).

Les émissions issues des gaz d'échappement constituent une source d'acétaldéhyde dans l'air extérieur. Néanmoins, la concentration intérieure en acétaldéhyde est supérieure ou égale à la concentration mesurée à l'extérieur dans plus de 98 % des logements français.

Ces données confirment que l'air intérieur contribue de manière importante à l'exposition par voie respiratoire de la population générale, compte tenu des niveaux et des temps associés à l'exposition en air intérieur.

Données toxicologiques

• Toxicocinétique

Les études de toxicocinétique conduites chez l'Homme et chez l'animal (rat) montrent que l'absorption de l'acétaldéhyde par voie respiratoire et son passage dans la circulation systémique sont relativement faibles.

Comme les données disponibles l'indiquent, une grande part de l'acétaldéhyde inhalé est retenue au niveau du site de contact et devient rapidement et irréversiblement liée aux protéines et aux acides nucléiques pouvant conduire à leur altération fonctionnelle. La voie principale de métabolisation attendue implique la conjugaison aux groupements thiols au site de contact mais également une oxydation par l'aldéhyde déshydrogénase NAD-dépendante (ALDH) qui métabolise

rapidement l'acétaldéhyde en acétate, ce dernier étant ensuite dégradé en dioxyde de carbone et eau. A noter également que l'acétaldéhyde est le principal métabolite de l'éthanol.

- Effets aigus

Les principaux effets observés chez l'Homme après une exposition à des vapeurs d'acétaldéhyde sont l'irritation oculaire (90 mg.m^{-3}), cutanée, et des voies respiratoires supérieures et inférieures (527 mg.m^{-3}) allant jusqu'à une bronchoconstriction chez l'asthmatique.

Toutefois, chez l'animal, la toxicité aiguë de l'acétaldéhyde est faible, avec des valeurs de concentrations létales (CL50) de 24 à 37 g.m^{-3} . Les principaux symptômes observés sont : une baisse du rythme respiratoire, une augmentation du rythme cardiaque et de la tension artérielle avec protéinurie, un œdème pulmonaire. L'évolution se fait vers une dépression du système nerveux central. Des altérations histopathologiques sont également induites au niveau de la cavité nasale chez le rat.

L'acétaldéhyde est considéré comme un irritant sensoriel.

- Effets chroniques et sub-chroniques

Effets respiratoires

Deux études épidémiologiques relatives à la pollution de l'air intérieur n'ont pas permis d'établir de lien entre l'exposition à l'acétaldéhyde et la survenue d'effets respiratoires.

Les différentes études chez l'animal indiquent que l'exposition par voie respiratoire à l'acétaldéhyde induit des altérations non-néoplasiques incluant des dégénérescences et des hyperplasies du tractus respiratoire chez le rat. La cavité nasale semble être la cible principale après inhalation d'acétaldéhyde ; à noter que la muqueuse nasale olfactive semble être plus sensible que la muqueuse nasale respiratoire aux effets de l'acétaldéhyde.

Effets reprotoxiques

Aucune information n'est disponible dans la littérature sur les effets de l'acétaldéhyde par inhalation sur les fonctions de reproduction et le développement chez l'Homme. Chez l'animal, plusieurs études évaluant les effets de l'acétaldéhyde sur le développement sont disponibles ; cependant ces études visent principalement à renseigner le rôle de l'acétaldéhyde dans la tératogénicité induite par l'éthanol dont il est le principal métabolite. Dans ces études, l'exposition à l'acétaldéhyde est réalisée par voie parentérale ou amniotique chez les souris et les rates gestantes et induit des malformations et des résorptions foetales. Aucune étude n'est conduite par la voie respiratoire.

Effets cancérogènes et génotoxiques

L'acétaldéhyde est classé comme possiblement cancérogène chez l'Homme (Classe 2B) par le Centre International de Recherche sur le Cancer (CIRC) depuis 1999 et classé probablement cancérogène pour l'Homme (groupe B2) par l'US EPA en 1991.

Chez l'Homme, une seule étude sur la cancérogénicité est disponible dans la littérature. Cette étude concerne le cas de 5 tumeurs bronchiques et 2 carcinomes de la cavité orale observées chez 9 ouvriers de l'industrie chimique (Bittershol *et al.*, 1974). Du fait de nombreuses co-expositions, et d'un effectif faible, aucune conclusion définitive quant à la cancérogénicité de l'acétaldéhyde n'a pu être établie.

Les résultats d'études anciennes de cancérogénicité chez l'animal indiquent que l'acétaldéhyde est responsable de cancers de la cavité nasale suite à des expositions répétées dans le temps. Les données disponibles sont relativement limitées et il n'a pas été identifié de données récentes sur la cancérogénicité de l'acétaldéhyde.

Chez l'Homme, les études de génotoxicité sont relativement limitées et visent essentiellement à évaluer les effets de l'éthanol. Ces études montrent chez des sujets alcoolisés, que l'acétaldéhyde possède un potentiel génotoxique.

La génotoxicité de l'acétaldéhyde a été recherchée sur des organismes procaryotes et eucaryotes. L'acétaldéhyde est clastogène, mutagène, aneugène *in vitro*. Il induit des mutations géniques, des échanges de chromatides sœurs sur les cellules de mammifères en l'absence d'activation métabolique. Ces études révèlent que l'acétaldéhyde réagit avec l'ADN isolé de l'épithélium nasal pour former des pontages ADN-protéines et ADN-ADN.

In vivo, seules des études par voie intra-péritonéale ou intra-amniotique sont disponibles et ont montré des aberrations chromosomiques et des échanges de chromatides sœurs dans les cellules de moelle osseuse chez le hamster et le rat.

La possibilité pour l'acétaldéhyde de réagir avec l'ADN épithélial dans les voies respiratoires supérieures et de former des adduits stables à l'ADN et ADN-protéines serait une réponse dose-dépendante mais non linéaire c'est-à-dire à seuil. L'hypothèse retenue est que la formation de ces pontages apparaît à des concentrations saturant les capacités enzymatiques de détoxification (par le glutathion) et l'aldéhyde déshydrogénase. En d'autres termes, cette capacité de réponse dépendrait des concentrations de thiols intracellulaires dans les cellules au site de contact, notamment les groupements thiols du glutathion et de la cystéine, qui empêchent la liaison de l'acétaldéhyde avec des protéines, des peptides et de l'ADN.

Mécanismes d'action

En raison des caractéristiques physicochimiques et toxicocinétiques de l'acétaldéhyde, notamment sa bonne solubilité dans l'eau, sa forte réactivité avec les protéines et les acides nucléiques dans les cellules de l'organisme et son métabolisme très rapide, son inhalation aiguë ou chronique conduit à une irritation localisée au niveau du tractus respiratoire.

L'analyse de ce mécanisme d'action indique que le processus de cancérogenèse se produirait à des niveaux d'exposition induisant une cytotoxicité associée à une prolifération cellulaire régénérative. Ce phénomène a été également observé pour le formaldéhyde, pour lequel une exposition à des niveaux de concentration plus faibles que celles induisant des tumeurs induit une cytotoxicité locale mais n'augmente pas l'incidence des tumeurs cancéreuses. Ainsi, en l'état actuel des connaissances, l'acétaldéhyde et le formaldéhyde présentent de nombreuses similitudes réactionnelles². Même si ces mécanismes d'action restent relativement mieux documentés pour le formaldéhyde que pour l'acétaldéhyde, il paraît raisonnable de considérer l'acétaldéhyde comme un agent cancérogène génotoxique et qu'un seuil de dose puisse exister pour les cancers du nasopharynx induits par l'acétaldéhyde lors d'exposition par voie respiratoire. Ceci est conforté par la présence d'un mécanisme de défense locale saturant à fortes concentrations.

² Forte hydrosolubilité, composés électrophiles, forte rétention au niveau de l'appareil respiratoire supérieur, forte réactivité chimique avec les macromolécules biologiques situées au point de contact...

Lors d'expositions à l'acétaldéhyde répétées dans le temps, l'irritation chronique peut entraîner une dégénérescence de l'épithélium nasal et/ou respiratoire qui peut, par des phénomènes de régénérescence compensatoire, être associée à plus long terme à la survenue de cancer.

Populations sensibles

Les personnes présentant des pathologies respiratoires chroniques telles que l'asthme, la rhinite, la BPCO³, etc., semblent être plus sensibles à l'acétaldéhyde. Bien qu'aucune étude sur les effets d'une exposition à l'acétaldéhyde chez les enfants ne soit disponible dans la littérature, les enfants sans pathologie respiratoire peuvent également être considérés comme une population sensible du fait de leur immaturité respiratoire.

Proposition de VGAI françaises

Analyse des valeurs guides et valeurs toxicologiques de référence

L'OMS n'a pas proposé de valeur guide pour l'acétaldéhyde dans le cadre de ses travaux dédiés à l'air intérieur et publiés en décembre 2010.

Une analyse des VTR respiratoires disponibles dans les bases de données toxicologiques a alors été réalisée.

Pour une exposition aiguë

Compte-tenu des limites identifiées dans la construction des VTR existantes (OEHHA (2008), OMS/IPCS (1995)), une VGAI court-terme a été construite.

Choix de l'effet critique

Bien que le tissu nasal et oculaire semble être la cible la plus sensible, les études ayant mis en évidence des irritations à ce niveau ont été jugées de qualité insuffisante. Les seules études jugées de bonne qualité ont porté sur la bronchoconstriction induite par voie buccale (respiration par la bouche uniquement) chez l'asthmatique, population considérée comme sensible. Le groupe de travail VGAI retient donc comme effet critique la **bronchoconstriction** induite chez l'asthmatique.

Choix de l'étude clé et de la dose critique

Parmi les trois études jugées de bonne qualité (Prieto *et al.* (2000), Myou *et al.* (1994) et Myou *et al.* (1993)), l'**étude de Prieto *et al.* (2000)** décrivant l'exposition de volontaires asthmatiques à de l'acétaldéhyde pendant quelques minutes, **a été retenue** en raison de données plus robustes. La LOAEC (lowest observed adverse effect concentration) correspondante associée à l'effet critique retenu est de **142,3 mg.m⁻³**.

Choix des facteurs d'incertitude (uncertainty factor, UF)

UF_L : **une valeur de 5** est proposée pour prendre en compte l'utilisation d'une LOAEC plutôt qu'une dose sans effet. Le groupe de travail a retenu une valeur supérieure à 3 en raison de la nature de l'effet critique et des sujets testés (bronchoconstriction chez

³ BPCO : bronchopneumopathie chronique obstructive

l'asthmatique) et une valeur inférieure à 10 pour tenir compte de l'apparition d'une variation d'indicateur pharmacologique (augmentation de la sensibilité des bronches mise en évidence par une augmentation de la réaction à la métacholine) à des doses plus faibles que celles entraînant une bronchoconstriction à répercussions cliniques préjudiciables.

UF_H : **une valeur de 3** est proposée pour tenir compte de la variabilité interindividuelle. Bien que l'étude clef ait été réalisée sur des individus déjà considérés comme plus sensibles que la population générale et que la littérature ne documente pas la plus grande sensibilité des enfants à l'acétaldéhyde, un UF_H de 3 est retenu pour couvrir l'incertitude liée à l'absence de données sur la sensibilité des enfants pour l'effet considéré par rapport aux adultes.

UF_D : **une valeur de 3** est proposée pour prendre en compte le manque de données sur l'exposition en aérosol en solution saline (manque de données sur la transposition de l'exposition). Compte tenu de l'insuffisance de données relatives aux modalités expérimentales d'exposition à l'acétaldéhyde, la transposition d'une exposition à l'aide d'un nébuliseur (aérosol en solution saline) à une exposition sous forme gazeuse reste difficile.

Pour une exposition chronique

Compte-tenu des limites identifiées dans la construction des VTR existantes (OEHHA (2008), US EPA (1991), Santé Canada (1999), OMS/IPCS (1995)), une VGAI long-terme a été construite.

Choix de l'effet critique

L'effet critique retenu correspond aux effets irritants sur l'appareil respiratoire supérieur qui conduisent à des **lésions de l'épithélium** pour des expositions répétées.

De plus, compte tenu du mécanisme d'action, protéger de l'irritation prolongée et de la dégénérescence de l'épithélium permettrait de protéger également du cancer de la cavité nasale

Choix de l'étude clef et de la dose critique

L'étude clef retenue est l'étude de Dorman *et al.* (2008). Cette étude par inhalation chez le rat exposés 13 semaines a été jugée de bonne qualité par le groupe de travail. La **NOAEC** (no observed adverse effect concentration) de **90 mg.m⁻³** a été retenue.

Ajustement temporel

Aucun ajustement temporel n'a été appliqué en considérant que la toxicité des irritants sensoriels tels que l'acétaldéhyde serait plus dépendante de la concentration que de la durée d'exposition.

Ajustement allométrique

Une NOAEC équivalente chez l'Homme (NOAEC_{HEC}) a été calculée à partir de la NOAEC issue de l'étude source pour tenir compte des différences dosimétriques entre l'espèce animale et l'Homme. L'acétaldéhyde est considéré comme un gaz de catégorie 1, qui selon l'US EPA entraîne une atteinte des voies respiratoires supérieures.

Choix des facteurs d'incertitude

- **Un facteur de 2,5 (UF_{A-TD})** a été proposé pour tenir compte de la variabilité toxicodynamique et des incertitudes résiduelles. Aucun UF_{A-TK} n'a été proposé pour tenir compte de la composante toxicocinétique étant donné qu'un ajustement allométrique a été réalisé.
- **Un facteur de 10 (UF_H)** est proposé pour tenir compte de la variabilité au sein de l'espèce humaine et des populations sensibles.
- **Un facteur de 3 (UF_S)** est proposé, pour prendre en compte l'utilisation d'une étude subchronique pour construire une VGAI chronique. La valeur de 3 plutôt que 10 a été retenue car la durée de l'exposition de 13 semaines est proche d'une exposition chronique.

Synthèse des VGAI de l'acétaldéhyde

VGAI court terme			
Référence	Effet critique	VGAI	Durée d'exposition
Prieto <i>et al.</i> , (2000)	Bronchoconstriction chez l'asthmatique	3000 $\mu\text{g}\cdot\text{m}^{-3}$ (1,7 ppm)	1 heure

VGAI long terme			
Référence	Effet critique	VGAI	Durée d'exposition
Dorman <i>et al.</i> , (2008)	Dégénérescence de l'épithélium olfactif	160 $\mu\text{g}\cdot\text{m}^{-3}$ (0,09 ppm)	Annuelle

Accompagnement des valeurs guides de qualité d'air intérieur

→ Recommandations sur les méthodes existantes et orientations sur la stratégie d'échantillonnage

Une méthode de référence pour la mesure de l'acétaldéhyde a été recensée.

Références	Méthode
NF ISO 16000-3 NF X 43-264 Métropol 001 US EPA TO 11A NIOSH 2018 Sandner <i>et al.</i> 2011	Prélèvement actif par pompage sur tube contenant un support imprégné de 2,4-dinitrophénylhydrazine (DNPH) Désorption acétonitrile Analyse par chromatographie liquide à haute performance et détection par ultraviolet (CLHP/UV)

Cette méthode de référence est utilisée pour la mesure des aldéhydes que ce soit pour l'air intérieur ou pour l'air des lieux de travail. Elle repose sur la réaction de dérivation de

l'acétaldéhyde avec la 2,4 DNPH et sur un système de prélèvement actif permettant de faire des mesures sur des pas de temps courts pouvant aller jusqu'à 24 heures.

Une autre méthode de mesure normalisée décrivant spécifiquement le dosage du formaldéhyde dans l'air intérieur au moyen d'un échantillonneur par diffusion passive est également mise en œuvre pour la mesure d'autres aldéhydes dont l'acétaldéhyde. Cette méthode, décrite dans la norme NF ISO 16000-4, permet de réaliser des mesures sur une durée de plusieurs jours.

Des méthodes alternatives pour la mesure de l'acétaldéhyde reposant sur des systèmes de prélèvement passif ont été identifiées dans la littérature pour l'accompagnement de la VGAI long terme. Elles sont basées sur la réaction de l'acétaldéhyde avec de nouveaux agents dérivatisants, imprégnés sur un support solide, ou en solution pour l'étape de prélèvement, et à des techniques analytiques plus élaborées. Par contre, ces dispositifs expérimentaux identifiés dans la littérature sont peu commercialisés.

- Recommandations pour la comparaison à la valeur guide court terme :

La méthode de mesure reposant sur un prélèvement par pompage sur un support pré-imprégné avec l'agent dérivatisant 2,4-dinitrophénylhydrazine (2,4 DNPH), désorption à l'acétonitrile et analyse par chromatographie en phase liquide à haute performance-détection aux ultraviolets (CLHP/UV), mise en œuvre sur une durée de 1 heure, est validée et recommandée pour la comparaison de mesures avec la valeur guide court terme.

En termes de stratégie d'échantillonnage, les concentrations en acétaldéhyde peuvent être très variables dans le temps. Les habitudes des usagers (cuisine, tabagisme) doivent impérativement être prises en compte dans la stratégie d'échantillonnage. Les conditions correspondant à une exposition maximale ainsi que l'investigation des zones concernées, sont à favoriser dans le cas de présence de sources d'émission.

- Recommandations pour la comparaison à la valeur guide long terme :

La stratégie d'échantillonnage pour une mesure long terme vise à couvrir plusieurs jours reflétant les différentes situations d'exposition dans le lieu investigué. Cette mesure est habituellement réalisée sur une durée d'une semaine type d'occupation (5 ou 7 jours). La fréquence de cette mesure dépend des connaissances sur la variabilité temporelle annuelle. Les données de la littérature sont parcellaires et ne permettent pas de déterminer cette fréquence pour l'acétaldéhyde.

Les méthodes de mesure reposant sur un système de prélèvement par diffusion passive sont couramment mises en œuvre pour la réalisation de mesure sur les durées mentionnées ci-dessus. Cependant, La méthode décrite par la norme NF ISO 16000-4 n'est pas validée pour l'acétaldéhyde. De plus, des essais comparatifs⁴ avec la méthode active décrite par la norme NF ISO 16000-3 ont souligné la nécessité de réaliser des essais complémentaires pour évaluer les performances de la méthode passive pour la comparaison à la VGAI long terme.

Il en est de même pour les méthodes de mesure identifiées dans la littérature. Celles-ci présentent un certain nombre de limites telles que le domaine de concentrations ou des durées de prélèvement non adaptés ou encore des données de validation manquantes ne permettant pas la comparaison à la VGAI long terme. **Ainsi, aucune méthode de mesure reposant sur un système de prélèvement par diffusion passive n'est actuellement recommandée pour la comparaison de mesures avec la valeur guide long terme.**

Cependant, au regard de la valeur de la VGAI long terme proposée à $160 \mu\text{g}\cdot\text{m}^{-3}$, la méthode proposée par la norme NF ISO 16000-4 constitue une méthode indicative malgré les incertitudes mises en évidence. Si les niveaux de concentrations mesurés sont faibles, il est vraisemblable que

⁴ Des essais visant à comparer les performances de la méthode passive décrite par la norme NF ISO 16000-4 par rapport à la méthode active décrite par la norme NF ISO 16000-3 ont été réalisés par le LCPP, le LHVP et le LCSQA INERIS en 2008 et 2013.

le dépassement de la VGAI long terme puisse être écarté. En première approche et sur la base des résultats des essais comparatifs actifs/passifs., le groupe de travail propose de considérer un écart de 100 % pour la mise en perspective des résultats de mesure avec la VGAI long terme.

→ Eléments de comparaison avec les concentrations intérieures en acétaldéhyde en France et en Europe

Concernant l'exposition court terme à l'acétaldéhyde, en présence de sources intérieures, les niveaux de concentrations maximum mesurés sont de 176 $\mu\text{g.m}^{-3}$ dans une classe d'école (LCSQA-INERIS, 2009) et de 185 $\mu\text{g.m}^{-3}$ dans un restaurant (Loh et al., 2006). Ces données, mises au regard de la VGAI court terme recommandée à 3000 $\mu\text{g.m}^{-3}$, soulignent que la survenue d'effets peut être écartée. Cependant, la VGAI court terme proposée ne protège pas des effets non spécifiques liés à l'odeur de l'acétaldéhyde dont le seuil olfactif est de 90 $\mu\text{g.m}^{-3}$. Une population gênée par l'odeur de l'acétaldéhyde pourrait développer des symptômes non spécifiques tels qu'une gêne oculaire, de la fatigue ou des céphalées.

Concernant l'exposition long terme, l'acétaldéhyde a été mesuré au cours de la campagne nationale « Logements » réalisée par l'OQAI (2003-2005). La concentration médiane mesurée en air intérieur sur 7 jours est de 11,6 $\mu\text{g.m}^{-3}$ et le percentile 95 est de 30 $\mu\text{g.m}^{-3}$. Bien que la mesure de ce composé ait reposé sur la méthode décrite par la norme NF ISO 16000-4, considérée comme indicative pour l'acétaldéhyde, le dépassement de la VGAI long terme de 160 $\mu\text{g.m}^{-3}$ semble peu probable.

→ Prise en compte de la problématique des mélanges pour les valeurs guides de l'acétaldéhyde

L'exposition à l'acétaldéhyde est souvent simultanée à celles d'autres substances chimiques, en particulier d'autres aldéhydes. Du fait de leurs similitudes structurales, les aldéhydes, tels que l'acétaldéhyde, le formaldéhyde ou l'acroléine, 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. Malgré le manque de connaissances sur les effets sanitaires lié aux expositions à des mélanges d'aldéhydes, des approches relativement simples, prenant en compte cette problématique, peuvent être proposées.

Ainsi sous l'hypothèse d'additivité, la méthode du Hazard Index⁵, peut, *a minima*, être utilisée pour tenir compte des co-expositions à plusieurs aldéhydes *via* l'environnement intérieur. Après avoir vérifié que les concentrations de chacun des aldéhydes ne dépassent pas leurs propres valeurs guide, la formule suivante peut être appliquée :

$$\sum \frac{C_f}{VG_f} + \frac{C_{acro}}{VG_{acro}} + \frac{C_{acet}}{VG_{acet}} \leq 1$$

avec :

- Pour les expositions aiguës : C_f , C_{acro} et C_{acet} , les concentrations aériennes de formaldéhyde, acroléine et acétaldéhyde mesurées sur du court terme et VG_f , VG_{acro} et VG_{acet} , les VGAI court-terme respectives de formaldéhyde, acroléine et acétaldéhyde (à savoir 50 ; 7 et 3000 $\mu\text{g.m}^{-3}$).
- Pour les expositions chroniques : C_f , C_{acro} et C_{acet} , les concentrations aériennes de formaldéhyde, acroléine et acétaldéhyde mesurées sur du long terme et VG_f , VG_{acro} et VG_{acet} , les VGAI long-terme respectives de formaldéhyde, acroléine et acétaldéhyde (à savoir 10 ; 0,8 et 160 $\mu\text{g.m}^{-3}$).

⁵ « la méthode du Hazard index est une méthode d'évaluation des risques simple permettant de prendre en compte l'exposition simultanée à des polluants ayant des effets ou des modes d'action commun ».

Conclusions et recommandations de l'expertise collective

Conclusions

Compte tenu des données disponibles, deux VGAI sont proposées pour l'acétaldéhyde :

VGAI court-terme

- **3000 $\mu\text{g.m}^{-3}$ pour une durée d'exposition de 1 heure.**

Concernant cette VGAI, la méthode recommandée est celle décrite par la norme NF ISO 16000-3.

VGAI long-terme

- **160 $\mu\text{g.m}^{-3}$ pour une durée d'exposition supérieure ou égale à un an.**

Concernant cette VGAI, aucune méthode de mesure n'est actuellement recommandée pour la comparaison de mesures avec la valeur proposée à 160 $\mu\text{g.m}^{-3}$. Dans l'attente d'une méthode validée, la méthode de mesure basée pour un prélèvement passif et décrite dans la norme NF ISO 16000-4 peut être considérée comme indicative.

Recommandations

Le ces recommande :

- Le développement et la validation de méthodes de mesures adaptées à la VGAI long terme de 160 $\mu\text{g.m}^{-3}$.
- L'utilisation de l'approche du Hazard Index pour tenir compte des co-expositions à plusieurs aldéhydes via l'environnement intérieur, et en particulier lorsque le formaldéhyde, l'acroléine et l'acétaldéhyde sont mesurés simultanément.
- La réalisation d'études visant à évaluer les expositions à un mélange d'aldéhydes et leurs conséquences sanitaires compte-tenu des sources communes d'émissions de ces aldéhydes.

Date de validation de la synthèse par le comité d'experts spécialisé : 12 décembre 2013

Références bibliographiques

Appelman LM, Woutersen RA, Feron VJ (1982) Inhalation toxicity of acetaldehyde in rats. I. Acute and subacute studies. *Toxicology*. 23, 293-307.

Appelman LM, Woutersen RA, Feron VJ, Hooftman RN, Notten WR (1986) Effect of variable versus fixed exposure levels on the toxicity of acetaldehyde in rats. *J. Appl. Toxicol.* 6, 331-336.

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, 148-155.

Bittershol G (1974) Epidemiologic investigations on cancer incidence in workers contacted by acetaldol and other aliphatic aldehydes (author's translation). *Arch Geschwulstforsch* 43(2):172-6.

Cassee FR, Groten JP, Feron VJ (1996) Changes in the nasal epithelium of rats exposed by inhalation to mixtures of formaldehyde, acetaldehyde, and acrolein. *Fundam Appl. Toxicol.* 29, 208-218.

Dorman DC, Struve MF, Wong BA, Gross EA, Parkinson C, Willson GA, Tan YM, Campbell JL, Teegarden JG, Clewell HJ, III, Andersen ME (2008) Derivation of an inhalation reference concentration based upon olfactory neuronal loss in male rats following subchronic acetaldehyde inhalation. *Inhal. Toxicol.* 20, 245-256.

INRS(2007) MétroPol 001 Aldéhydes. 18p.

IPCS (International Programme on Chemical Safety) (2005) Harmonization Project Document No. 2 Chemical-specific adjustment factors for interspecies differences and human variability : guidance document for use of data in dose/concentration assessment. (OMS, Genève) 100p.

LCSQA-INERIS (2008). Mesure du formaldéhyde. Laboratoire central de surveillance de la qualité de l'air, INERIS. Rapport réf. : LCSQA-INERIS-DRC-08-94304-15167A version finale.

LCSQA-INERIS (2013) Mesure des composés organiques d'intérêt en air intérieur: composés carbonylés. Laboratoire central de surveillance de la qualité de l'air, INERIS. Rapport réf. : LCSQA-INERIS-DRC-13-136111-04978A.

Myou S, Fujimura M, Nishi K, Matsuda M, Ohka T, Matsuda T (1994) Potentiating effect of inhaled acetaldehyde on bronchial responsiveness to methacholine in asthmatic subjects. *Thorax*. 49, 644-648.

Myou S, Fujimura M, Nishi K, Ohka T, Matsuda T (1993) Aerosolized acetaldehyde induces histamine-mediated bronchoconstriction in asthmatics. *Am. Rev. Respir. Dis.* 148, 940-943.

NIOSH – Manual of Analytical Methods – Methods n°2018 Aliphatic aldehydes, issue 1 – march 2003 (<http://www.cdc.gov/niosh/docs/2003-154/pdfs/2018.pdf>, accédé le 4/11/2013).

Norme NF ISO 16000-3 (2011) Air intérieur - Partie 3 : dosage du formaldéhyde et d'autres composés carbonylés - Méthode par échantillonnage actif. AFNOR

Norme NF ISO 16000-4 (2012). Air intérieur - Partie 4 : dosage du formaldéhyde - Méthode par échantillonnage diffusif. AFNOR

Norme NF X 43-264 (2011) Qualité de l'air - Air des lieux de travail - Prélèvement et dosage d'aldéhydes par pompage sur supports imprégnés de 2,4 DNPH et dosage par chromatographie en phase liquide CLPH

Norme NF X 50-110 (2003) - Qualité en expertise - Prescriptions générales de compétence pour une expertise. AFNOR

OEHHA (Office of Environmental Health Hazard Assessment) (OEHHA) (2008) Acetaldehyde Reference Exposure Level. Appendix D1. Technical Support Document. Air toxics Hot Spots

Program Technical Support Document for the Derivation of Noncancer Reference Exposure Levels p4-41 (OEHHA, Oakland, California) 131p.

OMS IPCS (1995) - Environmental health criteria 167: acetaldehyde. World Health Organisation, International Program on Chemical Safety (IPCS). Geneva. <http://www.inchem.org/documents/ehc/ehc/ehc167.htm>

OMS (2006) Development of WHO guidelines for indoor air quality. Organisation mondiale de la santé, world health organization, Bonn, Germany

OMS (2009) WHO guidelines for indoor air quality: dampness and mould. Organisation mondiale de la santé, World Health Organization, WHO Regional Office for Europe

OMS (2010) WHO guidelines for indoor air quality: selected pollutants. Organisation mondiale de la santé, World Health Organization, WHO European Centre for Environment and Health, Bonn Office. WHO Regional Office for Europe

OQAI (2006) Campagne nationale Logements : État de la qualité de l'air dans les logements français. Observatoire de la qualité de l'air intérieur

Prieto L, Sanchez-Toril F, Brotons B, Soriano S, Casan R, Belenguer JL (2000) Airway responsiveness to acetaldehyde in patients with asthma: relationship to methacholine responsiveness and peak expiratory flow variation. *Clin. Exp. Allergy*. 30, 71-78.

Sandner F., Dott W., Hollander J. (2001) Sensitive indoor air monitoring of formaldehyde and other carbonyl compounds using the 2,4-dinitrophenylhydrazine method. *International Journal of Hygiene and Environmental Health* 203(3), 275-279.

Sante Canada (2000) - Loi canadienne sur la protection de l'environnement, 1999. Liste des substances d'interet prioritaire Rapport d'evaluation por l'acetaldehyde. Ministere des Travaux publics et des Services gouvernementaux. Ottawa, Ontario. www.hc-sc.gc.ca/francais/.

US EPA (US Environmental Protection Agency) (1999) TO-11A Compendium of Methods for the Determination of Toxic Organic Compounds in Ambient Air Second Edition Compendium Method TO-11A Determination of Formaldehyde in Ambient Air Using Adsorbent Cartridge Followed by High Performance Liquid Chromatography (HPLC) [Active Sampling Methodology]. 56p.

Sigles et abréviations

ACGIH	American Conference of Governmental Industrial Hygienists
ADN	acide désoxyribonucléique
ADP	Adénosine diphosphate
Anses	Agence nationale de sécurité sanitaire alimentation environnement travail (Agence française de sécurité sanitaire de l'alimentation (Afssa) et Agence française de sécurité sanitaire dans le domaine de l'environnement et du travail (Afsset) ont fusionné pour devenir l'Anses le 1 ^{er} juillet 2010)
ARN	acide ribonucléique
ATSDR	Agency for Toxic Substances and Disease Registry
BMC	Benchmark concentration
BMCL	Limite inférieure de l'intervalle de confiance de la BMC
CA	Concentration admissible
CE	Commission européenne
CES	Comité d'Experts Spécialisé
CIRC	Centre international de recherche sur le cancer (Agency for Research on Cancer (IARC))
CL ₅₀	Concentration létale provoquant 50% de décès
CLHP-UV	Chromatographie liquide à haute performance – détection par ultraviolet
CLPH-SM	Chromatographie liquide à haute performance – détection par spectrométrie de masse
CSTB	Centre Scientifique et Technique du Bâtiment
COV	Composés Organiques Volatils
DAF	Facteur d'Ajustement Dosimétrique
GSH	glutathion
HEC	Human equivalent concentration (= Concentration équivalente humaine)
IC	Intervalle de confiance
INRS	Institut national de recherche et de sécurité pour la prévention des maladies professionnelles et des accidents du travail
ISO	International standard organisation
LD	Limite de détection
LQ	Limite de quantification
LOAEC	Lowest Observed Adverse Effect Concentration (= Concentration minimale entraînant un effet néfaste observe)
LOAEC _{ADJ}	LOAEC ajusté au temps
NF	Norme française
NOAEC	No Observed Adverse Effect Concentration (= Concentration maximale n'entraînant pas d'effet néfaste observé)
NOAEC _{ADJ}	NOAEC ajusté au temps
NOEC	No Observed Effect Concentration
OEHHA	Office of Environmental Health Hazard Assessment
OMS	Organisation Mondiale de la Santé
OQAI	Observatoire de la Qualité de l'Air Intérieur

RD ₅₀	Concentration qui entraîne une diminution de 50 % de la fréquence respiratoire
REL	Reference Exposure Level
RfC	Reference Concentration
RIVM	Rijksinstituut voor Volksgezondheid en Milieu (Institut national hollandais pour la santé publique et l'environnement)
TC	Tolerable concentration
UF	Facteur d'incertitude (« uncertainty factor »)
UF _A	Facteur d'incertitude inter-espèce
UF _{A-TK}	Composante toxicocinétique du facteur d'incertitude inter-espèce
UF _{A-TD}	Composante toxicodynamique du facteur d'incertitude inter-espèce
UF _H	Facteur d'incertitude intra-espèce
UF _S	Facteur d'incertitude pour l'adaptation d'une étude subchronique à des résultats chroniques
UF _L	Facteur d'incertitude pour l'utilisation d'un LOAEC au lieu d'un NOAEC
UF _D	Facteur d'incertitude pour le manque de donnée
US EPA	United States Environmental Protection Agency
VGAI	Valeur Guide de qualité d'Air Intérieur
VTR	Valeur Toxicologique de Référence

Liste des tableaux

Tableau I : Identification de l'acétaldéhyde _____	29
Tableau II : Propriétés physico-chimiques _____	30
Tableau III : Concentrations en acétaldéhyde dans l'air dans des logements français _____	33
Tableau IV : Concentrations en acétaldéhyde dans l'air intérieur de logements dans divers pays _____	35
Tableau V : Concentrations intérieures en acétaldéhyde mesurées en France dans des ERP _____	36
Tableau VI : Étude d'exposition à l'acétaldéhyde chez les volontaires adultes _____	41
Tableau VII: Études aiguës sur l'animal de laboratoire (OEHHA, 2008) _____	42
Tableau VIII: Valeurs guides proposées par d'autres organismes internationaux (Ministère de l'environnement de l'Ontario (2012), Alberta (Canada) et du Texas (États-Unis). _____	51
Tableau IX : Tableau récapitulatif des VTR existantes pour l'acétaldéhyde _____	52
Tableau X : VTR aiguë par inhalation établie par l'OEHHA (2008) _____	53
Tableau XI : VTR aiguë par inhalation établie par l'OMS/IPCS (1995) _____	54
Tableau XII : VTR chronique par inhalation établie par l'US EPA (1991) _____	55
Tableau XIII : VTR chronique par inhalation établie par l'OEHHA (2008) _____	56
Tableau XIV : VTR chronique par inhalation établie par Santé Canada (1999) _____	57
Tableau XV : VTR chronique par inhalation établie par l'OMS (1999) _____	57
Tableau XVI : VGAI court terme élaborée par l'Anses (2013) _____	60
Tableau XVII : VGAI long terme élaborée par l'Anses (2013) _____	63
Tableau XVIII : Méthodes de mesure alternatives de l'acétaldéhyde reposant sur un prélèvement passif identifiées dans la littérature _____	72
Tableau XIX : Données de validation et avis du groupe de travail sur les méthodes alternatives de mesure de l'acétaldéhyde reposant sur un prélèvement passif décrites dans la littérature _____	74
Tableau XX : Classification et étiquetage de l'acétaldéhyde (n°CAS : 75-07-0) selon la Directive 67/548/CEE _____	87
Tableau XXI : Classification et étiquetage de l'acétaldéhyde (n°CAS : 75-07-0) selon le règlement CLP _____	87

Liste des figures

Figure 1 : Concentrations en acétaldéhyde mesurées lors de la campagne nationale dans les logements français entre 2003 et 2005 (OQAI, 2006) _____	32
Figure 2 : Concentrations en acétaldéhyde, en $\mu\text{g}\cdot\text{m}^{-3}$ mesurées en extérieur, lors de la campagne « Logements » de l'OQAI (OQAI, 2006) _____	38

1 Contexte, objet et modalités de traitement de la saisine

1.1 Contexte

En France, comme pour l'air extérieur, la qualité de l'air à l'intérieur des bâtiments constitue une préoccupation de santé publique, en particulier puisque chaque individu passe en moyenne, en climat tempéré, 85 % de son temps dans des environnements clos dont une majorité de ce temps dans l'habitat. L'environnement intérieur offre une grande diversité de situations de pollutions par de nombreux agents physiques et contaminants chimiques ou microbiologiques, liées notamment à la nature des matériaux de construction, aux équipements, à l'environnement extérieur immédiat et aux activités des occupants. Or, les pollutions peuvent avoir des conséquences importantes sur l'état de santé des individus, même si elles ne sont pas toutes quantifiables avec précision et s'il est souvent difficile de s'accorder sur la part des déterminants génétiques, sociaux et environnementaux dans l'apparition et le développement des pathologies observées : irritations, maladies allergiques, pathologies dermatologiques d'origine immunitaire, affections broncho-pulmonaires, intoxications aiguës, cancers, syndrome des bâtiments malsains (SBM ou sick building syndrome (SBS)), *etc.*

Depuis quelques années, une attention croissante est portée en France sur ce sujet, avec, en particulier, la mise en place par les pouvoirs publics, en 2001, de l'Observatoire de la Qualité de l'Air Intérieur (OQAI) dont la vocation est de dresser un état des lieux des expositions aux polluants de l'air dans les lieux de vie intérieurs et d'en identifier les déterminants, afin d'apporter les informations pour l'évaluation et la gestion des risques sanitaires associés. Les données collectées ont confirmé **la nécessité de disposer, au niveau national et par polluant, de valeurs de référence** permettant de situer les niveaux de concentrations mesurés dans les environnements clos et d'instaurer des mesures de réduction des émissions proportionnées notamment au risque potentiel encouru. Par ailleurs, le manque de niveaux de référence pour la qualité de l'air intérieur limite le développement de référentiels utiles pour la qualification, en termes sanitaires, des émissions de composés par les produits de construction, de décoration ou de consommation. Ces éléments manquent également pour la conception de protocoles en vue de la spécification de bâtiments à Haute Qualité Environnementale (HQE).

A l'échelle internationale, des valeurs de recommandations sont proposées dans certains pays et par quelques organismes reconnus. Le rapport du projet européen INDEX (CE, 2005), financé par la Direction Générale de la Commission Européenne pour la santé et la protection des consommateurs (DG SANCO), a dressé en 2005 une liste de polluants chimiques prioritaires des environnements intérieurs susceptibles d'être réglementés dans le futur et a proposé des valeurs guides de qualité d'air intérieur. Par ailleurs, l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS) s'est engagée en 2006 à proposer des valeurs guides de qualité de l'air intérieur (OMS, 2006) en distinguant trois groupes : substances chimiques, agents biologiques et polluants émis par la combustion intérieure. Les travaux relatifs spécifiquement à l'humidité et aux moisissures ont été publiés en 2009 (OMS, 2009). Puis, des valeurs guides de qualité d'air intérieur ont été publiées fin 2010 pour neuf substances chimiques (OMS, 2010).

En France, une volonté d'approfondissement des connaissances dans ce domaine a été spécifiée dans le cadre du premier Plan National Santé Environnement (PNSE, 2004-2008). En effet, l'une des douze actions prioritaires visant à répondre à l'un des trois objectifs majeurs du plan, « garantir un air et une eau de bonne qualité », était de « mieux connaître les déterminants de la qualité de l'air intérieur » (Action 14).

En juillet 2007, **le Grenelle de l'environnement** a été engagé afin de réunir différents collègues (État, collectivités locales, entreprises, syndicats et organisations non gouvernementales) pour

définir une feuille de route en faveur de l'écologie, du développement et de l'aménagement durables. **Plusieurs propositions concernant la qualité de l'air intérieur ont été émises et reprises dans le PNSE II.** Cette volonté constitue à présent l'une des priorités des lois 2009-967 de programmation relative à la mise en œuvre du Grenelle de l'Environnement (article 37 et 40) et 2010-788 portant engagement national pour l'environnement (article 180).

1.2 Objet de la saisine

Pour faire face à l'enjeu sanitaire que représente la qualité de l'air intérieur et apporter aux pouvoirs publics des éléments utiles à la gestion de ce risque, l'Agence nationale de sécurité sanitaire : alimentation-environnement-travail (Anses)⁶ s'est autosaisie en 2004 afin d'élaborer des valeurs guides de qualité d'air intérieur (VGAI) en France, fondées sur des critères sanitaires. L'agence avait mis en place un premier groupe de travail co-piloté avec le Centre Scientifique et Technique du Bâtiment (CSTB) pour un mandat de 5 ans durant la période 2004 – 2009.

L'expertise du premier groupe de travail s'est traduite par la publication d'un rapport décrivant une méthode de sélection de VGAI (Afsset, 2007a). Par la suite, sur la base de la méthode retenue, l'Anses a proposé des VGAI pour le formaldéhyde (2007), le monoxyde de carbone (2007), le benzène (2008), le naphthalène (2009), le trichloroéthylène (2009), les particules (2010) et le tétrachloroéthylène (2010).

Afin d'assurer la continuité de l'expertise en l'étendant aux aspects métrologiques ainsi qu'à l'approche des impacts sanitaires associés aux substances qui seront étudiées, l'Anses a nommé un nouveau groupe de travail VGAI pour une période de 3 ans avec les missions suivantes :

- contribuer à actualiser les substances d'intérêt prioritaire pour la proposition de VGAI ;
- proposer des VGAI pour les substances d'intérêt ;
- faire évoluer le document méthodologique au vu notamment du retour d'expérience sur les premières substances traitées ;
- mettre à jour les fiches existantes pour lesquelles des données nouvelles nécessitent une révision des valeurs proposées ;
- contribuer à la veille scientifique sur la qualité de l'air intérieur ;
- répondre ponctuellement à des sollicitations de l'agence sur des questions en lien avec la thématique du groupe de travail.

Le nouveau groupe de travail « VGAI II » a proposé une évolution du document méthodologique en publiant en 2011 une nouvelle méthode d'élaboration des VGAI pour les substances pour lesquelles l'exposition par inhalation est majoritaire (Anses, 2011).

En raison de l'évolution des connaissances dans le domaine de la qualité de l'air intérieur, le groupe de travail de l'Anses a décidé d'établir une nouvelle liste de polluants prioritaires pour lesquels l'exposition est majoritairement par inhalation. Les premières substances hiérarchisées (après exclusion des substances ayant déjà été étudiées par l'agence) sont les suivantes : l'acroléine, le 1,4-dichlorobenzène, l'acétaldéhyde, le chloroforme, le fluorène, l'éthylbenzène et le dioxyde d'azote. L'acétaldéhyde fait l'objet du présent rapport.

La hiérarchisation a porté plus largement sur les composés d'intérêt dans les environnements intérieurs incluant les substances présentes dans les phases gazeuse et particulaire de l'air et dans les poussières déposées au sol ou sur le mobilier. Pour certaines de ces substances, l'exposition orale *via* les poussières pourrait ne pas être négligeable, en particulier pour certaines populations comme les jeunes enfants. Parmi les perspectives identifiées, l'Anses envisage, pour une meilleure prise en compte de l'exposition globale dans les environnements intérieurs, de proposer des valeurs guides pour les poussières intérieures (VGPI) pour ce type de substances.

⁶ L'Anses a été créée le 1^{er} juillet 2010, agence reprenant les missions de l'Agence française de sécurité sanitaire de l'alimentation (Afssa) et l'agence française de sécurité sanitaire de l'environnement et du travail (Afsset).

Les premières substances hiérarchisées pour lesquelles l'exposition par ingestion de poussières peut être significative sont l'arsenic, le di-2-éthylhexylphtalate (DEHP), le plomb, le benzo[a]pyrène et le chrome.

Le rapport méthodologique de l'Anses développe la méthode de hiérarchisation utilisée afin de sélectionner les substances prioritaires (Anses, 2011).

Des propositions de VGAI pour le dioxyde d'azote et l'acroléine ont été publiées en 2013.

1.3 Modalités de traitement : moyens mis en œuvre et organisation

L'agence a confié au comité d'experts spécialisé (CES) « Évaluation des risques liés aux milieux aériens » l'instruction de cette saisine. Les travaux d'expertise du groupe de travail VGAI sont soumis régulièrement au CES (tant sur les aspects méthodologiques que scientifiques). Le rapport produit par le groupe de travail tient compte des observations et éléments complémentaires transmis par les membres du CES. Ces travaux sont ainsi issus d'un collectif d'experts aux compétences complémentaires.

Afin d'assurer une cohérence sur le profil toxicologique des substances traitées au sein de l'Anses dans le cadre des différents groupes de travail en charge de la construction de VGAI, de valeur toxicologique de référence (VTR) et de valeur limite d'exposition professionnelle (VLEP), le CES « Évaluation des risques liés aux substances chimiques » est consulté et procède à une relecture critique de la partie relative aux effets sanitaires.

Par ailleurs, le groupe de travail VGAI pourra s'appuyer ponctuellement sur l'expertise du groupe de travail « VTR II » de l'Anses afin de construire des valeurs de référence.

L'expertise est réalisée dans le respect de la norme NF X 50-110 « qualité en expertise » avec pour objectif de respecter les points suivants : compétence, indépendance, transparence, traçabilité.

2 Introduction

Selon la définition retenue par le groupe de travail VGAI, une valeur guide de qualité de l'air intérieur (VGAI), est 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. Cette définition est généralement applicable dans le cadre de valeurs guides construites pour protéger d'effets à seuil de dose. Dans le cas d'effets sans seuil de dose identifié, tels que les effets cancérigènes pour lesquels un mode d'action génotoxique est évoqué, les valeurs guides sont exprimées sous la forme de niveaux de risque correspondant à une probabilité de survenue de la maladie.

Selon la nouvelle méthode d'élaboration de VGAI définie en 2011 par l'Anses, la démarche adoptée par le groupe de travail VGAI et appliquée dans le présent rapport à l'acétaldéhyde repose sur les étapes suivantes :

1. Analyse critique d'une éventuelle valeur proposée spécifique pour l'air intérieur par l'OMS et adoption de celle-ci par le groupe de travail VGAI si elle est jugée de bonne qualité et pertinente pour la situation étudiée;
2. Pour les substances ne faisant pas l'objet d'une valeur proposée spécifique pour l'air intérieur par l'OMS, ou si la valeur proposée par l'OMS n'est pas jugée pertinente par le groupe de travail, élaboration de VGAI selon le processus suivant :
 - a. Analyse de la cohérence des données de toxicocinétique, de toxicodynamie et des effets liés à la substance ainsi qu'un recueil des différentes valeurs guides (VG) et valeurs toxicologiques de référence (VTR) avec le détail de leur construction et des études de référence ;
 - b. Choix d'un ou de plusieurs effets critiques, du ou des mécanismes d'action et des durées d'exposition pertinentes (aiguë, intermédiaire, chronique) ;
 - c. Construction d'une ou de plusieurs VGAI selon les principes développés dans les guides méthodologiques publiés par l'Agence pour l'élaboration des VTR.

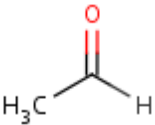
Au final, des VGAI sont proposées pour le ou les effets critiques retenus, le ou les mécanismes d'action établis et la ou les durées d'exposition pertinentes. Par ailleurs, les VGAI sont accompagnées par des recommandations pour les méthodes de mesure et la stratégie d'échantillonnage. Enfin, une mise en perspective des valeurs établies est proposée, incluant l'identification des situations à risque ; une discussion sur la part de l'exposition via l'air intérieur par rapport à l'exposition globale et, lorsque cela est disponible, des éléments permettant la quantification du gain sanitaire lié au respect de la VGAI, sont fournis.

3 Informations générales

3.1 Identification de la substance

L'acétaldéhyde est un aldéhyde saturé.

Tableau I : Identification de l'acétaldéhyde

Numéro CAS, EINECS, etc.	CAS : 75-07-0 EINECS : 200-836-8 INDEX :
Nom	Acétaldéhyde
Synonymes	Ethanal (nomenclature IUPAC) Aldéhyde éthylique Aldéhyde acétique Ethylaldehyde Acetic aldehyde
Formule brute	C ₂ H ₄ O
Formule développée	

3.2 Réglementation

L'acétaldéhyde n'a pas été listé en tant que substance prioritaire dans le cadre de la réglementation européenne préexistante concernant l'évaluation et le contrôle des risques présentés par les substances existantes, traduite par le règlement CEE n° 793/93 du Conseil Européen.

Néanmoins selon le règlement 1272/2008 (appelé règlement CLP)⁷, l'acétaldéhyde est classé en tant que substance cancérigène de catégorie 2, c'est-à-dire en cancérigène suspecté mais dont les données, qu'elles soient humaines ou animales, sont insuffisantes pour apporter des preuves convaincantes. Cette substance figure dans l'annexe VI du règlement CLP présentant la classification et l'étiquetage des substances dangereuses. La classification et l'étiquetage de l'acétaldéhyde sont présentés dans l'Annexe 1.

En tant que substance classée cancérigène de catégorie 2 selon le règlement CLP, l'acétaldéhyde ne peut plus être utilisé dans les produits cosmétiques depuis le 1^{er} décembre 2010 en application de l'article 15, premier paragraphe de la Directive 76/768/CEE⁸. L'évaluation du comité scientifique pour la sécurité des consommateurs (CSSC) a jugé comme sûre – dans son avis de décembre 2012 – son utilisation dans les produits parfumés uniquement en tant que composé parfumant à une concentration maximale de 0,0025 % (ce qui résulte en une concentration dans le produit fini d'environ 5 ppm).

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

⁷ Ou cancérigène de catégorie 3 selon la directive 67/548/CEE

⁸ Dans le cadre d'une démarche de simplification de la directive cosmétiques 76/768/CEE, le règlement (CE) n°1223/2009 a été adopté le 30 novembre 2009. Celui-ci abrogera la directive 76/768/CEE à compter du 11 juillet 2015.

liés à ces infrastructures. Dans le cadre de la révision interministérielle de cette circulaire en 2012, les ministères chargés de la santé et du développement durable ont sollicité l'Anses pour la mise à jour de la liste des polluants à prendre en compte lors de l'évaluation des risques sanitaires dans les études d'impact des infrastructures routières. L'Agence a confirmé la prise en compte de l'acétaldéhyde comme substance prioritaire lors de la mise à jour de la liste des polluants à prendre en compte lors de l'évaluation des risques sanitaires dans les études d'impact des infrastructures routières (Anses, 2012)

Concernant les propositions d'action du Grenelle de l'Environnement en matière de qualité de l'air intérieur, l'étiquetage obligatoire des produits de construction et de décoration a été mis en place depuis le 1^{er} janvier 2012 pour les nouveaux produits destinés à un usage intérieur (revêtements divers, cloisons, matériaux d'isolation...) mis sur le marché. Depuis septembre 2013, tous les produits vendus en France devront posséder une étiquette précisant les niveaux d'émission en COV. L'acétaldéhyde est l'une des 10 substances visées par cette réglementation.

Les modalités de cet étiquetage ont été définies dans le décret n°2011-321 et l'arrêté du 19 avril 2011 relatif à l'étiquetage des produits de construction ou de revêtement de mur ou de sol et des peintures et vernis sur leurs émissions de polluants volatils.

3.3 Propriétés physico-chimiques

Tableau II : Propriétés physico-chimiques

Forme physique	Liquide incolore, mobile, très volatil.
Poids moléculaire	44,05 g.mol ⁻¹ (INRS, 2004)
Point d'ébullition	20,1 °C (INRS, 2004)
Point de fusion	-123,5 °C (INRS, 2004)
Pression de vapeur	44 kPa à 0 °C; 279,4 à 40 °C (INRS, 2004) 100,6 kPa à 20 °C (INERIS, 2011)
Densité	1,52 (INRS, 2004)
Facteurs de conversion	1 ppm = 1,8 mg.m ⁻³
Solubilité dans l'eau	1. 10 ⁶ mg.L ⁻¹ (INERIS, 2011)
Solubilité dans les solvants organiques	/
LogKow	-0,53 – 0,52 (INERIS, 2011)
LogKoc	Koc = 1,156 (INERIS, 2011)
Constante de Henry	6,79 ; 7,99 ; 8,89 Pa.m ³ .mol ⁻¹ (INERIS, 2011)
BCF	/
BAF	/
Produits de dégradation environnementale	nitrate de peroxyacétyleformaldéhyde, acide peroxyacétique, acide acétique, acide nitrique, méthane, monoxyde de carbone (INERIS, 2011)
Point d'éclair	-50 /-38 °C (INRS, 2004)
Température d'auto-inflammation	165 °C (INRS, 2004)
Limites d'explosivité dans l'air	[4-60,5] %
Seuil olfactif	Odeur douce et fruitée aux faibles concentrations (Ruth et al., 1986) puis piquante et suffocante à forte concentration (NTP, 2011 ; Environnement Canada & Santé Canada, 2000 ; CSSC, 2012 IPCS, 1995 ; Index, 2005 ; INRS, 2004). 0,09 mg.m ⁻³ (0,05 ppm) (Amoore and Hautala, 1983 citée par OMS, IPCS, 1995).

	0,025 mg.m ⁻³ (Devos <i>et al.</i> , 1990). Étendue de 0,005 à 1800 mg.m ⁻³ (AIHA, 1989). 0,12 mg.m ⁻³ (New Jersey Department of Health and Senior Services).
--	--

3.4 Sources d'émission

Les émissions d'acétaldéhyde sont principalement liées au processus de combustion de matière organique, qu'il soit naturel ou anthropique.

3.4.1 Sources liées au milieu intérieur

Les sources d'acétaldéhyde dans l'environnement intérieur sont multiples et, comme indiqué précédemment, résultent principalement du **processus de combustion de matières organiques**. **Le tabagisme, la cuisson des aliments et le chauffage domestique au bois** constituent d'importants émetteurs.

Les émissions issues des matériaux de construction ou de décoration et de produits de consommation courante ont été caractérisées dans le cadre de travaux de l'Anses en partenariat avec le CSTB et le FCBA et ont montré que l'acétaldéhyde est émis par divers produits (des nettoyeurs de sols, des revêtements de sol (parquets, stratifiés), des colles, des lasures, des décapants, des dalles et des flocages, ou encore des éléments d'ameublement (panneau de particules)) (CTBA, 2007a et 2007b ; CSTB, 2006).

Les études de Ho *et al.* (2002) et Lin *et al.* (2008) rapportent que les produits de consommation nécessitant une combustion, par exemple les bougies, l'encens et les spirales anti-moustiques, peuvent également émettre de l'acétaldéhyde.

Une autre source est la formation secondaire d'acétaldéhyde par réaction chimique (oxydation radicalaire, ozonolyse, photooxydation) de divers composés organiques. Les aérosols organiques secondaires font l'objet de nombreuses études, par exemple la réaction de l'ozone avec les terpènes est largement décrite dans la littérature. L'INERIS décrit les voies réactionnelles d'ozonolyse du limonène fournies par l'étude de Leungsakul *et al.* (2005) amenant à la formation d'acétaldéhyde (LCSQA-INERIS, 2012).

3.4.2 Sources liées au milieu extérieur

L'acétaldéhyde est utilisé comme intermédiaire de synthèse organique dans l'industrie chimique (synthèse de l'acide acétique, de l'anhydride acétique, du 1-butanol, de l'acétate d'éthyle, de l'acide peracétique, du pentaérythritol, du chloral, du glyoxal, des alkylamines et des pyridines par exemple) (INRS, 2004 ; INERIS, 2011). Il peut également être utilisé dans la fabrication de colorants et dans la synthèse de caoutchouc ou par les industries de la parfumerie et de la chimie alimentaire (INERIS, 2011).

D'autres utilisations de l'acétaldéhyde ont été listées dans l'avis du CSSC : fabrication de tains de miroir, industrie papier, tannage du cuir, dénaturant pour alcool, durcisseur de gélatine, colles et caséine, conservateur de poissons et fruits, agent de saveur synthétique, et colorant d'aniline (CSSC, 2012).

Le trafic routier constitue la principale source d'émission d'aldéhydes dans l'air (CITEPA, 2013). Des facteurs d'émission à l'échappement des véhicules sont d'ailleurs fournis suivant la méthodologie européenne COPERT (COmputer Program to calculate Emission from Road Transport). Les émissions d'acétaldéhyde diffèrent selon le type de véhicule (véhicules légers essence et diesel, poids lourd, 2 roues), les systèmes d'allumage et de catalyse.

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

Enfin, la formation secondaire de l'acétaldéhyde par oxydation photochimique constitue une source d'émission importante (INERIS, 2011).

3.5 Données de concentrations dans l'air

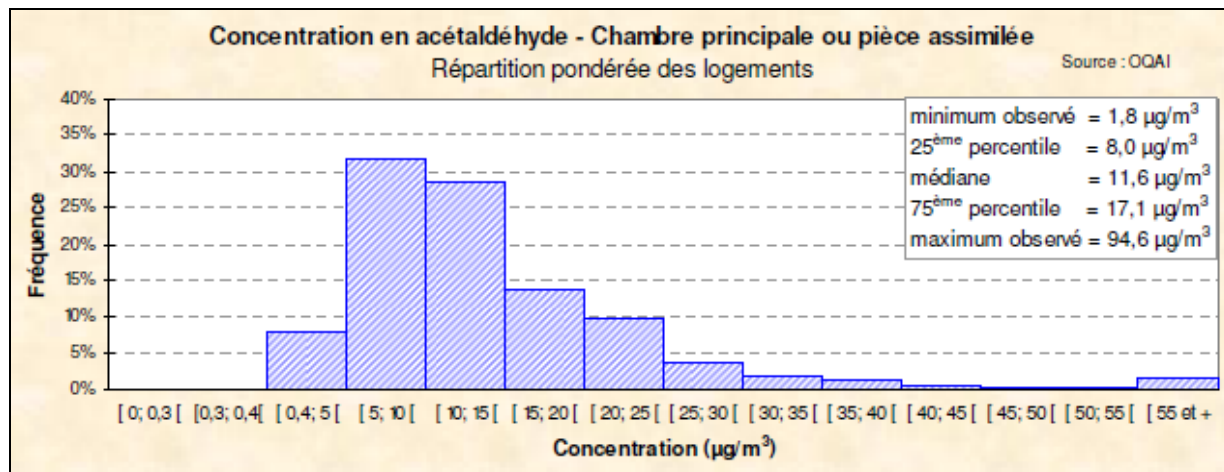
3.5.1 Concentrations dans l'air intérieur

3.5.1.1 Concentrations dans l'habitat

En France :

L'acétaldéhyde a été mesuré dans le cadre de la campagne nationale de l'Observatoire de la Qualité de l'Air Intérieur (OQAI) menée dans les logements de 2003 à 2005. Les mesures effectuées dans 541 logements par prélèvements d'une durée de 7 jours sur tubes passifs imprégnés de 2,4-dinitrophénylhydrazine (2,4 DNPH) ont été extrapolées à l'ensemble des résidences principales de France métropolitaine continentale. **La médiane des concentrations en acétaldéhyde dans la chambre principale (ou pièce assimilée) est égale à 11,6 $\mu\text{g}\cdot\text{m}^{-3}$ avec un maximum à 94,6 $\mu\text{g}\cdot\text{m}^{-3}$ (OQAI, 2006).**

La Figure 1 décrit la distribution des concentrations dans les logements français (chambre principale ou pièce assimilée). La répartition pondérée correspond aux résultats sur l'échantillon redressé sur plusieurs variables (par exemple type de logement et année de construction - méthode CALMAR) afin qu'il soit représentatif de l'ensemble des résidences principales de France métropolitaine continentale.



¹ LD : Limite de détection (= 0,1 $\mu\text{g}\cdot\text{m}^{-3}$), ²LQ : Limite de Quantification (= 0,3 $\mu\text{g}\cdot\text{m}^{-3}$)

Figure 1 : Concentrations en acétaldéhyde mesurées lors de la campagne nationale dans les logements français entre 2003 et 2005 (OQAI, 2006)

La même tendance a été observée dans d'autres études réalisées en France, avec des concentrations moyennes dans les logements de l'ordre de 10 à 20 $\mu\text{g}\cdot\text{m}^{-3}$ (Tableau III).

Tableau III : Concentrations en acétaldéhyde dans l'air dans des logements français

Étude Source	Ville	Description de l'étude	Données sur la technique de prélèvement	Concentration mesurée
Clarisse <i>et al.</i> 2003	Paris et sa banlieue	61 logements avec au moins 3 pièces séparées (cuisine, salon, chambre) et non fumeurs. Critères de rénovations pris en compte Prélèvements simultanés dans la cuisine, le salon et 1 chambre de chaque logement Mars à juin 2001 et septembre à octobre 2011	Prélèvement passif (radiello ®) pendant 72 heures Tube imprégnée de 2,4 DNPH Extraction acétonitrile Analyse CLHP-UV	n=183 ~ 10 µg.m ⁻³ (moyenne de chaque pièce)
Marchand <i>et al.</i> 2006	Strasbourg et sa banlieue	22 logements dont 5 situés à la campagne 4 catégories définies en fonction de la surface au sol : 6 maisons de 20 à 50 m ² ; 6 de 50 à 80 m ² ; 3 de 80 à 120 m ² et 7 de plus de 120 m ² Septembre 2004 et janvier 2005	Prélèvement actif de 20 à 90 minutes Tube imprégné de 2,4 DNPH Extraction acétonitrile Analyse CLHP-UV	n=22 [3,1 – 80,3] µg.m ⁻³ n=16 (exclusion des appartements de type studio) 18 µg.m ⁻³ (moyenne) [3,1 – 21,3]
Marchand <i>et al.</i> 2008	Strasbourg et sa banlieue	162 logements (partie d'une étude cas/témoins sur des sujets asthmatiques) 2 prélèvements simultanés dans la chambre et le salon de chaque logement Février 2004 à mai 2004 et octobre 2004 à mai 2005	Prélèvement actif de 30 à 95 minutes Tube avec 2 cartouches en série imprégnée de 2,4 DNPH Extraction acétonitrile Analyse CLHP-UV	n=138 (2 ^{ème} série de mesure) 12 µg.m ⁻³ (médiane) [<LD* – 62] *LD = 0,28 µg.m ⁻³
Hulin <i>et al.</i> , 2010	21 villes d'Auvergne	114 maisons (situées en zone urbaine et en zone rurale) 2 saisons été et hiver	Prélèvement passif (radiello ®) pendant 1 semaine dans le salon Tube imprégné de 2,4 DNPH Extraction acétonitrile Analyse CLHP-UV	n= 112 13,6 µg.m ⁻³ (médiane) [5,9 – 158,7]
LHVP (2009-2013)	Paris	50 logements en région parisienne	Prélèvements passifs ou prélèvements actifs (1h ou 7 jours)	n= 99 12,4 µg.m ⁻³ (médiane) P25 = 8,3 P95 = 47,6

Dans l'étude menée dans des logements parisiens (Clarisse *et al.*, 2003), une analyse statistique des données de concentration en lien avec des variables qualitatives représentant des caractéristiques du logement et des activités des occupants a montré une association significative entre le tabagisme et des concentrations en acétaldéhyde plus élevées. Une corrélation a aussi

été mise en évidence entre une augmentation du niveau en CO₂ et les niveaux élevés de concentration en acétaldéhyde.

A l'étranger :

Les études menées à l'étranger (Europe et Amérique du nord principalement) ont observé les mêmes ordres de grandeur ($10\text{-}20 \mu\text{g.m}^{-3}$) de concentrations en acétaldéhyde dans les logements (Tableau IV) que ceux observés en France. Selon les résultats d'une étude japonaise, il semblerait toutefois que les concentrations en acétaldéhyde soient plus élevées dans les habitations neuves ($30\text{-}40 \mu\text{g.m}^{-3}$).

Tableau IV : Concentrations en acétaldéhyde dans l'air intérieur de logements dans divers pays

Étude Source	Ville/Pays	Description de l'étude	Données sur la technique de prélèvement	Concentration mesurée
Gilbert <i>et al.</i> , 2005	Prince Edward Island (Canada)	59 maisons Hiver 2002	Prélèvement actif pendant 24h Tube imprégné de 2,4 DNPH Extraction acétonitrile Analyse CLHP-UV	n=59 $18,9 \mu\text{g.m}^{-3}$ (médiane) [4,4 – 79,1]
Gustafson <i>et al.</i> , 2007	Hagfors (Finlande)	24 maisons dont 14 avec des appareils de chauffage à bois Février à Mars 2003	Prélèvement passif pendant 24h (Ume _x 100 SKC - badge GMD modifié) Filtres imprégnés de DNPH	n = 13 avec des appareils de chauffage au bois $13 \mu\text{g.m}^{-3}$ (médiane) n = 10 sans appareils de chauffage au bois $11 \mu\text{g.m}^{-3}$ (médiane)
Lovreglio <i>et al.</i> , 2009	Région de Bari (Italie- Sud)	59 maisons 2007 - 2008	Prélèvement passif sur 24 heures dans la cuisine Prélèvement mensuel dans les 20 maisons non fumeurs	$11 \mu\text{g.m}^{-3}$ (moyenne) [5 – 39] $\mu\text{g.m}^{-3}$
Osawa and Hayashi, 2009	6 régions du Japon	Plus de 10 000 maisons neuves (construites il y a moins d'un an) 2000-2005	Prélèvement passif pendant 24 h Analyse CLHP-UV	$30,6 - 41,4 \mu\text{g.m}^{-3}$ (moyenne)
Héroux <i>et al.</i> 2010	Regina Saskatchewan (Canada)	145 maisons 2 séries de mesures (Hiver et été) : 106 et 111 maisons respectivement dont 71 suivi sur les 2 saisons. 2007	Prélèvement passif (SKC) pendant 24h 2,4 DNPH Analyse CLHP-UV (Méthode EPA TO 11A)	Eté n=111 $12,7 \mu\text{g.m}^{-3}$ (moyenne) [0,5 – 48,8] $\mu\text{g.m}^{-3}$ Hiver n=104 $12,6 \mu\text{g.m}^{-3}$ (moyenne) [0,5 – 94,2] $\mu\text{g.m}^{-3}$
Geiss <i>et al.</i> , 2011	11 villes européennes ⁹ (Projet AIRMEX)	Différents environnements intérieurs investigués dont 103 maisons 2003-2008	Prélèvement passif pendant 7 jours Tube radiello imprégné de 2.4 DNPH CLHP -DAD	n= 96 $11,2 \mu\text{g.m}^{-3}$ (médiane) [3,7 – 41,3] $\mu\text{g.m}^{-3}$

2,4 DNPH : 2,4 dinitrophénylhydrazine

⁹ Arnhem/Nijmegen (Pays-Bas), Athènes (Grèce), Bruxelles (Belgique), Budapest (Hongrie), Catane (Italie), Dublin (Irlande), Helsinki (Finlande), Leipzig (Allemagne), Nicosie (Chypre), Thessalonique (Grèce)

3.5.1.2 Concentrations dans des locaux accueillant du public

En France :

Les établissements recevant du public (ERP) sont définis à l'article R123-2 du Code de la construction et de l'habitation, comme « tous bâtiments, locaux et enceintes dans lesquels des personnes sont admises, soit librement, soit moyennant une rétribution ou une participation quelconque, ou dans lesquels sont tenues des réunions ouvertes à tout venant ou sur invitation, payantes ou non. Sont considérées comme faisant partie du public toutes les personnes admises dans l'établissement à quelque titre que ce soit en plus du personnel ».

Le terme d'ERP regroupe un très grand nombre d'établissements comme les cinémas, théâtres, magasins (de l'échoppe à la grande surface), bibliothèques, établissements d'enseignement, hôtels, restaurants, hôpitaux, etc. que ce soient des structures fixes ou provisoires (chapiteau, structures gonflables).

Les données de concentrations en acétaldéhyde dans l'air intérieur des ERP mesurées en France sont synthétisées dans le Tableau V.

Une étude réalisée par l'INERIS en 2012 dans le cadre de ses missions pour le laboratoire central de surveillance de la qualité de l'air (LCSQA) fait un état des lieux des niveaux de concentration en acétaldéhyde dans l'air intérieur axé principalement sur les ERP (LCSQA-INERIS, 2012).

Globalement, les niveaux de concentration en acétaldéhyde mesurés dans différents types d'ERP en France (Tableau V) sont légèrement plus faibles ($5\text{-}10\ \mu\text{g}\cdot\text{m}^{-3}$) que dans les logements ($10\text{-}20\ \mu\text{g}\cdot\text{m}^{-3}$), à l'exception du cas particulier des supermarchés où des concentrations plus élevées sont mesurées. Des concentrations moyennes de $85\ \mu\text{g}\cdot\text{m}^{-3}$ (concentration maximale = $113\ \mu\text{g}\cdot\text{m}^{-3}$) ont été mesurées dans un supermarché par le LCSQA-INERIS en 2006 (prélèvement actif sur 8 à 16 h). Selon certains auteurs, l'origine de ces concentrations élevées en acétaldéhyde dans les supermarchés pourrait être liée à une émission directe d'acétaldéhyde à partir des fruits et légumes. Des mesures réalisées par prélèvement actif sur 2,5 heures dans une classe d'école ont rapporté des pics de concentration en acétaldéhyde au cours de la journée atteignant un maximum de $177\ \mu\text{g}\cdot\text{m}^{-3}$ (LCSQA-INERIS, 2009).

Des mesures réalisées dans le hall d'un centre commercial ont montré une concentration moyenne de $25,3\ \mu\text{g}\cdot\text{m}^{-3}$ (Marchand *et al.*, 2006) ; ces niveaux de concentration plus élevés que dans la majeure partie des ERP pourraient s'expliquer selon les auteurs par la proximité d'un parc de stationnement souterrain.

Concernant les moyens de transport, les niveaux moyens de concentration en acétaldéhyde mesurés dans un parc de stationnement souterrain avec le moteur d'un véhicule en marche à 5 mètres du préleveur sont de $28,6\ \mu\text{g}\cdot\text{m}^{-3}$ (Marchand *et al.*, 2006). Des mesures dans l'habitacle de différents modes de transport en agglomération parisienne indiquent une concentration moyenne plus faible (inférieure à $10\ \mu\text{g}\cdot\text{m}^{-3}$) et une concentration maximale plus élevée ($96\ \mu\text{g}\cdot\text{m}^{-3}$) (LCPP/LHVP/RATP, 2010).

Tableau V : Concentrations intérieures en acétaldéhyde mesurées en France dans des ERP

Étude source	Ville/Pays	Description de l'étude	Données sur la technique de prélèvement	Concentration mesurée
Marchand <i>et al.</i> 2006	Strasbourg / France	Centre commercial, librairies, parc de stationnement souterrain Juin à septembre 2004	Prélèvement actif par pompage sur 20 à 90 minutes Tube imprégné de 2,4 DNPH	n = 27 moyenne allant de $3,4$ à $28,6\ \mu\text{g}\cdot\text{m}^{-3}$ [3 – 31,4]
Allou <i>et al.</i> 2008	Strasbourg et environs	20 bibliothèques universitaires Mai et juin 2005	Prélèvement passif (Radiello®) sur 4 à 7 jours	n = 20 $10,2\ \mu\text{g}\cdot\text{m}^{-3}$ (moyenne) [3,7 – 25,9] $\mu\text{g}\cdot\text{m}^{-3}$ SD = $5,8\ \mu\text{g}\cdot\text{m}^{-3}$

Étude source	Ville/Pays	Description de l'étude	Données sur la technique de prélèvement	Concentration mesurée
Hulin <i>et al.</i> , 2010	21 villes d'Auvergne (étude FERMA)	22 classes de 21 écoles	Prélèvement passif (Radiello®) sur 5 jours	n = 20 5,3 $\mu\text{g.m}^{-3}$ (médiane) [1,1 – 15,2] $\mu\text{g.m}^{-3}$ SD = 2,93 $\mu\text{g.m}^{-3}$
Derbez et Dassonville 2011	Agglomération de Clermont-Ferrand	51 salles de classe de 17 écoles (étude pilote de l'OQAI, campagne nationale dans 300 écoles maternelles et élémentaires)	Prélèvement passif (Radiello®) sur 4,5 jours	6,1 $\mu\text{g.m}^{-3}$ médiane [2,7 à 10,7] $\mu\text{g.m}^{-3}$
LCSQA-INERIS 2012	France	Synthèse bibliographique multi-études 7 études dans des écoles et 2 dans des bureaux en France réalisées pour la plupart par des associations agréées de surveillance de la qualité de l'air (AASQA).	Prélèvements passifs entre 4,5 et 7 jours selon les études	4 à 8 $\mu\text{g.m}^{-3}$ (moyenne) Maximum = 11 $\mu\text{g.m}^{-3}$
			Prélèvements actifs sur 2,5 h ou 48 h selon l'étude	Bureaux : 8 $\mu\text{g.m}^{-3}$ (moyenne) École : 78 $\mu\text{g.m}^{-3}$ (moyenne), Maximum = 177 $\mu\text{g.m}^{-3}$
Afsset, 2007 et 2010	France	4 parkings souterrains de de Paris (voitures particulières exclusivement)	Prélèvements passifs sur 4 jours	8,5 à 32 $\mu\text{g.m}^{-3}$
			Prélèvements actifs	2,4 à 4,0 $\mu\text{g.m}^{-3}$
Modes de transports				
Marchand <i>et al.</i> 2006	Strasbourg	Gare ferroviaire, aéroport Juin à septembre 2004	Prélèvement actif par pompage sur 20 à 90 minutes Tube imprégné de 2,4 DNPH	n = 12 moyenne allant de 1,6 à 3,9 $\mu\text{g.m}^{-3}$ [1,1 -5,6]
LCPP, LHVP et RATP, 2010	Agglomération parisienne	4 types d'habitacles : voiture, bus, tramway, métro	Prélèvement actif sur cartouche contenant du gel de silice imprégné de DNPH sur 2 heures	n= 208 moyenne allant de < LQ à 13 $\mu\text{g.m}^{-3}$ max = 94 $\mu\text{g.m}^{-3}$ (Bus) (LQ = 4,6 $\mu\text{g.m}^{-3}$)

A l'étranger :

Plusieurs études ont été identifiées documentant des niveaux de concentrations en acétaldéhyde en Europe, en Amérique du Nord ou en Asie dans des établissements accueillant du public (LCSQA-INERIS, 2012). Leur détail est disponible en ligne (<http://www.lcsqa.org/rapport/2012/ineris/acetaldéhyde-metrologie-etat-lieux-niveaux-concentration-air-interieur>). Ces études rapportent les mêmes ordres de grandeur de concentration en acétaldéhyde dans les ERP en général (en moyenne entre 3 et 18 $\mu\text{g.m}^{-3}$) que ceux observés en France (5 - 10 $\mu\text{g.m}^{-3}$; Tableau V).

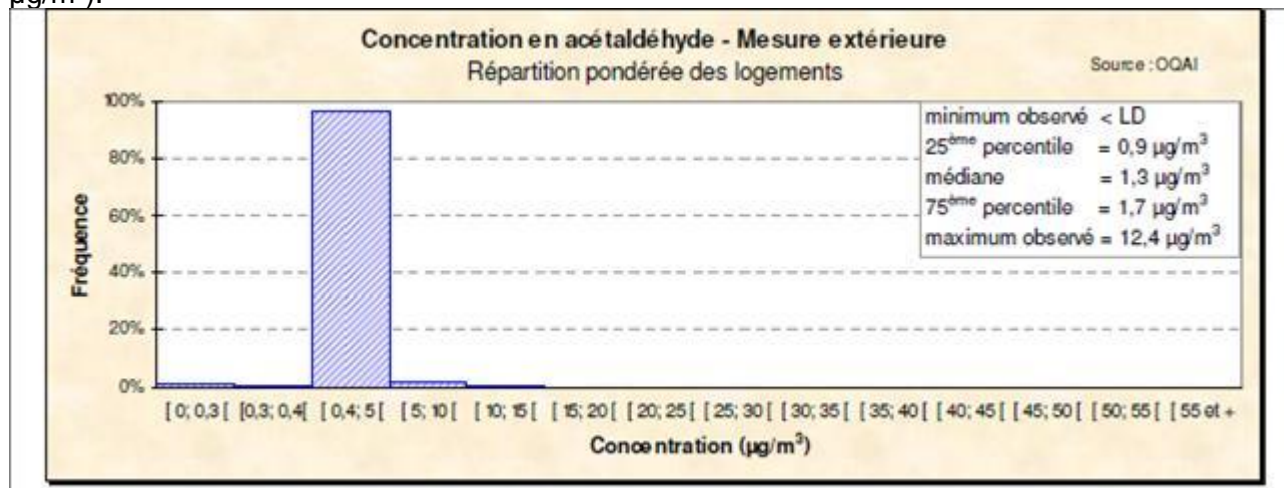
Le cas particulier des supermarchés et de la restauration sont mis en avant dans cette synthèse avec les concentrations mesurées les plus élevées. Concernant les supermarchés, 2 études aux USA avec respectivement 37 sites et 110 sites étudiés et 3 études en Asie (6 sites étudiés au global) ont été recensées (LCSQA-INERIS, 2012). Les mesures ont été réalisées principalement par prélèvement actif sur quelques heures (3 à 7 h) dans différents types de magasins, centres commerciaux, supermarchés. Les niveaux de concentration moyens en acétaldéhyde variaient entre 9 et 45 $\mu\text{g.m}^{-3}$ avec un maximum dans un supermarché de 73 $\mu\text{g.m}^{-3}$ (Wu *et al.*, 2010) et de 185 $\mu\text{g.m}^{-3}$ dans la salle d'un restaurant (Loh *et al.*, 2006).

Dans des écoles et crèches, peu d'études (1 au Canada et 2 aux Etats-Unis) ont réalisé des mesures en acétaldéhyde. Les niveaux de concentrations sont en moyenne compris entre 7 et 20 $\mu\text{g}\cdot\text{m}^{-3}$ avec un maximum à 47 $\mu\text{g}\cdot\text{m}^{-3}$ (Saint-Jean *et al.*, 2012). A Montréal, Saint Jean *et al.*, (2012) ont étudié l'association entre les niveaux de concentration des polluants et les paramètres descriptifs des bâtiments et ont montré que les niveaux en CO_2 étaient positivement corrélés avec la concentration en acétaldéhyde.

3.5.2 Concentrations dans l'air extérieur

L'acétaldéhyde est une substance très réactive dans l'atmosphère avec une durée de demi-vie inférieure à 10 heures (INERIS, 2011). Elle ne fait pas l'objet de mesures par les Associations agréées de surveillance de la qualité de l'air (AASQA) dans le cadre de la réglementation relative à la qualité de l'air extérieur (Article R221-1 du code de l'environnement).

Selon les résultats de l'OQAI, la médiane des concentrations mesurées en extérieur lors de la campagne nationale « Logements » en 2003-2005 est à 1,3 $\mu\text{g}\cdot\text{m}^{-3}$ (maximum = 12,4 $\mu\text{g}\cdot\text{m}^{-3}$; Figure 2). Lors de l'étude pilote de 2010 dans les écoles (Kirchner *et al.*, 2011), une valeur médiane identique a été mesurée à l'extérieur des écoles¹⁰ (1,3 $\mu\text{g}\cdot\text{m}^{-3}$; maximum = 1,9 $\mu\text{g}\cdot\text{m}^{-3}$).



LD : Limite de détection (= 0,1 $\mu\text{g}\cdot\text{m}^{-3}$), LQ : Limite de Quantification (= 0,3 $\mu\text{g}\cdot\text{m}^{-3}$)

Figure 2 : Concentrations en acétaldéhyde, en $\mu\text{g}\cdot\text{m}^{-3}$ mesurées en extérieur, lors de la campagne « Logements » de l'OQAI (OQAI, 2006)

A proximité du trafic routier, des concentrations en acétaldéhyde plus élevées pourraient être attendues en lien avec les émissions issues des gaz d'échappement. Dans le cadre de la réalisation des études d'impact pour les projets d'infrastructures routières, des mesures réalisées pour l'état initial par le CERTU et le Sétra¹¹ (CERTU, 2006) rapportent des niveaux de concentration en France en acétaldéhyde variant de 1 à 1,5 $\mu\text{g}\cdot\text{m}^{-3}$ en site trafic et de 0,7 à 2 $\mu\text{g}\cdot\text{m}^{-3}$ en site urbain. Ces valeurs sont issues de mesures portant sur les années de 2002 à 2005. Ces valeurs sont confortées par les mesures réalisées dans les habitacles de véhicules en agglomération parisienne (LCP-P-LHVP-RATP, 2010).

3.5.3 Ratio des concentrations intérieures/extérieures

Selon les résultats de la campagne nationale logements de l'OQAI réalisée entre 2003 et 2005, la concentration intérieure en acétaldéhyde est supérieure ou égale à la concentration mesurée à l'extérieur dans plus de 98 % des logements français.

¹⁰ Mesures à l'aide de tubes Radiello® du lundi matin au vendredi après-midi (4,5 jours).

¹¹ Basées pour la plupart sur des résultats de stations fixes ou de campagnes de mesures ponctuelles (AASQA ou autres..) entre 2002 et 2005.

Ces données confirment que **l'air intérieur contribue de manière importante à l'exposition par voie respiratoire** de la population générale, compte tenu des niveaux et des temps associés à l'exposition en air intérieur.

3.6 Contributions des sources d'émission aux concentrations intérieures et des voies d'exposition dans l'exposition globale

3.6.1 Tabagisme

Le **tabagisme** faisant partie des sources prépondérantes d'aldéhydes dans l'air intérieur, plusieurs études ont cherché à caractériser l'importance des émissions et concentrations associées. Parmi les aldéhydes, l'acétaldéhyde est le constituant gazeux prépondérant de la fumée de cigarette (Nazaroff and Singer, 2004, Daher *et al.*, 2010, Uchiyama *et al.*, 2010). Uchiyama *et al.* (2010) ont montré des quantités émises dans l'air allant de 270 à 520 µg par cigarette fumée en moyenne et un maximum à 580 µg/cigarette fumée (3 marques testées). L'étude de Daher *et al.* (2010) a montré que les émissions en acétaldéhyde sont environ deux fois plus élevées avec les pipes à eau qu'avec les cigarettes (5084 ± 1011 µg/pipe à eau vs. 2136 ± 284 µg/cigarette).

Des mesures réalisées dans une pièce fermée avant et après que 5 cigarettes aient été fumées au centre de la pièce à 5 minutes d'intervalles après la fin de la précédente cigarette¹² ont confirmé la prédominance de l'acétaldéhyde dans la fumée de cigarette par rapport aux autres aldéhydes avec notamment la concentration résultante en acétaldéhyde 1,6 fois plus élevée que la concentration en formaldéhyde (354 versus 217 µg.m⁻³; Marchand *et al.*, 2006). Après une heure de ventilation naturelle avec ouverture de la fenêtre, les concentrations en acétaldéhyde (et formaldéhyde) ont diminué pour atteindre approximativement le niveau des concentrations initiales de la pièce.

Outre la fumée de cigarette, les niveaux de concentration en acétaldéhyde dans les milieux intérieurs ont également été associés à d'autres paramètres comme la ventilation ou les activités de cuisine à l'huile (friture) (Héroux *et al.*, 2010).

3.6.2 Activités de cuisson

Concernant les **activités de cuisson**, l'étude de Katragadda *et al.* (2010) a mesuré des taux d'émission (mg.h⁻¹.L⁻¹_{huile}) en aldéhydes issus de l'activité de friture à haute température. Les tests ont été réalisés expérimentalement avec 4 huiles de cuisson chauffées à 180, 210, 240, et 270 °C pendant 6 heures. Les prélèvements ont été faits sur sac Tedlar® suivis d'une analyse par chromatographie en phase gazeuse et détection par spectrométrie de masse (CPG-SM). Cette étude montre que les émissions en acétaldéhyde augmentent avec la température de cuisson pour deux des huiles testées (huile de coco et huile de carthame) et sont déjà quantifiables à 180°C. Pour l'huile d'olive et l'huile de canola¹³, l'acétaldéhyde n'a pas été détecté. Une autre étude avec un protocole expérimental similaire a mis en évidence l'émission d'acétaldéhyde issue de la friture avec différentes variétés d'huiles d'olive dépendant principalement de la température de cuisson (Fullana *et al.*, 2004). Les niveaux compris entre 3,5 à 14,5 mg.h⁻¹.L⁻¹ sont plus faibles que ceux d'autres types d'huiles.

A souligner également que l'acétaldéhyde, comme d'autres aldéhydes, est naturellement présent dans les aliments suite au mûrissement des fruits et leur fermentation. Outre les fruits, les aliments dans lesquels la présence naturelle d'acétaldéhyde est attendue sont les légumes, fromages, boissons alcoolisées, œufs, poissons et viandes. La concentration peut augmenter à hautes températures en lien avec la dégradation du sucre, des protéines et de la graisse présents dans les aliments (Gosetti, 2011).

¹² La mesure a reposé sur 4 prélèvements en parallèle réglés sur des débits différents pour prévenir la saturation des tubes.

¹³ Ce type d'huiles n'est pas répandu sur le marché français

4 Effets sur la santé

4.1 Toxicocinétique

Les études de pharmacocinétique conduites chez l'Homme et chez l'animal (rat) montrent que l'absorption de l'acétaldéhyde et son passage dans la circulation systémique sont relativement faibles.

Comme les données disponibles l'indiquent, une grande part de l'acétaldéhyde inhalé est retenue au niveau du site de contact devenant rapidement et irréversiblement lié aux protéines libres et à des molécules à groupement thiol (ex : cystéine, glutathion). Lors d'une étude par inhalation chez l'Homme à des concentrations de 100 à 800 mg.m⁻³, il a été observé une déposition et une rétention de 45 % à 70 % de l'acétaldéhyde inhalé au niveau des voies respiratoires supérieures, site de premier contact (Egle *et al.*, (1970).

Du fait de son haut degré de rétention au niveau de l'appareil respiratoire supérieur après inhalation chez l'Homme, la voie principale de métabolisation attendue implique la conjugaison aux groupements thiols au site de contact (cystéine, glutathion,...) mais également une oxydation par l'aldéhyde déshydrogénase NAD-dépendante (ALDH) qui métabolise rapidement l'acétaldéhyde en acétate, ce dernier étant ensuite dégradé en dioxyde de carbone et eau.

4.2 Effets non cancérogènes

4.2.1 Effets aigus

- Chez l'Homme :

Les principaux effets observés chez l'Homme après une exposition à des vapeurs d'acétaldéhyde sont l'irritation oculaire, cutanée et respiratoire avec bronchoconstriction chez l'asthmatique. Plusieurs études chez des volontaires sains ou asthmatiques ont été réalisées dans les années 1990-2000 sur des périodes d'exposition relativement courtes (2-4 minutes) (Tableau VI). Des études reposant sur des périodes d'exposition plus longues (15-30 minutes) sont également disponibles mais du fait de leur ancienneté (1946, 1957) et d'un descriptif méthodologique souvent limité (Silverman *et al.*, (1946) ; Sim and Pattle (1957)), la robustesse des données acquises est réduite.

Dans l'étude de Silverman *et al.*, (1946) une exposition de 15 minutes à des vapeurs d'acétaldéhyde à la concentration de 50 ppm (90 mg.m⁻³) chez 12 volontaires induit une irritation oculaire modérée.

Dans l'étude de Myou *et al.*, (1993), 9 volontaires asthmatiques (âge moyen = 39,2 ± 5,4 ans) et 9 volontaires sains appariés en fonction du sexe et de l'âge ont été exposés par inhalation à un aérosol d'acétaldéhyde (5, 10, 20 ou 40 mg.mL⁻¹ dans la solution, soit 140 mg.m⁻³, 280 mg.m⁻³, 560 mg.m⁻³, 1120 mg.m⁻³) pendant 2 minutes. Les résultats montrent une réduction significative du VEMS (volume expiratoire maximum en une seconde) en fonction de la dose d'acétaldéhyde et ce pour toutes les concentrations testées chez les volontaires asthmatiques tandis qu'aucun effet significatif n'est observé chez les volontaires sains.

Dans l'étude de Myou *et al.* (1994), 9 volontaires asthmatiques d'origine asiatique (âge moyen = 46,1 ± 6,7 ans) ont reçu en trois occasions et séparées de deux semaines, trois prétraitements : 1) Un placebo administré par voie orale (solution saline) suivi d'une exposition pendant 4 minutes à un aérosol d'acétaldéhyde à la concentration de 0,8 mg.mL⁻¹ (soit une concentration dans l'air de 22,4 mg.m⁻³) ; 2) Un placebo suivi d'une exposition pendant 4 minutes à un aérosol d'une solution saline ; 3) De la terfenadine (antagoniste des récepteurs H1 à l'histamine) administrée par voie orale en solution saline suivie d'une exposition pendant 4 minutes à un aérosol d'acétaldéhyde à la concentration de 0,8 mg.mL⁻¹. Ces trois prétraitements ont ensuite été suivis par un test de

provocation à la métacholine, l'objectif étant d'une part de déterminer si l'hyper-réactivité bronchique induite par la métacholine était altérée par l'inhalation d'une concentration faible en acétaldéhyde (concentration identifiée comme n'induisant pas de bronchoconstriction), et d'autre part de déterminer si l'augmentation de l'hyper-réactivité bronchique induite par l'acétaldéhyde était un effet direct ou induit par un relargage d'histamine. Les résultats montrent que l'acétaldéhyde en aérosol à une concentration de 0,8 mg.mL⁻¹ en solution (22,4 mg.m⁻³ dans l'air) potentialise l'hyper-réactivité bronchique du test de provocation à la métacholine chez les volontaires asthmatiques. Ces résultats permettent également de montrer que cette réaction n'est pas médiée par les récepteurs à l'histamine.

Dans une autre étude, Fujimura *et al.*, 1999 exposent des volontaires d'origine japonaise (10 asthmatiques sensibles à l'alcool et 16 asthmatiques insensibles à l'alcool) à des concentrations croissantes en acétaldéhyde (0,04 à 80 mg.mL⁻¹ en solution soit 1,12 à 2240 mg.m⁻³ dans l'air) sous forme d'aérosol pendant 2 minutes. Le VEMS de chaque sujet est mesuré immédiatement après la période d'exposition. Les résultats montrent que chez les sujets présentant une bronchoconstriction (diminution du VEMS de 20 %) après une consommation d'alcool (sujet sensible), l'acétaldéhyde augmente l'hyper-réactivité bronchique lors du test de provocation à la métacholine.

Prieto *et al.*, (2000) ont exposé 61 sujets souffrant d'un asthme modéré et 20 sujets témoins sains à une solution d'acétaldéhyde en aérosol (5 à 40 mg.mL⁻¹ en solution pendant 2 minutes, soit 150 mg.m⁻³, 1200 mg.m⁻³). La concentration moyenne en acétaldéhyde induisant une diminution de 20 % du VEMS chez les sujets asthmatiques varie de 1,96 à 40 mg.mL⁻¹ (moyenne géométrique = 17,55 mg.mL⁻¹ ; IC₉₅ 4,72-38,3 mg.mL⁻¹). Par ailleurs, les résultats indiquent que parmi les 61 sujets, 56 montrent une bronchoconstriction alors que chez les volontaires sains, aucun sujet sur les 20 n'a présenté de bronchoconstriction.

Les effets précédemment décrits peuvent être résumés comme suit :

Pour 15 minutes : les concentrations inférieures à 25 ppm (45 mg.m⁻³) induisent une irritation sensorielle oculaire chez les volontaires sains (Silverman *et al.*, 1946).

Pour 2 à 4 minutes :

1) l'acétaldéhyde en aérosol à une concentration de 12,5 ppm (22,4 mg.m⁻³) potentialise l'hyper-réactivité bronchique au test de provocation à la métacholine chez les volontaires asthmatiques (Myou *et al.*, 1994) ; et 2) l'inhalation d'une solution d'acétaldéhyde en aérosol chez les adultes asthmatiques induit une bronchoconstriction à 293 ppm (527 mg.m⁻³) (Prieto *et al.*, 2000).

Tableau VI : Étude d'exposition à l'acétaldéhyde chez les volontaires adultes

Volontaires	Concentration en aérosol	Réponse	Référence
Volontaires sains	241 mg.m ⁻³ (134 ppm)	Irritation modérée des voies respiratoires supérieures	Sim et Pattle 1957
Volontaires sains	45, 90, 360 mg.m ⁻³ (25, 50, 200 ppm)	Irritation oculaire à 90 mg.m ⁻³ (50 ppm)	Silverman et al., 1946
Asthmatiques japonais	140, 280, 560, 1120 mg.m ⁻³ (5,10, 20, 40 mg.mL ⁻¹)	PC20* : 565 mg.m ⁻³ (314 ppm)	Myou <i>et al.</i> , 1993
Asthmatiques japonais	140, 280, 560, 1120 mg.m ⁻³	PC20* : 651 mg.m ⁻³	Myou <i>et al.</i> , 1994

	(5,10, 20, 40 mg.mL ⁻¹)	(362 ppm)	
Asthmatiques japonais sensibles à l'éthanol	1.12, 2.24, 4.48, 8.68, 17.64, 35, 70, 140, 280, 1120, 2240 mg.m ⁻³ (0.04, 0.08, 0.16, 0.31, 0.63, 1.25, 2.5, 5,10, 20, 40, 80 mg.mL ⁻¹)	PC20* : 588 mg.m ⁻³ (327 ppm)	Fujimura <i>et al.</i> , 1999
Asthmatiques japonais tolérants à l'éthanol	1.12, 2.24, 4.48, 8.68, 17.64, 35, 70, 140, 280, 1120, 2240 mg.m ⁻³ (0.04, 0.08, 0.16, 0.31, 0.63, 1.25, 2.5, 5,10, 20, 40, 80 mg.mL ⁻¹)	PC20* : 900 mg.m ⁻³ (500 ppm)	
Asthmatiques caucasiens	150-1200 mg.m ⁻³ (5-40 mg.mL ⁻¹)	PC20* (IC 95%) : 142 mg.m ⁻³ (79 ppm)	Prieto <i>et al.</i> , 2000

*Les valeurs de la PC20 correspondent aux moyennes géométriques en mg.mL⁻¹ d'acétaldéhyde en solution converties en concentration d'acétaldéhyde dans l'air en mg.m⁻³

- Chez l'animal

Les données relatives aux effets létaux dus à l'inhalation d'acétaldéhyde sont limitées. Toutefois, la toxicité aiguë de l'acétaldéhyde semble faible, avec des valeurs de la CL₅₀ pour des expositions par inhalation chez les rongeurs (rats, hamsters syriens) de 30 minutes à 4 heures allant de 24 à 37 g.m⁻³ (Kruyssen *et al.*, 1970 ; Appelman *et al.*, 1982 ; Babiuck *et al.*, 1985). Les principaux symptômes observés sont : une baisse du rythme respiratoire, une augmentation du rythme cardiaque et de la tension artérielle avec protéinurie, un œdème pulmonaire. L'évolution se fait vers une dépression du système nerveux central (Santé Canada, 2000).

L'acétaldéhyde est un irritant sensoriel¹⁴ chez le rat avec une diminution de 50 % du débit respiratoire (RD₅₀ à 3 046 ppm (5 500 mg.m⁻³)) (Cassee *et al.*, 1996). Steinhagen et Barrow (1984) montrent également des valeurs de RD₅₀ de 2845 et 2932 ppm (5121 et 5277 mg.m⁻³) chez la souris. De plus, l'acétaldéhyde induit des altérations histopathologiques au niveau de la cavité nasale chez le rat (OEHHA, 2008) (Tableau VII).

Tableau VII: Études aiguës sur l'animal de laboratoire (OEHHA, 2008)

Effets	Espèces	Exposition	Réponse	Référence
--------	---------	------------	---------	-----------

¹⁴ Il n'existe pas de consensus sur la définition du terme d'« irritation sensorielle », traduit de l'anglais *sensory irritation*. Celle-ci peut se définir comme un effet chimio-sensoriel, c'est-à-dire une interaction entre la substance chimique et les terminaisons nerveuses du nerf trijumeau. Cette irritation sensorielle pourrait être une composante de l'irritation oculaire et respiratoire, la stimulation du nerf trijumeau conduisant alors à des phénomènes de protection pour l'individu (réduction de la fréquence respiratoire par exemple) et n'induisant pas nécessairement de lésions des tissus ou des cellules. Ces effets seraient à distinguer de la perception olfactive. Ainsi, l'irritation sensorielle serait à distinguer de l'inflammation car elle ne s'accompagne pas de réponse de type rougeurs, démangeaisons ou douleurs. L'irritation sensorielle pourrait par contre être responsable d'autres effets observés (inconfort décrit par les sujets par exemple) à des concentrations égales ou inférieures à celles associées aux effets irritants. Il est difficile de savoir exactement ce que désigne cette irritation sensorielle, certains auteurs pouvant l'employer de façon assez large pour définir des doses critiques (Afsset, 2008 ; Alarie, 1973).

Irritation sensorielle	Souris	1350 à 7560 mg.m ⁻³ (750 à 4200 ppm) pendant 10 min	RD ₅₀ = 5277 mg.m ⁻³ (2932 ppm)	Steinhagen et Barrow (1984)
	Souris	1350 à 7560 mg.m ⁻³ (750 à 4200 ppm) pendant 10 min	RD ₅₀ = 5121 mg.m ⁻³ (2845 ppm)	Steinhagen et Barrow (1984)
	Rat	1440 à 18 000 mg.m ⁻³ (800-10 000 ppm) pendant 30 min	RD ₅₀ = 5383 mg.m ⁻³ (2991 ppm)	Babiuk <i>et al.</i> , 1985
	Rat	5040, 8280, 11 700 mg.m ⁻³ (2800, 4600, ou 6500 ppm) pendant 30 min	RD ₅₀ = 5500 mg.m ⁻³ (3046 ppm)	Cassee <i>et al.</i> , 1996
Mortalité	Rat	18 784 à 30 241 mg.m ⁻³ (10 436 à 16 801 ppm) pendant 4 heures	CL ₅₀ =10 640 mg.m ⁻³ (7200 ppm)	Appelman <i>et al.</i> , (1982)
	Hamster Syrien doré	26 010 à 31 680 mg.m ⁻³ (14 450 à 17 600 ppm) pendant 4 heures	CL ₅₀ =30 600 mg.m ⁻³ (17000 ppm)	Kruyssen <i>et al.</i> , (1970)

4.2.2 Effets subchroniques et chroniques

- Chez l'Homme

Les effets liés à une exposition chronique à l'acétaldéhyde par inhalation chez l'Homme sont peu documentés dans la littérature, néanmoins deux études épidémiologiques ont été identifiées et sont détaillées ci-dessous :

Annesi-Maesano *et al.* ont mis en relation la qualité de l'air mesurée entre mars 1999 et octobre 2000 dans 401 classes de CM1 et CM2 avec la santé allergique et respiratoire de 6 590 écoliers (9-10 ans, 108 écoles – étude ISAAC) (Annesi-Maesano *et al.*, 2012). Des mesures en acétaldéhyde, formaldéhyde, dioxyde d'azote (NO₂), acroléine et particules fines (PM_{2,5}) ont été réalisées à l'aide de capteurs passifs du lundi au vendredi. Les enfants ont été répartis en 3 groupes d'exposition (exposition faible, moyenne, forte) selon les tertiles des concentrations mesurées sur 5 jours. Pour l'acétaldéhyde, les tertiles étaient les suivants : niveau faible = ≤ 6.5 µg.m⁻³, niveau moyen : > 6.5 à ≤ 9.9 µg.m⁻³ et niveau élevé : > 9.9 µg.m⁻³ que chez les enfants des autres tertiles. Dans l'étude, 32,4 % des enfants étaient exposés au niveau faible, 33,9 % au niveau moyen et 33,7% au niveau élevé. Une visite médicale a été réalisée comprenant des tests cutanés pour 10 allergènes courants et un test de course pour détecter un éventuel asthme à l'effort. Sur la base d'un questionnaire de santé standardisé rempli par les parents, les enfants étaient considérés comme présentant un asthme et/ou une rhino-conjonctivite¹⁵ en fonction des symptômes rapportés durant les 12 derniers mois. L'asthme était considéré comme atopique lorsque l'enfant présentait au moins un test cutané positif. Après ajustement sur les facteurs de confusion, la prévalence d'asthme à l'effort dans les 12 derniers mois n'était pas statistiquement plus élevée chez les enfants des salles de classe avec les niveaux les plus élevés en acétaldéhyde (> 9.9 µg.m⁻³). Les facteurs de confusion considérés qui étaient l'âge, le sexe, le tabagisme passif et les antécédents d'asthme ou d'autres allergies chez les parents. En stratifiant

¹⁵ Critères permettant d'identifier les enfants ayant développé une rhino-conjonctivite l'année précédente : « éternuement et nez qui coule accompagnés d'une démangeaison oculaire en dehors d'un rhume » et/ou un asthme l'année précédente, ayant répondu positivement à au moins une de ces questions, « râle ou sifflement dans la poitrine » ou « râle ou sifflement dans la poitrine la nuit » ou « ayant pris un traitement contre l'asthme ».

les populations sur l'atopie, les auteurs ont montré une association non significative entre une exposition moyenne à l'acétaldéhyde et le risque d'asthme atopique¹⁶, une association non statistiquement significative est également retrouvée chez les non atopiques pour une exposition forte.

Lors de la première campagne nationale de l'OQAI sur la qualité de l'air dans les logements (2003-2005), 30 polluants ont été mesurés dans l'air intérieur. Les liens entre la pollution intérieure et les pathologies allergiques et respiratoires ont été recherchés grâce à des auto-questionnaires standardisés (n = 1012, individus > 15 ans, 490 foyers) (Billionnet *et al.*, 2011). Une association non statistiquement significative a été mise en évidence entre l'asthme, les rhinites et l'exposition à l'acétaldéhyde, après ajustement sur les facteurs de confusion considérés qui étaient le sexe, l'âge, le tabagisme, l'humidité dans l'habitat, la période de l'étude, la présence d'animaux domestiques, la présence de moisissures, le niveau d'éducation le plus élevé parmi les personnes logeant dans un même domicile et les sources de pollution extérieure dans un rayon de 500 m (autoroute, train, aéroport, installations industrielles, usine de traitement des eaux).

- Chez l'animal

L'exposition par voie respiratoire à l'acétaldéhyde induit des altérations non-néoplasiques incluant des dégénérescences et des hyperplasies du tractus respiratoire chez le rat. La cavité nasale semble être la cible principale après inhalation d'acétaldéhyde ; à noter que la muqueuse nasale olfactive semble être plus sensible que la muqueuse nasale respiratoire aux effets de l'acétaldéhyde.

Chez des rats Wistar (50 mâles et 50 femelles) exposés à 400, 1 000, 2 200 ou 5 000 ppm (720, 1800, 3 960 ou 9 000 mg.m⁻³) d'acétaldéhyde, 6 heures par jour, 5 jours par semaine pendant 4 semaines, on observe des changements histopathologiques au niveau de l'épithélium nasal olfactif et respiratoire (raréfaction et désorganisation des cellules épithéliales, perte des microvillosités et des cellules sensorielles, hyperplasie focale, métaplasie squameuse stratifiée et kératinisation) (Appelman *et al.*, 1982). A noter que des lésions trachéales et laryngées sont observées aux deux plus fortes concentrations testées. Les auteurs identifient une LOAEC (Lowest observed adverse effect concentration) à 400 ppm (720 mg.m⁻³) à partir des données de cette étude.

Les mêmes auteurs, dans une approche méthodologique similaire (Appelman *et al.*, 1986) ont exposé des rats Wistar (n = 10/dose d'exposition) à 150 et 500 ppm (720 et 900 mg.m⁻³) d'acétaldéhyde, 6 heures par jour, 5 jours par semaine pendant 4 semaines. Les résultats montrent une dégénérescence tissulaire de l'épithélium nasal olfactif à la concentration de 500 ppm (900 mg.m⁻³) ; aucun effet n'est observé dans le groupe plus faiblement exposé (NOAEL = 150 ppm (720 mg.m⁻³)).

Saldiva *et al.*, (1985) ont montré que des rats (n=12) exposés par voie respiratoire à une dose d'acétaldéhyde de 243 ppm (437 mg.m⁻³), 8 heures par jour, 5 jours par semaine pendant 5 semaines développent une réaction inflammatoire intense dans la cavité nasale, avec une hyperplasie de l'épithélium olfactif et une infiltration de lymphocytes mono- et polynucléaires.

Chez des hamsters (10 animaux/sexe/concentration) exposés à des vapeurs d'acétaldéhyde à des concentrations de 0, 390, 1 340 ou 4 560 ppm (0, 127, 435,5 ou 1482 mg.m⁻³), 6 heures par jour, 5 jours par semaine, pendant 90 jours, des modifications histopathologiques attribuables à l'exposition n'ont été observées que sur le tractus respiratoire (Kruyssen *et al.*, 1975). Les modifications histopathologiques observées au niveau de la cavité nasale, du larynx, de la trachée et des bronches sont des zones de nécroses, des zones d'inflammation, des hyperplasies et métaplasies de l'épithélium. A la concentration de 390 ppm (127 mg.m⁻³) aucun effet néfaste n'est observé (NOAEC = 127 mg.m⁻³). A la concentration la plus forte (1 482 mg.m⁻³), une diminution significative du poids des animaux est notée ainsi qu'une augmentation significative du poids de certains organes (cœur, reins, cerveau, testicules et poumons).

¹⁶ Les auteurs ont classé un asthme comme allergique lorsqu'il était accompagné d'un prick-test positif à au moins un allergène.

Dans une étude plus récente (Dorman, *et al.*, 2008), des rats mâles F-344 âgés de 8 semaines, nourris *ad libitum*, ont été exposés à 0, 50, 150, 500 et 1 500 ppm d'acétaldéhyde (0, 90, 270, 900, 2700 mg.m⁻³) (60 rats par groupe de dose) puis sacrifiés à des intervalles de temps différents (4, 9, 14, 30 et 65 jours d'exposition), conduisant à n=12 par groupe pour les observations. Il n'a été observé ni cas de mortalité, ni perte de gain de poids corporel, ni différence significative dans les poids des rats à la fin de l'expérimentation. Plusieurs effets ont été observés au niveau de l'épithélium respiratoire et olfactif chez les groupes d'animaux exposés à 500 ppm (900 mg.m⁻³) et 1500 ppm (2700 mg.m⁻³) : métaplasie minimale à légère dès le 4^{ème} jour dans les deux groupes ; hyperplasie¹⁷ minimale à légère respectivement dès le 14^{ème} jour et le 4^{ème} dans les deux groupes de doses¹⁸. Au niveau du larynx, une métaplasie à cellules squameuses minimale à légère est observée à la base de l'épiglotte chez les rats exposés à 1500 ppm et à la fin de l'expérimentation chez les rats exposés 65 jours à 500 ppm. Aucun effet apparent relatif au traitement n'a été observé au niveau des poumons ou de la trachée. Dans le groupe à plus fort niveau d'exposition (2700 mg.m⁻³(1500 ppm)), il a également été mis en évidence au niveau de l'épithélium respiratoire une réponse inflammatoire minimale après 14 jours d'exposition et, après 65 jours d'exposition de l'inflammation, une hyperplasie et une métaplasie (des narines jusqu'au tissu olfactif dorsal).

Par ailleurs, l'examen histopathologique a également révélé une altération de l'épithélium olfactif, avec notamment une augmentation de l'espace intercellulaire avec perturbation de l'épithélium olfactif, ainsi qu'une perte dose dépendante des neurones olfactifs observée dès le 4^{ème} jour chez le groupe exposé à 270 mg.m⁻³ (150 ppm). La sévérité et la distribution de ces lésions augmente avec les durées d'exposition et les concentrations. Ces lésions deviennent modérément sévères dans le groupe d'exposition aux plus fortes concentrations (2700 mg.m⁻³ (1500 ppm)) après 14 jours, et plus profondes dans les sections nasales après 65 jours d'exposition.

4.2.3 Effets reprotoxiques

- Chez l'Homme

Aucune information n'est disponible dans la littérature sur les effets de l'acétaldéhyde par inhalation sur les fonctions de reproduction et le développement. A noter que l'implication de l'acétaldéhyde, principal métabolite de l'éthanol, dans l'étiologie du syndrome humain d'alcoolisation fœtale n'est pas connue.

- Chez l'animal

Plusieurs études évaluant les effets de l'acétaldéhyde sur le développement sont disponibles. Cependant ces études visent principalement à renseigner le rôle de l'acétaldéhyde dans la tératogénicité induite par l'éthanol. Dans ces études, l'exposition à l'acétaldéhyde est réalisée par voie parentérale ou amniotique chez les souris et les rates gestantes et induit des malformations et des résorptions fœtales (Hazard assessment report, CERl (2007). Aucune étude n'est conduite par la voie respiratoire.

4.3 Effets cancérigènes

4.3.1 Génotoxicité

- *In vitro*

La génotoxicité de l'acétaldéhyde a été recherchée sur des organismes procaryotes et eucaryotes et sur cellules de mammifères (Dellarco, 1988). L'acétaldéhyde est clastogène, mutagène,

¹⁷ Les résultats sur la prolifération cellulaire sont moins consistants.

¹⁸ Au niveau plus profond de la cavité nasale, une hyperplasie est également observée mais de manière intermittente.

aneugène *in vitro*. Il induit des mutations géniques, des échanges de chromatides sœurs sur les cellules de mammifères en l'absence d'activation métabolique.

Dans des tests bactériens, l'acétaldéhyde n'induit pas de mutations sur *Salmonella typhimurium* (souches TA97a, TA100, TA102 et TA104) en présence et en l'absence de système d'activation métabolique (doses de 0,1 à 1 mL). A noter que les résultats sur la souche TA102 sont jugés équivoques.

Sur les cellules de mammifères, les différentes études *in vitro* (Dellarco, 1988 ; Health Council of the Netherlands, 2012) mettent en évidence :

- Une induction de mutations géniques en l'absence d'activation métabolique sur cellules murines L5178T et sur lymphocytes humains.
 - Une augmentation de la fréquence des échanges entre chromatides sœurs sans activation métabolique dans les cellules ovariennes de hamster chinois (CHO) (0,09 mM 9-10 ECS/cellule) et les lymphocytes humains de culture (0,1mM à 0,108 mM (8-20 ECS/cellule)).
 - Des aberrations chromosomiques sans activation métabolique sur des fibroblastes de peau de rat (0,1-10mM à 12, 24 et 48 heures), et sur des lymphocytes humains (0,09-0,36 mM à 24 heures).
 - Des aneuploïdies sans activation métabolique sur des fibroblastes embryonnaires diploïdes de hamster chinois (0.002, 0.004, 0.006 % après 24 heures de traitement)
 - Des adduits ADN N²-ethylidène-deoxyguanosine en présence d'ADN de thymus de veau, ainsi que trois adduits stables (1, N-propano-deoxyguanosine, N²-dimethyldioxane-deoxyguanosine, et des pontages inter-intra-brins).
 - Des adduits à l'ADN spécifiques de l'acétaldéhyde : N²-ethyl-deoxyguanosine en présence d'hépatocytes humains en culture primaire isolés de foie normal, N²-ethyl-3'-dG-monophosphate en présence de cellules épithéliales buccales humaines en culture primaire et immortalisées par SV40, N²-ethyl-deoxyguanosine en présence de lignées de cellules embryonnaires rénales humaines.
 - Des cassures de brins d'ADN et des pontages intra- et inter-brins d'ADN sur des lymphocytes humains sans activation métabolique, mais pas sur des cellules épithéliales bronchiques humaines en culture primaire ou des leucocytes humains (Lam *et al.*, 1986).
- Les études *in vitro* révèlent que l'acétaldéhyde réagit avec l'ADN isolé de l'épithélium nasal pour former des pontages ADN-protéines et ADN-ADN. De ce point de vue, l'acétaldéhyde présente de grandes similitudes qualitatives avec le formaldéhyde. La réactivité de l'acétaldéhyde se fait préférentiellement sur l'ADN simple brin (par rapport à l'ADN bicaténaire). Une étude comparée de la cinétique de la réaction de pontage histone-ADN *in vitro* par les aldéhydes montre par ailleurs que l'acétaldéhyde réagit 1 000 fois moins rapidement que le formaldéhyde (Lam *et al.* 1986).

- *In vivo*

L'administration intra-péritonéale d'acétaldéhyde chez le hamster chinois montre une augmentation des échanges de chromatides sœurs dans les cellules de moelle osseuse ; chez la souris (0.4, 4, 40 et 400 mg.Kg⁻¹ pc), des échanges de chromatides sœurs sont observés dans les spermatogonies. Chez la souris mâle, aucune anomalie morphologique sur les spermatozoïdes et aucun micronoyau dans les spermatocytes ne sont observés (Santé Canada, 1999).

Par voie intra-amniotique, des aberrations chromosomiques chez l'embryon de rat et dans les cellules de moelle osseuse de souris ont été mises en évidence (Health Council of the Netherlands, 2012).

Par inhalation chez des souris inactivées pour le gène de l'aldéhyde déshydrogénase de type 2¹⁹ exposés à 125 ppm et 500 ppm d'acétaldéhyde pendant 2 semaines, une augmentation significative²⁰ des micronoyaux dans les réticulinocytes est observée (Health Council of the Netherlands, 2012).

- *Chez l'Homme*

Les études *in vivo* sont relativement limitées mais elles montrent que l'acétaldéhyde possède un potentiel génotoxique. Aucune étude par voie respiratoire ou orale n'est disponible dans la littérature.

Chez des patients alcooliques, on observe une augmentation statistiquement significative des adduits à l'ADN dans les granulocytes et dans les lymphocytes, comparée à des contrôles sains ; selon les auteurs, cette augmentation serait attribuable à l'acétaldéhyde, principal métabolite de l'éthanol (Health Council of the Netherlands, 2012). Les adduits à l'ADN spécifiques de l'acétaldéhyde ont également été retrouvés chez des patients japonais dépendants à l'alcool (Health Council of the Netherlands, 2012). Ces adduits étaient plus élevés chez les patients alcooliques possédant le génotype ALDH2*1*2 que chez les patients possédant le génotype ALDH2*1*1.

4.3.2 Cancérogénèse

L'acétaldéhyde est classé comme possiblement cancérogène chez l'Homme (Classe 2B) par le Centre International de Recherche sur le Cancer (CIRC) depuis 1999 et classé probablement cancérogène pour l'Homme (groupe B2) par l'US EPA en 1991.

Il est également classé d'un point de vue réglementaire au niveau européen en tant que substance cancérogène de catégorie 2 selon le règlement 1272/2008 (appelé règlement CLP) (de catégorie 3 selon l'ancienne Directive 67/548/CEE).

- **Chez l'Homme**

Aucune étude sur la cancérogénicité de l'acétaldéhyde seul n'est disponible dans la littérature.

- **Chez l'animal**

Les résultats des études de cancérogénicité indiquent que la cavité nasale est la principale cible de l'acétaldéhyde chez les rongeurs exposés par inhalation de manière répétée dans le temps. Il est à noter que les données disponibles sont relativement limitées et les études sont relativement anciennes, il n'y a pas à notre connaissance de données récentes sur la cancérogénicité de l'acétaldéhyde.

Les résultats indiquent que l'acétaldéhyde est responsable de cancers de la cavité nasale. Il induit au niveau des voies respiratoires supérieures, une augmentation dose-dépendante des adénocarcinomes et des carcinomes des cellules squameuses (Woutersen *et al.*, (1987, 1986, 1984)).

Dans les études de Woutersen *et al.* (1984 et 1987), après 52 semaines d'exposition, les auteurs observent au niveau de l'épithélium olfactif nasal, des dégénérescences épithéliales, des hyperplasies focales des cellules basales, des agrégats de cellules atypiques et prolifération des cellules basales à 750 ppm et 1500 ppm. Aux concentrations de 1500 ppm et 3000 ppm, les résultats montrent au niveau de l'épithélium respiratoire, des métaplasies squameuses avec et sans kératinisation, des hyperplasies focales simples ou pseudoépithéliomateuses ; aux mêmes doses, on observe également des hyperplasies et métaplasies squameuses kératinisées et non

¹⁹ Souris knock-out pris comme modèle de la déficience humaine en enzyme ALDH2.

²⁰ Par rapport aux souris contrôles gènes ALDH2 actifs.

kératinisées au niveau du larynx. A noter dans cette étude que l'inclusion de période de récupération de 26 ou 52 semaines a donné lieu à une certaine régénérescence de l'épithélium olfactif chez les rats (surtout les femelles) exposés à 750 ppm et 1 500 ppm mais non chez ceux exposés à des concentrations plus élevées (Woutersen *et al.*, 1987).

Dans l'étude de Woutersen *et al.* (1986), des rats (55 animaux par sexe et par dose) ont été exposés pendant 28 mois (6 heures par jour, 5 jours par semaine) à des concentrations d'acétaldéhyde de 750 ppm (1350 mg.m⁻³), 1500 ppm (2700 mg.m⁻³) et 3000 ppm (5400 mg.m⁻³). Du fait d'une mortalité précoce et d'un retard de croissance sévère, la concentration la plus élevée initialement testée a été réduite de 3000 ppm à 1000 ppm (1800 mg.m⁻³) à partir de la 52^{ème} semaine et jusqu'à la fin de l'expérimentation. L'exposition de rats mâles et femelles à l'acétaldéhyde pendant 28 mois montre, comparativement aux témoins, une augmentation significative (dose-dépendante) de la fréquence des carcinomes nasaux (dérivés principalement de l'épithélium respiratoire) et des adénocarcinomes (dérivés principalement de l'épithélium olfactif).

- Après 28 mois d'exposition, la fréquence des carcinomes des cellules squameuses nasales chez les rats mâles exposés à 0, 750, 1500, 3000 ppm (0, 1350, 2700, 5400 mg.m⁻³) d'acétaldéhyde était de 1/49, 1/52, 10/53 (p<0.05), 15/49 (p<0.001) et chez les femelles de 0/50, 0/48, 5/53, 17/53 (p<0.001).

- Après 28 mois d'exposition, la fréquence des adénocarcinomes chez les rats mâles exposés à 0, 750, 1500, 3000 ppm (0, 1350, 2700, 5400 mg.m⁻³) d'acétaldéhyde était de 0/49, 16/52 (p<0.001), 31/53 (p<0.001), 21/49 (p<0.001) et chez les femelles de 0/50, 6/48, 26/53 (p<0.001), 21/53 (p<0.001).

La fréquence des carcinomes *in situ* dans la cavité nasale de rat n'était pas statistiquement significative. Aucune lésion néoplasique n'a été observée dans les autres tissus et organes examinés.

Deux études plus anciennes réalisées chez des hamsters (Feron *et al.*, 1979 et 1982) montrent que l'inhalation répétée d'acétaldéhyde augmente l'incidence des tumeurs nasales et laryngées. Dans la première étude (Feron *et al.*, 1979), 35 hamsters dorés mâles ont été exposés à des concentrations d'acétaldéhyde comprises entre 0 et 1500 ppm (0 et 2 700 mg.m⁻³) pendant 52 semaines, 7 heures par jour, 5 jours par semaine. Aucun effet néoplasique associé à l'exposition à l'acétaldéhyde seul n'a été observé. En revanche, l'exposition des animaux à un mélange d'acétaldéhyde et de fortes concentrations de benzo[a]pyrène a multiplié par 2 l'incidence des carcinomes des cellules squameuses observée lors de l'exposition au benzo[a]pyrène seul (effet potentialisateur de l'acétaldéhyde).

Dans la seconde étude (Feron *et al.* 1982), des hamsters (36 animaux par lot et par sexe) ont été exposés par inhalation pendant 52 semaines, 7 heures par jour, 5 jours par semaine, à des concentrations d'acétaldéhyde graduellement réduites de 4500 mg.m⁻³ à 2970 mg.m⁻³. Une augmentation non statistiquement significative des tumeurs nasales et une augmentation statistiquement significative de l'incidence des tumeurs laryngées ont été observées. Aucune tumeur n'a été observée au niveau des bronches et des bronchioles.

4.4 Mécanisme d'action

En raison des caractéristiques physicochimiques et toxicocinétiques de l'acétaldéhyde (bonne solubilité dans l'eau, forte réactivité avec les protéines et les acides nucléiques dans les cellules de l'organisme, métabolisme très rapide...), son inhalation conduit à une toxicité locale vis à vis du tractus respiratoire. Des effets irritants au site de contact (voies aériennes supérieures) ont été observés pour des expositions aiguës comme chroniques.

L'acétaldéhyde peut réagir directement au site de contact par addition, condensation ou polymérisation, avec les fonctions aminées, les groupements thiols (SH) et hydroxyles des macromolécules (sites nucléophiles des protéines, des petites et moyennes molécules (cystéine, glutathion) et de l'ADN). La possibilité pour l'acétaldéhyde de réagir avec l'ADN épithélial dans les voies respiratoires supérieures et de former des adduits stables à l'ADN et ADN-protéines serait

une réponse dose-dépendante mais non linéaire. L'hypothèse retenue est que la formation de ces pontages apparaît à des concentrations saturant les capacités enzymatiques de détoxification (par le glutathion) de l'aldéhyde déshydrogénase. En d'autres termes, cette capacité de réponse dépendrait des concentrations de thiols intracellulaires dans les cellules au site de contact (notamment les groupements thiols du glutathion et de la cystéine), qui empêchent la liaison de l'acétaldéhyde avec les groupes sulfhydryle des protéines, des peptides et de l'ADN. L'acétaldéhyde est une substance fortement réactive qui peut réagir avec d'autres molécules par addition, condensation ou polymérisation. Elle peut réagir avec les macromolécules biologiques conduisant à leur altération fonctionnelle (e.g. inhibition d'activité enzymatique, altération de la liaison histones-ADN, inhibition de la polymérisation de la tubuline) (Lam *et al.*, 1986 ; Morris *et al.*, 1997)).

L'acétaldéhyde semble être un génotoxique direct. Il est génotoxique *in vitro* et *in vivo* ; il induit des mutations géniques, des effets clastogènes, des échanges de chromatides sœurs sur les cellules de mammifères en l'absence d'activation métabolique comme précisé dans le chapitre précédent. Les études *in vitro* révèlent que l'acétaldéhyde réagit avec l'ADN isolé de l'épithélium nasal pour former des pontages ADN-protéines et ADN-ADN. De ce point de vue, l'acétaldéhyde présente de grandes similitudes de mécanisme d'action avec le formaldéhyde (formation de pontages ADN-protéines)²¹. Par analogie avec le formaldéhyde, la réactivité de l'acétaldéhyde se fait préférentiellement sur l'ADN simple brin plutôt que sur l'ADN bicaténaire. Une étude comparée de la cinétique de la réaction de pontage histone-ADN *in vitro* par les aldéhydes montre par ailleurs que l'acétaldéhyde réagit 1000 fois moins rapidement que le formaldéhyde (Lam *et al.*, 1986).

Comme pour le formaldéhyde, l'analyse de ce mécanisme d'action indique que le processus de cancérogenèse se produirait à des niveaux d'exposition induisant une cytotoxicité associée à une prolifération cellulaire régénérative. Dans l'étude chez le rat de Woutersen *et al.* (1984), une concentration d'exposition en acétaldéhyde de 1500 ppm induit une réponse cytotoxique (hyperplasie et métaplasie de la muqueuse respiratoire) associée à une augmentation de l'incidence des tumeurs. A la concentration de 750 ppm, les lésions non-néoplasiques sont moins marquées et il n'y a pas d'augmentation significative de l'incidence des tumeurs cancéreuses. Ce phénomène a été également observé pour le formaldéhyde, pour lequel une exposition à des niveaux de concentration plus faibles (5,6 ppm) induit une cytotoxicité locale mais n'augmente pas l'incidence des tumeurs cancéreuses.

Ainsi, en l'état actuel des connaissances, l'acétaldéhyde et le formaldéhyde présentent de nombreuses similitudes réactionnelles²². Même si ces mécanismes d'action restent relativement mieux documentés pour le formaldéhyde que pour l'acétaldéhyde, il paraît raisonnable de considérer l'acétaldéhyde comme un agent cancérogène génotoxique et qu'un seuil de dose puisse exister pour les cancers du nasopharynx induits par l'acétaldéhyde lors d'exposition par voie respiratoire. Ceci est conforté par la présence d'un mécanisme de défense locale saturant à fortes concentrations. Ces éléments suggèrent que l'irritation des voies aériennes supérieures (yeux, nez, gorge), qui est observée à des concentrations bien plus faibles que les niveaux auxquels est associée la survenue possible de cancer, pourrait être considérée comme effet critique. En d'autres termes, protéger de l'irritation prolongée permettrait de protéger également du cancer de la cavité nasale. Une analogie de raisonnement a été retenue par l'Anses pour le formaldéhyde (Afsset, 2008) pour le cancer du naso-pharynx (avec seuil d'effet) lors d'expositions par voie respiratoire.

4.5 Transposition animal-Homme

Les propriétés irritantes de l'acétaldéhyde ont été mises en évidence aussi bien dans des études chez l'animal que chez l'Homme. Les études *in vivo* et *in vitro* dans des cultures cellulaires

²¹ Une réparation incomplète de ces pontages peut alors conduire à des mutations.

²² Forte hydrosolubilité, composés électrophiles, forte rétention au niveau de l'appareil respiratoire supérieur, forte réactivité chimique avec les macromolécules biologiques situées au point de contact...

animales ou humaines ont rapporté un mécanisme d'action similaire : la réactivité de l'acétaldéhyde menant à sa fixation sur les groupements thiols et à la déplétion en glutathion. Il semble donc raisonnable d'extrapoler les effets de l'acétaldéhyde observés chez l'animal à l'Homme.

4.6 Populations sensibles

Chez l'adulte, les études de Myou *et al.*, (1994, 1993) et Fujimura *et al.*, (1999) chez des volontaires d'origine japonaise ont montré que les asthmatiques sont plus sensibles que les sujets sains aux effets de bronchoconstriction induits par l'acétaldéhyde inhalé.

De même, les études de Prieto *et al.*, (2002, 2000) chez les sujets asthmatiques d'origine caucasienne montrent que les asthmatiques (quelle que soit l'activité de l'ALDH 2) constituent un sous-groupe sensible au regard des effets de bronchoconstriction induits par l'inhalation d'acétaldéhyde. Elles montrent également que les sujets avec une rhinite allergique peuvent déclencher une hyper-réactivité bronchique plus forte que les sujets sains ; toutefois, cette hyper-réactivité des sujets présentant une rhinite allergique reste moindre que celle observée chez les sujets asthmatiques.

L'ensemble de ces éléments suggère que les populations atteintes de pathologies respiratoires (asthme, rhinite allergique) peuvent présenter une sensibilité exacerbée à l'acétaldéhyde.

Aucune étude sur les effets d'une exposition à l'acétaldéhyde chez l'enfant n'est disponible dans la littérature. Cependant, ils sont aussi une population plus sensible à considérer du fait de leur immaturité respiratoire.

5 Recueil de valeurs guides et valeurs toxicologiques de référence

Le chapitre présente, d'une part, les valeurs guides proposées par les principaux organismes et institutions reconnus au niveau national ou supranational, et d'autre part, les VTR disponibles dans les bases de données toxicologiques.

5.1 Valeurs Guides

5.1.1 Valeurs guides établies par des instances supranationales ou lors d'expertises nationales récentes

Aucune valeur guide n'a été proposée par les instances supranationales (OMS). La commission européenne propose une valeur guide de $0,2 \text{ mg.m}^{-3}$ basée sur les effets d'irritation oculaire pour une exposition court terme issue du rapport du projet INDEX (2005).

5.1.2 Autres valeurs guides

A titre indicatif, les valeurs proposées par d'autres pays sont présentées de façon succincte dans le tableau ci-dessous (aucune information actualisant ces valeurs n'a pu être collectée dans la littérature) :

Tableau VIII: Valeurs guides proposées par d'autres organismes internationaux (Ministère de l'environnement de l'Ontario (2012), Alberta (Canada) et du Texas (États-Unis).

Pays/Organisation	Valeur guide	Durée	date
Ontario (MOE)	$500 \mu\text{g.m}^{-3}$	30 min	2012
	$500 \mu\text{g.m}^{-3}$	24 heures	2012
Alberta	$90 \mu\text{g.m}^{-3}$	1 heure	1999
Texas	$90 \mu\text{g.m}^{-3}$	1 heure	1994
	$9 \mu\text{g.m}^{-3}$	annuel	1994

5.2 Valeurs toxicologiques de référence par inhalation

Le tableau ci-dessous décrit les VTR par inhalation établies pour l'acétaldéhyde par différents organismes internationaux aussi bien pour une exposition court terme que chronique (Tableau IX).

Tableau IX : Tableau récapitulatif des VTR existantes pour l'acétaldéhyde

	VTR aiguë		VTR chronique			
Organisme	OEHHA	OMS/IPCS	OEHHA	US EPA	Santé Canada Environnement Canada	OMS
VTR	REL (aiguë)	TC	REL (chronique)	RfC	CA	TC
Valeur VTR	470 µg.m ⁻³ (260 ppb)	2 000 µg.m ⁻³ (1 120 ppb)	140 µg.m ⁻³ (80 ppb)	9 µg.m ⁻³ (416 ppb)	390 µg.m ⁻³ (222 ppb)	300 µg.m ⁻³ (168 ppb)
Année	2008	1995	2008	1991	1999	1995
Effet critique	Bronchoconstriction (PC20>20%, VEMS)	Irritation oculaire	Dégénérescence de l'épithélium olfactif	Dégénérescence de l'épithélium olfactif	Dégénérescence de l'épithélium olfactif	Irritation des voies respiratoires
Espèce	Homme	Homme	Rat	Rat	Rat	Rat
Dose critique	LOAEL 142 mg.m ⁻³	NOAEL 45 mg.m ⁻³	LOAEL 720 mg.m ⁻³ NOAEL 270 mg.m ⁻³	LOAEL 728 mg/m ⁻³ NOAEL 273 mg.m ⁻³	CA _{i0.05} 218 mg.m ⁻³ CA _{aj} 39 mg.m ⁻³	NOEL 275 mg.m ⁻³
UF	300	20	300	1000	100	1000
Référence	Prieto <i>et al.</i> , 2000	Silverman <i>et al.</i> , 1946	Appelman <i>et al.</i> , 1982 et 1986	Appelman <i>et al.</i> , 1982 et 1986	Appelman <i>et al.</i> , 1982 et 1986	Appelman <i>et al.</i> , 1986

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

5.2.1 VTR pour des expositions aiguës

5.2.1.1 VTR de l'OEHHA

En 2008, l'OEHHA a proposé un REL (Reference Exposure Level) pour une exposition aiguë (1 heure) de **470 $\mu\text{g}\cdot\text{m}^{-3}$** (260 ppb) (OEHHA 2008).

Sa construction repose sur l'étude de Prieto *et al.*, (2000) qui a investigué les effets d'une exposition courte à un aérosol d'acétaldéhyde en solution saline chez des volontaires sains et asthmatiques.

Dans cette étude, 61 sujets asthmatiques souffrant d'un asthme modéré et 20 sujets volontaires sains ont été exposés pendant 2 minutes à des doses croissantes (5 à 40 $\text{mg}\cdot\text{mL}^{-1}$) d'une solution saline d'acétaldéhyde. L'effet critique retenu par l'OEHHA à partir des résultats de cette étude est une bronchoconstriction objectivée par une diminution de 20 % du VEMS (volume expiratoire maximum en une seconde). La moyenne géométrique²³ de la concentration en acétaldéhyde (dans la solution saline) associée à une bronchoconstriction chez les asthmatiques est de 17,55 $\text{mg}\cdot\text{mL}^{-1}$ (min = 1,96, max = 40 ; IC_{95} = 4,72-38,3¹⁷). La valeur de la borne inférieure de l' IC_{95} a été utilisée par l'OEHHA comme point de départ pour dériver le REL aiguë. Selon les caractéristiques du nébuliseur utilisé par l'auteur et décrites dans son article²⁴, l'OEHHA a estimé que la concentration en acétaldéhyde correspondante est de 142 $\text{mg}\cdot\text{m}^{-3}$ ²⁵.

Cette valeur a été retenue par l'OEHHA comme LOAEC.

Les facteurs d'incertitude appliqués par l'agence américaine à cette LOAEC pour le calcul de la REL sont les suivants :

- 10 pour l'utilisation d'une LOAEC et un effet jugé sévère.
- 30 pour la variabilité interindividuelle (se décomposant en 1 pour la composante toxicocinétique et 30 pour la composante toxico-dynamique)

Selon l'OEHHA, la composante toxicodynamique de 30 se justifie 1) par la prise en compte de la plus grande susceptibilité des enfants à l'asthme et 2) l'hyper-réactivité à la métacholine à 12.5 ppm (22.4 $\text{mg}\cdot\text{m}^{-3}$) suite à l'exposition d'acétaldéhyde mise en évidence par ailleurs (Myou *et al.*, 1994).

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

Organisme (année)	Effet critique étude source	Espèce	Dose critique	UF	Valeur
OEHHA (2008)	Broncho constriction Prieto <i>et al.</i> , 2000	Homme asthmatique	LOAEC 142 $\text{mg}\cdot\text{m}^{-3}$ (79 ppm)	300 UF _L 10 UF _H 30	REL= 470 $\mu\text{g}\cdot\text{m}^{-3}$ (260 ppb)

²³ Calculée à partir des 61 volontaires asthmatiques.

²⁴ Nébuliseur Hudson 1720 : débit d'air par minute = 6 L ; durée de la nébulisation = 2 à 4 minutes ; débit de la solution d'acétaldéhyde en sortie = 0.18 $\text{mL}\cdot\text{min}^{-1}$).

²⁵ $4,72 \text{ mg}\cdot\text{mL}^{-1} * [(0.18 \text{ L}\cdot\text{min}^{-1} / 0.006 \text{ m}^{-3}\cdot\text{min}^{-1})] = 4.72 \text{ mg}\cdot\text{mL}^{-3} * 30 = 142 \text{ mg}\cdot\text{m}^{-3}$

5.2.1.2 VTR de l'OMS/IPCS

En 1995, l'OMS/IPCS a retenu l'étude de Silverman *et al.*, (1946) comme étude clef et proposé une concentration tolérable provisoire de 2 mg.m⁻³ (1120 ppb) (Tableau XI Tableau I).

Dans cette étude, 12 volontaires sont exposés à de l'acétaldéhyde pendant 15 minutes. Une majorité des sujets montre des signes d'irritation oculaire à la concentration de 50 ppm. A la concentration de 25 ppm (45 mg.m⁻³) est observée une irritation non spécifique chez les volontaires.

Bien qu'un effet léger ait été mis en évidence à cette concentration, cette valeur a été retenue par l'OMS/IPCS comme NOAEC.

Les facteurs d'incertitude appliqués à cette NOAEC pour le calcul de la concentration tolérable sont les suivants :

- 10 pour la variabilité interindividuelle.
- 2 pour qualité insuffisante des données.

Tableau XI : VTR aiguë par inhalation établie par l'OMS/IPCS (1995)

Organisme (année)	Effet critique étude source	Espèce	Dose critique	UF	Valeur
OMS (1995)	Irritation oculaire Silverman <i>et al.</i> , 1946	Homme (volontaires)	NOAEC 45 mg.m ⁻³ (25 ppm)	20 UF _H 10 UF _D 2	CT= 2 mg.m⁻³ (1120 ppb)

5.2.2 VTR pour des expositions chroniques

5.2.2.1 VTR de l'US EPA

En 1991, l'EPA a défini une VTR de 9 µg.m⁻³ basée sur les études subchroniques d'Appelman *et al.* (1982 et 1986). L'EPA a considéré que, bien que l'utilisation de ces études subchroniques semble inappropriée pour dériver une VTR chronique, ce choix se justifie par le fait que, prises dans leur ensemble, les données de ces deux études permettent d'établir une relation concentration-réponse pour les lésions observées après 4 semaines d'exposition. Ce choix est renforcé par le fait que, selon l'EPA, les lésions mises en évidence dans ces études (dégénérescence de l'épithélium) sont du même type que celles observées dans les études chroniques (étude de cancérogénèse sur 2 ans) pour des temps d'exposition plus long et à des concentrations plus élevées.

L'effet critique retenu par l'EPA est la dégénérescence de l'épithélium olfactif nasal avec une NOAEC à 273 mg.m⁻³ et une LOAEC à 728 mg.m⁻³ mises en évidence à partir de ces deux études.

Retenant la NOAEC, l'EPA a ensuite réalisé un ajustement temporel sur la durée d'exposition puis, pour tenir compte des différences dosimétriques entre l'espèce animale et l'Homme, calculé une NOAEC ajustée chez l'animal (NOAEC_{aj}) et une NOAEC équivalente chez l'Homme (NOAEC_{HEC}) selon les équations et paramètres suivants :

$$\text{NOAEC}_{\text{adj}} = \text{NOAEC} * 6/24 * 5/7 = 48.75 \text{ mg.m}^{-3}$$

$$\text{NOAEC}_{\text{HEC}} = \text{NOAEC}_{\text{aj}} * \text{Regional Gas Dosimetry Ratio} = \text{NOAEC}_{\text{aj}} * (\text{VA}/\text{SA}_A) / (\text{VH}/\text{SA}_H)$$

$$\text{NOAEC}_{\text{HEC}} = 0.18 * ((0.20/15) / (20/200)) = 8.7 \text{ mg.m}^{-3}$$

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

NOAEC_{ADJ} = NOAEC chez l'animal ajusté sur la durée d'exposition

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

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

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

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

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

- UF_A : 3 pour la transposition de l'animal à l'Homme (composante toxicodynamique).
- UF_H : 10 pour la variabilité au sein de l'espèce humaine.
- UF_D : 3 pour couvrir le manque de données ou les données incomplètes.
- UF_S : 10 pour la transposition de subchronique à chronique.

Tableau XII : VTR chronique par inhalation établie par l'US EPA (1991)

Organisme (année)	Effet critique étude source	Espèce	Dose critique	UF	Valeur
US EPA (1991)	Dégénérescence de l'épithélium olfactif nasal Appelman <i>et al.</i> , 1982 et 1986	Rat	NOAEC 273 mg.m ⁻³ (150 ppm) LOAEC 728 mg.m ⁻³ (400 ppm) NOAEC _{aj} 48.75 mg.m ⁻³ NOAEC _{HEC} 8.7 mg.m ⁻³	1000 UF_A 3 UF_H 10 UF_D 3 UF_S 10	RfC= 9 µg.m⁻³ (5 ppb)

L'EPA accorde un niveau de confiance moyen aux études clés retenues. En effet, bien que ces études présentent des analyses histopathologiques appropriées réalisées sur un nombre adéquat d'animaux, l'EPA considère que la durée d'exposition des animaux était courte et uniquement sur une seule espèce. Le niveau de confiance associé aux données a été jugé faible compte tenu d'une part du manque de données chroniques pour dériver un NOAEC et d'autre part du manque de données de toxicité sur le développement et la reproduction. Au final, l'EPA accorde un niveau de confiance faible à sa RfC.

5.2.2.2 VTR de l'OEHHA

Le REL (Reference Exposure Level) pour une exposition chronique proposé en 2008 par l'OEHHA (**140 µg.m⁻³** = 80 ppb) est basé sur les mêmes études expérimentales que celles retenues par l'EPA, à savoir les deux études d'Appelman *et al.*, 1986 et 1982 réalisées chez des rats mâles Wistar exposés à l'acétaldéhyde 6 heures par jour, 5 jours par semaine, pendant 4 semaines. L'effet critique est la dégénérescence de l'épithélium olfactif nasal) et les indicateurs toxicologiques retenus, à savoir la NOAEC à 270 mg.m⁻³ (150 ppm) et la LOAEC à 720 mg.m⁻³ (400 ppm), sont identiques à ceux retenus par l'US-EPA.

Le mode de construction du REL chronique de l'OEHHA diffère en revanche de celui proposé par l'EPA. L'approche retenue par l'OEHHA est basée sur le calcul d'une benchmark concentration (BMC) à l'aide du logiciel BMDS de l'EPA (1993). Sur la base des résultats des deux études d'Appelman *et al.* (1982 et 1986), la valeur de la BMC_{0.05} calculée par l'OEHHA²⁶ est de 178

²⁶ La BMC_{0.05} est définie comme la concentration associée une augmentation de 5 % de l'incidence des dégénérescences de l'épithélium olfactif nasal

mg.m⁻³ (99 ppm). Cette BMC_{0.05} est ensuite convertie en concentration équivalente humaine (HEC) en appliquant un facteur d'ajustement dosimétrique (DAF) évalué à l'aide d'un modèle PBPK (Teeguarden *et al.*, 2008).

$$\text{HEC} = \text{BMC}_{0.05} \times \text{DAF} = 178 \text{ mg.m}^{-3} \times 1.36 = 242,1 \text{ mg.m}^{-3} \text{ (134,6 ppm)}.$$

L'effet critique n'étant pas un effet irritant sensoriel, un ajustement temporel est effectué (CxT=k) pour extrapoler l'exposition de 6 à 24 heures et de 5 à 7 jours.

$$\text{HEC}_{\text{aj}} = 242,1 \text{ mg.m}^{-3} \times 6/24 \times 5/7 = 43,2 \text{ mg.m}^{-3}$$

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

- 3 pour tenir compte de la variabilité interespèce (1 pour la composante toxicocinétique du fait de l'utilisation d'un modèle PBPK et 3 pour tenir compte l'incertitude sur la composante toxicodynamique).
- 30 pour tenir compte de la variabilité interindividuelle (3 pour la composante toxicocinétique et 10 pour tenir compte de la plus grande sensibilité des enfants à l'asthme).
- 3 pour l'utilisation d'une étude subchronique.

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

Organisme (année)	Effet critique étude source	Espèce	Dose critique	UF	Valeur
OEHHA (2008)	Dégénérescence de l'épithélium olfactif nasal Appelman <i>et al.</i> , 1982 et 1986	Rat	LOAEC 720 mg.m ⁻³ NOAEC 270 mg.m ⁻³ (150 ppm) BMC _{0.05} 178 mg.m ⁻³ HEC 242,1 mg.m ⁻³ (PBPK) HEC _{aj} 43,2 mg.m ⁻³	300 UF _A 3 UF _H 30 UF _S 3	REL= 140 µg.m⁻³ (80 ppb)

A noter que l'OEHHA a également proposé un REL à 300 µg.m⁻³ pour une exposition de 8 heures par jour, répétée dans le temps, et qui s'apparente donc plutôt à une exposition des travailleurs.

5.2.2.3 VTR de Santé Canada

En 1999, Santé Canada a proposé une concentration tolérable (CT) de 390 µg.m⁻³ (Environnement Canada, 1999). Comme l'EPA et l'OEHHA, les études clefs retenues par Santé Canada sont les 2 études subchroniques d'Appelman *et al.* (1982, 1986) sur des rats Wistar (espèce la plus sensible), l'effet critique pris en compte est la dégénérescence de l'épithélium olfactif nasal (lésions non néoplasiques).

Une CT a été calculée à partir d'une concentration admissible (CA). A l'aide des données combinées issues des deux études (Appelman *et al.*, 1982, 1986), Santé Canada a estimé la CA₀₅²⁷ à l'aide du logiciel THRESH (Howe *et al.*, 1995) chez les rats mâles et femelles : CA₀₅ = 357

²⁷ CA₀₅: concentration provoquant une augmentation de 5 % de la fréquence des lésions au niveau de l'épithélium olfactif nasal chez les rats Wistar mâles.

mg.m⁻³ (IC95 : [218– NR²⁸] mg.m⁻³) chez les mâles, CA₀₅ = 445 mg.m⁻³ (IC95 : [17- NR] mg.m⁻³) chez les femelles. La valeur de la limite inférieure de l'IC95 (CAI₀₅) chez les mâles, plus basse que chez les femelles, a été retenue par Santé Canada pour calculer une CT intégrant un ajustement temporel sur la durée d'exposition des animaux.

$$CAI_{05} \text{ ajustée} = 218 \text{ mg.m}^{-3} \times 6/24 \times 5/7 = 39000 \text{ } \mu\text{g.m}^{-3}$$

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

- 10 pour tenir compte de la variabilité interspèce
- 10 pour tenir compte de la variabilité interindividuelle

Tableau XIV : VTR chronique par inhalation établie par Santé Canada (1999)

Organisme (année)	Effet critique étude source	Espèce	Dose critique	UF	Valeur
Santé Canada (1999)	Dégénérescence de l'épithélium olfactif nasal Appelman <i>et al.</i> , 1982 et 1986	Rat	CAI ₀₅ 218 mg.m ⁻³ CAI ₀₅ aj 39 000 µg.m ⁻³	100 UF _A 10 UF _H 10	REL= 390 µg.m⁻³ (220 ppb)

5.2.2.4 VTR de OMS/IPCS

En 1995, l'OMS a établi une concentration tolérable de **300 µg.m⁻³ sur la base** de l'étude de toxicité subchronique d'Appelman *et al.*, (1986) chez les rats ; l'effet critique pris en compte est l'irritation des voies respiratoires, et la NOAEC identifiée est de 275 mg.m⁻³²⁹ chez le rat après 4 semaines d'exposition.

$$TC = 275 \text{ mg.m}^{-3} / 1000 = 0.3 \text{ mg.m}^{-3} \text{ (300 } \mu\text{g.m}^{-3}\text{)}$$

Un facteur d'incertitude de 1 000 a été appliqué :

- 10 pour tenir compte de la variabilité interspèce.
- 10 pour tenir compte de la variabilité interindividuelle.
- 10 pour l'utilisation d'une étude subchronique.

Tableau XV : VTR chronique par inhalation établie par l'OMS (1999)

Organisme (année)	Effet critique étude source	Espèce	Dose critique	UF	Valeur
OMS/ IPCS (1999)	Irritation des voies respiratoires Appelman <i>et al.</i> , 1986	Rat	NOAEC 275 mg.m ⁻³ (150 ppm)	1000 UF _A 10 UF _H 10 UF _S 10	TC= 0.3 mg.m⁻³ (300 µg.m⁻³)

²⁸ NR : non renseigné dans le rapport

²⁹ Conversion de ppm en mg.m⁻³ pouvant varier d'un organisme à un autre.

6 Proposition de VGAI françaises

6.1 Analyse des différentes VGAI et VTR

- **VGAI et VTR aiguë**

Aucune valeur guide n'a été proposée par l'OMS.

Deux VTR aiguës par inhalation sont disponibles : celle de l'OEHHA (2008) et celle de l'OMS/IPCS (1995).

Bien que l'étude clef de Prieto *et al.* (2000) ait été jugée de bonne qualité, le groupe de travail **n'a pas retenu la VTR aiguë proposée par l'OEHHA en raison** de l'utilisation d'un facteur UF_H de 30 pour tenir compte d'une plus grande sensibilité des enfants. Le groupe de travail considère que cette valeur n'est pas suffisamment justifiée au regard de la littérature scientifique. En effet, en l'absence de données spécifiques à la substance le facteur inter-individuel par défaut est de 10, selon les recommandations de l'IPCS (IPCS, 2005) et sur la base des pratiques de l'Anses. De plus, dans l'étude de Prieto *et al.*, la population étudiée est déjà considérée comme sensible (adulte asthmatique).

Concernant la VTR aiguë de l'OMS/IPCS, l'étude clef retenue (Silverman *et al.*, 1946) est jugée de qualité insuffisante par le groupe de travail en raison d'un manque de transparence du protocole d'étude.

Ainsi, le groupe de travail **n'a pas retenu la VTR aiguë proposée par l'OMS/IPCS.**

Au final, le groupe de travail ne retient aucune des VTR aiguës existantes et propose de construire une VGAI court terme.

- **VGAI et VTR chronique**

Aucune valeur guide n'a été proposée par l'OMS. De même, la VTR de l'OEHHA (REL 8 heures) correspondant à une exposition professionnelle n'a pas été retenue par le groupe de travail.

Quatre VTR chroniques par inhalation sont disponibles, proposées par l'OEHHA (2008), l'US EPA (1991), Santé Canada (1999) et l'OMS/IPCS (1995).

Après analyse, aucune de ces 4 VTR n'est retenue par le groupe de travail.

Les 4 VTR sont fondées sur les mêmes études clefs (Appelman *et al.*, 1982 et 1986). Bien que jugées de bonne qualité par le groupe de travail, la durée d'exposition des animaux dans le protocole expérimental de ces études (4 semaines) ne semble pas adaptée pour construire une VGAI chronique, dans la mesure où des études avec des expositions plus longues, proches de la chronicité, sont disponibles.

Le groupe de travail VGAI ne retient pas les VTR existantes et propose de construire une VGAI long terme.

6.2 Construction de la VGAI court terme

6.2.1 Choix de l'effet critique

L'acétaldéhyde est un irritant respiratoire et oculaire, qui, du fait de sa forte réactivité chimique, exerce principalement sa toxicité au niveau du point d'entrée dans l'organisme. Les symptômes observés suite à une exposition par inhalation incluent une irritation oculaire et des voies respiratoires supérieures et inférieures. Bien que le tissu nasal et oculaire semble être la cible la plus sensible, les études ayant mises en évidence les effets sur cette cible ont été jugées de

qualité insuffisante (Cf Chapitre 9.1). Les seules études jugées de bonne qualité ont porté sur la bronchoconstriction induite par voie buccale (inhalation par la bouche, nez clipsé) chez l'asthmatique. Le groupe de travail VGAI retient donc comme effet critique la bronchoconstriction induite chez l'asthmatique (population sensible).

6.2.2 Choix de l'étude source et de la dose critique

Au regard des données disponibles, 3 études ont été ré-analysées par le groupe de travail :

- Myou *et al*, 1993
- Myou *et al*, 1994
- Prieto *et al*, 2000.

Dans l'étude de Myou *et al*. (1993), des groupes de volontaires sains et asthmatiques sont exposés par inhalation à un aérosol d'acétaldéhyde (5, 10, 20 ou 40 mg.mL⁻¹ dans la solution) pendant 2 minutes. Les résultats montrent une réduction significative du VEMS (volume expiratoire maximum en une seconde) en fonction de la dose d'acétaldéhyde chez les volontaires asthmatiques (par rapport aux témoins sains). Au regard de la faible taille de l'effectif (n=9), cette étude n'a pas été retenue.

Dans l'étude de Myou *et al*. (1994), des volontaires asthmatiques d'origine japonaise ont été exposés à une concentration infra-clinique - c'est-à-dire n'entraînant pas de bronchoconstriction - (0,8 mg.mL⁻¹) d'une solution saline d'acétaldéhyde. L'exposition des sujets est réalisée à l'aide d'un nébuliseur (de type De Vilbiss 646) ; les conditions d'utilisation sont décrites avec précision (débit d'air = 5 L/min ; durée d'exposition = 2 à 4 minutes ; débit de la solution d'acétaldéhyde en sortie = 0.14 mL.min⁻¹). La connaissance de ces paramètres permet de convertir les concentrations en acétaldéhyde dans la solution saline en concentrations dans l'air (exposition des sujets via l'aérosol). Cette étude vise à savoir si l'exposition à l'acétaldéhyde augmente l'hyper-réactivité bronchique induite par la métacholine. L'étude de Myou n'a pas été retenue pour la construction d'une VGAI car elle portait sur un faible nombre de sujets (n=9), et elle n'avait pas pour objectif d'étudier la relation dose-réponse sur la bronchoconstriction induite par l'acétaldéhyde.

Dans l'étude de Prieto *et al*. (2000), 61 sujets adultes asthmatiques (et 20 sujets contrôles –non-asthmatiques) ont été exposés dans des conditions expérimentales identiques à celles de Myou 1994, Prieto s'appuyant strictement sur le protocole et les conditions expérimentales proposées par Myou en 1994. En revanche, les effets sanitaires étudiés diffèrent de ceux pris en compte par Myou ; l'effet de l'exposition à l'acétaldéhyde sur la bronchoconstriction a été objectivé par une mesure de la diminution du VEMS. Les résultats présentés dans l'article de Prieto indiquent que la concentration en acétaldéhyde dans le nébuliseur induisant une diminution de 20 % du VEMS est de 4,72 mg.mL⁻¹ (définie comme une LOAEC par le groupe de travail). Reprenant les données expérimentales décrites avec précision dans l'article de Myou *et al*. (1994), le groupe de travail a converti les concentrations en acétaldéhyde dans le nébuliseur en concentrations dans l'air selon le mode de calcul suivant³⁰ :

La concentration de 4,72 mg.mL⁻¹ correspond à une concentration externe aérienne de 142 mg.m⁻³ (la conversion du résultat en mg.m⁻³ est effectuée avec les caractéristiques du nébuliseur (Débit : 6 L.min⁻¹, quantité 0.18 mL.min⁻¹, ainsi on obtient 30 mL.m⁻³, d'où 4,72 mg.mL⁻¹*30 mL.m⁻³=142 mg.m⁻³) (OEHHA, 2008).

³⁰ Une démarche analogue a été utilisée par l'OEHHA pour calculer la concentration dans l'air en acétaldéhyde.

Ainsi le groupe de travail a retenu l'étude de Prieto *et al.*, (2000) comme étude clef (données robustes ; description d'une LOAEC associée à l'effet critique retenu par le groupe de travail, à savoir une bronchoconstriction chez des adultes asthmatiques). Cette LOAEC associée dans l'étude de Prieto à une concentration en acétaldéhyde dans le nébuliseur ($4,72 \text{ mg.mL}^{-1}$) a été convertie par le groupe de travail en concentration dans l'air selon les modalités d'étude décrites avec précision par ailleurs dans l'article de Myou *et al.* (1993) utilisé en support. La LOAEC calculée est donc de $142,3 \text{ mg.m}^{-3}$.

6.2.3 Choix des facteurs d'incertitude

Un facteur d'incertitude de 300 a été appliqué à la LOAEC ; il se décompose de la manière suivante :

UFL : une valeur de 5 est proposée pour prendre en compte l'utilisation d'une LOAEC plutôt qu'une dose sans effet. Le groupe de travail a retenu une valeur supérieure à 3 en raison de la nature de l'effet critique et des sujets testés (bronchoconstriction chez l'asthmatique) et une valeur inférieure à 10 pour tenir compte de l'apparition d'une variation d'indicateur pharmacologique (augmentation de la sensibilité des bronches mise en évidence par une augmentation de la réaction à la métacholine) à des doses plus faibles que celles entraînant une bronchoconstriction à répercussions cliniques préjudiciables.

UFH : une valeur de 3 est proposée pour tenir compte de la variabilité interindividuelle. Bien que l'étude clef ait été réalisée sur des individus déjà considérés comme plus sensibles que la population générale et que la littérature ne documente pas la plus grande sensibilité des enfants à l'acétaldéhyde, un UFH de 3 est retenu pour couvrir l'incertitude liée à l'absence de données sur la sensibilité des enfants pour l'effet considéré par rapport aux adultes.

UFD : une valeur de 3 est proposée pour prendre en compte le manque de données sur l'exposition en aérosol en solution saline (manque de données sur la transposition de l'exposition). Compte tenu de l'insuffisance de données relatives aux modalités expérimentales d'exposition à l'acétaldéhyde, la transposition d'une exposition à l'aide d'un nébuliseur (aérosol en solution saline) à une exposition sous forme gazeuse reste difficile.

6.2.4 Synthèse de la VGAI court terme

Tableau XVI : VGAI court terme élaborée par l'Anses (2013)

VGAI court terme				
Organisme (date)	Effet critique Étude source	Dose critique	UF	VGAI _{court terme}
Anses (2013)	Bronchoconstriction chez l'adulte asthmatique Prieto <i>et al.</i> , 2000	LOAEC $142,3 \text{ mg.m}^{-3}$ (79 ppm)	45 UF _L 5 UF _H 3 UF _D 3	$3000 \text{ } \mu\text{g.m}^{-3}$ (1.7 ppm)

6.3 Construction de VGAI long terme

6.3.1 Choix de l'effet critique

Les réactions de formation de pontages ADN-protéines induites par l'acétaldéhyde suivent une relation dose-réponse non-linéaire. L'hypothèse étant que la formation de ces pontages apparaît à des concentrations saturant les capacités enzymatiques de détoxification de l'aldéhyde déshydrogénase (ALDH).

L'analyse de ce mécanisme d'action indique que le mécanisme de cancérogenèse se produirait à des niveaux d'exposition induisant une cytotoxicité associée à une prolifération cellulaire régénérative. Dans l'étude de Wountersen *et al.* (1984), une concentration d'exposition en acétaldéhyde de 1 500 ppm (2700 mg.m⁻³) induit une réponse cytotoxique (hyperplasie et une métaplasie de la muqueuse respiratoire) chez le rat associée à une augmentation de l'incidence des tumeurs. A la concentration de 750 ppm (1350 mg.m⁻³), les lésions non-néoplasiques sont moins marquées et il n'y pas d'augmentation de l'incidence des tumeurs.

Il semble que les effets toxiques de l'acétaldéhyde peuvent être en partie dus à la saturation des mécanismes de défense intracellulaires au site initial d'exposition. La capacité de l'acétaldéhyde à réagir avec l'ADN des cellules épithéliales (et d'autres composants cellulaires) des voies respiratoires supérieures peut être dépendante de la capacité enzymatique de l'aldéhyde déshydrogénase, du niveau de thiols intracellulaires, du glutathion et de la cystéine. Par leur groupement sulfhydryle, ces dernières substances parviennent à prévenir la réaction, plus dommageable, de l'acétaldéhyde avec d'autres composants cellulaires comme les protéines, les peptides et l'ADN (Cederbaum et Rubin, 1976 ; Von Wartburg *et al.*, 1987).

Au vue des données disponibles, et comme cela a été suggéré et retenu pour les cancers du nasopharynx induits par le formaldéhyde (Afsset, 2008), il est raisonnable de penser qu'un seuil de dose puisse exister pour l'acétaldéhyde. Ceci est conforté par la présence d'un mécanisme de défense locale saturant à fortes concentrations. Ce phénomène a également été observé pour le formaldéhyde, pour lequel une concentration de 5,6 ppm induit une cytotoxicité locale mais n'augmente pas l'incidence des tumeurs. Ces éléments suggèrent que l'irritation des voies aériennes supérieures (yeux, nez, gorge), qui est observée à des concentrations bien plus faibles que les niveaux auxquels est associée la survenue possible de cancer, correspond à l'effet critique. En d'autres termes, protéger de l'irritation prolongée permettrait de protéger également du cancer de la cavité nasale.

En conclusion, même si le mécanisme exact de cancérogenèse de l'acétaldéhyde reste à mieux connaître, l'hypothèse d'action retenue pour le cancer de la cavité nasale induit par l'acétaldéhyde est une augmentation de la prolifération régénératrice des cellules épithéliales de la muqueuse nasale (cytotoxicité) induisant une augmentation du nombre de réplifications de l'ADN et de la probabilité de formation d'adduits à l'ADN et ADN-protéines. Cette réaction en chaîne conduit à des erreurs plus fréquentes de réplication, puis de mutation. Cette hypothèse a été confirmée par la mise en évidence d'une génotoxicité locale *in vitro* et *in vivo* uniquement aux doses fortes entraînant une cytotoxicité. Le groupe de travail retient donc l'existence d'un seuil pour les effets cancérogènes de l'acétaldéhyde au niveau de la cavité nasale (cytotoxicité associée à une prolifération régénérative, génotoxicité aux doses cytotoxiques). Ainsi, l'effet critique retenu pour la construction de la VGAI est l'altération de l'épithélium olfactif.

6.3.2 Choix de l'étude source et de la dose critique

Au regard des données disponibles, 3 études ont été ré-analysées par le groupe de travail

- Appelman *et al.*, 1984
- Appelman *et al.*, 1986
- Dorman *et al.*, 2008

Ces deux études d'Appelman *et al.* (1984 et 1986), précédemment décrite dans ce rapport, n'ont pas été retenues par le groupe de travail, les durées d'exposition des animaux pendant 4

semaines correspondant à une exposition subchronique n'a pas été jugée pertinente pour construire la VGAI long terme.

L'étude clef retenue est l'étude de Dorman *et al.*, 2008, jugée de bonne qualité par le groupe de travail.

Il s'agit d'une étude ayant investiguée les effets de l'acétaldéhyde sur les voies respiratoires et nasales (histopathologie, prolifération cellulaire) chez des rats F-344 exposés quotidiennement pendant 13 semaines (65 jours) (Dorman *et al.*, 2008).

Sur la base de leurs propres résultats, Dorman *et al.* ont construit une VTR basée sur la même **NOAEC (50 ppm = 90 mg.m⁻³)** que celle retenue par le groupe de travail. L'approche de construction ensuite proposée par Dorman diffère de celle retenue par le groupe de travail car les auteurs ont utilisé un modèle pharmacocinétique à base physiologique (PBPK) élaboré par ailleurs (Teeguarden *et al.*, 2008).

Les modèles PBPK proposés par Teeguarden *et al.* (2008) pour l'acétaldéhyde permettent de décrire l'absorption et la distribution d'acétaldéhyde au niveau de la cavité nasale. Chez le rat, le modèle utilisé est un modèle à 5 compartiments : tissu respiratoire dorsal, tissu olfactif dorsal (antérieur et postérieur), tissu respiratoire ventral (antérieur et postérieur). Pour l'Homme, le modèle proposé est réduit à 4 compartiments, le tissu olfactif dorsal étant considéré dans son intégralité (pas de distinction entre la zone antérieure et postérieure contrairement au rat³¹). La confiance accordée au modèle utilisé est limitée (modèle non validé chez l'Homme et absence d'analyse de sensibilité, cf. annexe 3 Rapport d'analyse du modèle PBPK). Ainsi la VTR de Dorman n'a pas été retenue par le GT.

Bien que réalisée seulement sur 13 semaines, **l'étude toxicologique de Dorman *et al.*, (2008) est de bonne qualité et peut être retenue comme étude clef** pour la proposition d'une VGAI long terme.

Le groupe de travail VGAI a décidé de retenir comme dose critique la NOAEC de 50 ppm (90 mg.m⁻³) proposée par les auteurs.

6.3.3 Ajustement temporel

Belkebir *et al.* ont examiné la relation entre les doses critiques subchroniques et chroniques dans le but de comprendre s'il était possible d'établir, pour différentes substances ou types d'effets, un ajustement temporel précis en calculant la valeur de n dans l'équation simplifiée de la loi de Haber : $C \times t^n = k$ (Belkebir *et al.*, (2011)). Cet ajustement suppose que l'effet observé est proportionnel au produit de la concentration par le temps. Ce calcul permet d'estimer de façon quantitative, l'importance relative de la concentration de la substance et de la durée d'exposition lors de l'induction d'un effet toxique donné. Dans leur étude, pour les 12 substances induisant des altérations de l'épithélium respiratoire, la valeur moyenne du « n » calculé était de l'ordre de 0,3. Ce type d'effets serait plus dépendant de la concentration que de la durée d'exposition. Le GT a donc choisi de ne pas appliquer d'ajustement temporel, comme cela a d'ailleurs été décrit pour plusieurs substances provoquant une dégénérescence de l'épithélium olfactif.

6.3.4 Ajustement allométrique

Une NOAEC équivalente chez l'Homme (NOAEL_{HEC}) a été calculée à partir de la NOAEC issue de l'étude source pour tenir compte des différences dosimétriques entre l'espèce animale et l'Homme. L'acétaldéhyde étant considéré comme un gaz de catégorie 1, qui selon l'US EPA entraîne des effets respiratoires avec une localisation extra-thoracique, le groupe de travail VGAI a appliqué la formule suivante :

³¹ L'anatomie de la cavité nasale du rat est connue avec précision et est bien décrite dans de nombreux articles cités par les auteurs.

$$\text{NOAEC}_{\text{HEC}} = \text{NOAEC} \times \text{Regional Gas Dose Ratio} = \text{NOAEC} \times (V_A/SA_A)/(V_H/SA_H)$$

$$\text{NOAEC}_{\text{HEC}} = 50 \times [(0,2/15) / (20/200)] = 6.5 \text{ ppm (12 mg.m}^{-3}\text{)}$$

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

$\text{NOAEC} = \text{NOAEC}$ chez l'animal

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

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

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

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

6.3.5 Choix des facteurs d'incertitude

Un facteur d'incertitude de 75 a été appliqué à la $\text{NOAEC}_{\text{HEC}}$; il se décompose de la manière suivante :

- Variabilité inter-espèce (UF_A)

Pour tenir compte de la variabilité inter-espèce, l'ajustement allométrique précédemment réalisé a permis de calculer une dose équivalente chez l'Homme. Pour tenir compte de la variabilité toxicodynamique et des incertitudes résiduelles, un facteur d'incertitude supplémentaire a été fixé à 2,5 selon les recommandations de l'IPCS (IPCS, 2005) et sur la base des pratiques de l'Anses.

$UFA\text{-TD} = 2,5$.

- Variabilité intra-espèce (UF_H)

Par défaut, étant donné que l'étude clef a été réalisée chez l'animal de laboratoire.

$UF_H = 10$.

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

L'insuffisance de données relatives aux effets liés à une exposition chronique a conduit à réaliser une extrapolation à partir d'effets subchroniques. La durée de l'étude clef sélectionnée, considérée en toxicologie comme « subchronique » (les animaux ont été exposés 5 jours par semaine pendant 13 semaines), correspond approximativement à 10 % de la vie des animaux, ce qui, chez l'Homme, correspondrait à environ 7 ans d'exposition selon les conventions. De même, les données sont insuffisantes pour évaluer si des effets similaires pourraient apparaître suite à une exposition chronique à des concentrations inférieures à celles testées dans les études subchroniques. De plus, d'autres effets, non observés dans les études d'exposition subchronique, pourraient apparaître suite à une exposition répétée à long terme (pathologies respiratoires chroniques, mutations répétées de l'ADN).

Ainsi, le groupe de travail VGAI a décidé d'appliquer une valeur de 3 pour ce facteur.

$UF_S = 3$ (3 plutôt que 10 puisque la durée de l'exposition est proche d'une exposition chronique).

6.3.6 Synthèse de la VGAI long terme

Tableau XVII : VGAI long terme élaborée par l'Anses (2013)

VGAI long terme				
Organisme (date)	Effet critique Étude source	Dose critique	UF	VGAI long terme
Anses (2013)	Dégénérescence de l'épithélium olfactif chez le rat F-344 adulte Dorman <i>et al.</i> , (2008)	NOAEC 90 mg.m ⁻³ (50 ppm) NOAEC _{HEC} 12 mg.m ⁻³ (6.5 ppm)	75 $UF_{A\text{-TD}} 2.5$ $UF_H 10$ $UF_S 3$	160 µg.m ⁻³ (0.09 ppm)

--	--	--	--	--

6.4 Synthèse des VGAI françaises

VGAI court terme			
Références	Effet critique	VGAI	Durée d'application
Prieto <i>et al.</i> , (2000)	Bronchoconstriction	3000 $\mu\text{g.m}^{-3}$ (1.7 ppm)	1 heure

Une durée d'application d'une heure est recommandée pour cette valeur pour une exposition court terme.

Cette durée d'exposition pourra être ajustée si des variations temporelles des expositions sont attendues. La concentration dans l'air est à mesurer sur une durée d'une heure mais il est précisé que dans le cas d'un dépassement de la VGAI court terme, une exposition de quelques minutes (aussi faible que 2 à 4 minutes) peut suffire à entraîner une bronchoconstriction chez des personnes asthmatiques.

VGAI long terme			
Références	Effet critique	VGAI	Durée d'application
Dorman <i>et al.</i> , (2008)	Dégénérescence de l'épithélium olfactif	160 $\mu\text{g.m}^{-3}$ (0.09 ppm)	Annuelle

La dégénérescence de l'épithélium olfactif peut être considérée comme un effet précurseur du cancer. Ainsi, protéger de l'irritation prolongée permettrait de protéger également du cancer de la cavité nasale.

7 Problématique des mélanges pour les valeurs guides de l'acétaldéhyde, l'acroléine et le formaldéhyde

Malgré le manque de connaissances sur l'impact sanitaire lié aux expositions à des mélanges d'aldéhydes, et malgré la difficulté de développer des méthodes scientifiques rigoureuses fondées sur l'évaluation des risques liés aux mélanges, des approches prenant en compte la problématique des mélanges, relativement simples et *a priori* plutôt protectrices, peuvent être proposées pour tenir compte des expositions à plusieurs aldéhydes simultanément. En effet, les études de Cassee et al. (1996) tendent à confirmer que les effets liés à l'exposition à plusieurs aldéhydes seraient plus importants (en terme de dose ou de sévérité) que les effets liés à l'exposition à un seul aldéhyde.

La méthode du Hazard Index est une méthode d'évaluation des risques simple permettant de prendre en compte l'exposition simultanée à des polluants ayant des effets ou des modes d'action communs (US EPA, 1986). Elle est actuellement largement employée dans les décisions réglementaires – par exemple, elle est recommandée par l'INERIS dans le cadre de l'évaluation des risques dans les études d'impact des ICPE (INERIS, 2013) – et peut facilement être mise en œuvre. Par exemple, Santé Canada utilise cette démarche dans le cas où plus d'un aldéhyde est mesuré dans l'air intérieur, que la somme des ratios des concentrations d'expositions en formaldéhyde, acétaldéhyde et acroléine mesurées pendant 5 minutes (formaldéhyde, acétaldéhyde, acroléine), sur les valeurs de référence respectives ne dépasse pas 1 (équivalent donc à une courte durée) (Santé Canada, 1987) :

$$\sum \frac{c_1}{c_1} + \frac{c_2}{c_2} + \frac{c_3}{c_3} \leq 1,$$

Avec c_1 , c_2 et c_3 , les concentrations aériennes de formaldéhyde, acroléine et acétaldéhyde mesurées sur 5 minutes ;

Et C_1 , C_2 et C_3 , les lignes directrices pour une exposition aiguë respectives de formaldéhyde, acroléine et acétaldéhyde (à savoir 120 ; 50 et 9000 $\mu\text{g}\cdot\text{m}^{-3}$).

Bien que l'hypothèse d'additivité des doses puisse surestimer le risque dans ce cas, le groupe de travail VGAI recommande d'utiliser cette méthode pour tenir compte des co-expositions à plusieurs aldéhydes via l'environnement intérieur. Il pourrait donc être envisagé, lorsque le formaldéhyde, l'acroléine et l'acétaldéhyde sont mesurés conjointement dans un même environnement intérieur à un même moment, d'utiliser les équations suivantes (après avoir vérifié que les concentrations de chacun des aldéhydes ne dépassent pas leur propre valeur guide) :

$$\text{Pour les expositions aiguës : } \sum \frac{C_f}{VG_f} + \frac{C_{acro}}{VG_{acro}} + \frac{C_{acet}}{VG_{acet}} \leq 1,$$

Avec C_f , C_{acro} et C_{acet} , les concentrations aériennes de formaldéhyde, acroléine et acétaldéhyde mesurées sur du court terme et VG_f , VG_{acro} et VG_{acet} , les VGAI court-terme respectives de formaldéhyde, acroléine et acétaldéhyde (à savoir 50 ; 7 et 3000 $\mu\text{g}\cdot\text{m}^{-3}$).

$$\text{Et pour les expositions chroniques : } \sum \frac{C_f}{VG_f} + \frac{C_{acro}}{VG_{acro}} + \frac{C_{acet}}{VG_{acet}} \leq 1,$$

Avec C_f , C_{acro} et C_{acet} , les concentrations aériennes de formaldéhyde, acroléine et acétaldéhyde mesurées sur du long terme et VG_f , VG_{acro} et VG_{acet} , les VGAI long-terme respectives de formaldéhyde, acroléine et acétaldéhyde (à savoir 10 ; 0,8 et 160 $\mu\text{g}\cdot\text{m}^{-3}$).

De plus, le groupe de travail VGAI recommande que des études concernant l'exposition aux mélanges d'aldéhydes et les conséquences sanitaires de ces multi-expositions soient encouragées, compte-tenu de leurs sources communes d'émission de leur mécanisme d'action commun avec cependant des différences dans l'intensité des lésions produites et de leurs similarités de potentiel toxique.

8 Accompagnement des VGAI françaises

La comparaison des niveaux de concentrations mesurés dans les environnements intérieurs aux VGAI élaborées par l'Anses nécessite d'accompagner celles-ci de préconisations en termes de méthodes de mesure et de stratégies d'échantillonnage (Anses, 2011).

Ainsi, et pour chaque substance étudiée, la fiche de recueil de données de métrologie répertorie les méthodes de mesure disponibles en accordant une importance particulière aux références normalisées. Les méthodes recensées sont ensuite évaluées sur la base des critères et exigences de la norme NF EN 482. Cette évaluation doit permettre de comparer les méthodes disponibles et de sélectionner celles adaptées aux gammes de concentrations visées par les VGAI, afin que la comparaison des niveaux mesurés à celles-ci soit pertinente. L'objectif de l'Anses est ainsi de fournir des recommandations sur les méthodes existantes et non d'en établir de nouvelles si aucune n'est jugée satisfaisante.

De même, des orientations sur la stratégie d'échantillonnage sont proposées afin de renseigner le pas de temps de prélèvement et la représentativité spatio-temporelle de la mesure. Là encore, il s'agit de recommandations générales qui pourront être adaptées aux contextes et aux spécificités des campagnes de mesure.

8.1 Méthodes de mesure et stratégie d'échantillonnage de l'acétaldéhyde dans l'air intérieur

8.1.1 Méthodes de mesure de l'acétaldéhyde dans l'air intérieur

Définitions préalables :

Méthode : ce terme désigne le principe de mesurage d'un polluant dans l'air intérieur. Il englobe la technique de prélèvement et la technique d'analyse.

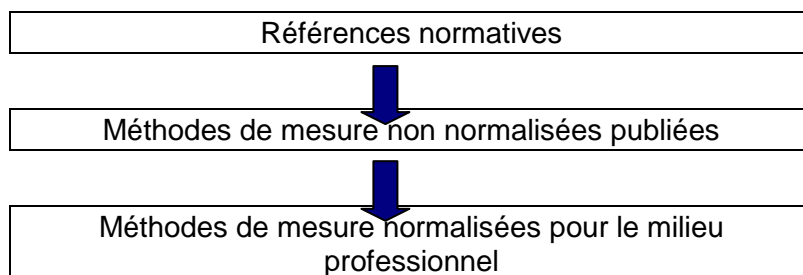
Protocole : ce terme désigne les modes opératoires publiés par des organismes reconnus.

8.1.1.1 Recensement des protocoles et méthodes disponibles pour l'acétaldéhyde

Il s'agit d'identifier les différentes méthodes disponibles pour la mesure de l'acétaldéhyde dans l'air intérieur.

Dans le cadre des travaux d'expertise sur l'élaboration de valeurs guides de qualité d'air intérieur, les méthodes recensées doivent permettre la comparaison des niveaux de concentrations mesurés avec les VGAI établies par l'Anses pour différentes durées d'expositions : "court-terme" (exposition aiguë), "intermédiaire" et "long-terme" (exposition chronique) dans les lieux concernés.

Pour le recensement des méthodes de mesure disponibles, la hiérarchisation suivante est retenue concernant les documents de références :



8.1.1.2 Description des méthodes, données de validation, performances et caractéristiques

Une seule méthode de mesure normalisée de l'acétaldéhyde dans l'air intérieur a été recensée.

Il s'agit de la méthode suivante : **Prélèvement par pompage sur un support pré-imprégné avec l'agent dérivatisant 2,4-dinitrophénylhydrazine (2,4 DNPH), désorption à l'acétonitrile et analyse par chromatographie en phase liquide à haute performance – détection aux ultraviolets (CLHP/UV) (norme NF ISO 16000-3)**

Cette norme révisée en décembre 2011 décrit la méthode par prélèvement actif classiquement mise en œuvre pour la mesure du formaldéhyde et d'autres composés carbonyles dont l'acétaldéhyde dans l'air intérieur.

Le principe de cette méthode est similaire à celui de la méthode de référence américaine proposée par l'US EPA pour la mesure des aldéhydes dans l'air ambiant (US EPA TO 11A, compendium), et à celui de la méthode classiquement mise en œuvre pour la mesure de l'exposition professionnelle aux aldéhydes (norme NF X 43 264, protocole INRS MétroPol 001 et NIOSH 2018).

Les tableaux détaillant le principe et les données de validation de cette méthode selon les principaux critères décrits dans l'Annexe 4 sont présentés en Annexe 5. Il est à noter que la norme NF ISO 16000-3 ne mentionne pas de données de validation pour l'acétaldéhyde. Les données de validation rapportées sont issues des données publiées dans les autres protocoles recensés mettant en œuvre cette méthode, notamment celui du NIOSH (NIOSH 2018).

A noter pour information qu'il existe d'autres méthodes de mesure non normalisées publiées :

- une méthode américaine proposée par l'US EPA pour l'air ambiant, permettant de mesurer l'acétaldéhyde, qui porte sur la mesure de plus de 90 composés organiques volatils (COV) inclus dans la liste des 189 polluants atmosphériques dangereux répertoriés dans la Clean Air Act de 1990 des États-Unis. Cette méthode consiste à effectuer un prélèvement par canister avec préconcentration et une analyse par chromatographie en phase gazeuse avec détection par spectrométrie de masse (CPG/SM) (US EPA TO-15).
- Une méthode de mesure de l'acétaldéhyde dans l'air des lieux de travail dont le principe consiste à effectuer un prélèvement actif sur tube de XAD-2 imprégné de 2-(hydroxyméthyl) pipéridine, puis une désorption avec du toluène et une analyse par chromatographie en phase gazeuse et détecteur azote phosphore (CPG-NPD). (OSHA 68, NIOSH 2538)

8.1.1.3 Classement des méthodes selon les performances annoncées et les données de validation

Le classement des méthodes recensées en 2 catégories est retenu comme modalité d'évaluation des méthodes de mesure. Pour réaliser ce classement, l'annexe 4 qui dresse les principaux critères et exigences de la norme NF EN 482 est reprise à l'exception de l'étendue minimale de

mesurage. Cette ligne renvoie au domaine de validation de la méthode et son adéquation avec la VGAI établie.

Les niveaux d'acétaldéhyde mesurés en air intérieur sont généralement faibles dans les lieux clos, hors situation particulière telle que les supermarchés et en présence de source d'acétaldéhyde (tabagisme principalement). Ces niveaux varient entre quelques $\mu\text{g.m}^{-3}$ et plusieurs dizaines de $\mu\text{g.m}^{-3}$.

Les deux niveaux retenus comme VGAI de $500 \mu\text{g.m}^{-3}$ pour une exposition aiguë et $160 \mu\text{g.m}^{-3}$ pour une exposition chronique sont ainsi des concentrations qui seront le plus souvent rencontrées dans des situations particulières.

La méthode de mesure de référence recensée, consistant à effectuer un prélèvement par pompage sur un support imprégné de 2,4 DNPH, une désorption à l'acétonitrile et une analyse par CLHP/UV, permet de faire des mesures sur des pas de temps courts (15 min) pouvant aller jusqu'à 24 heures.

Les principales données de validation de cette méthode sont rappelées ci-dessous.

Étendue de mesurage :

- de 1 et $1000 \mu\text{g.m}^{-3}$ (NF ISO 16000-3)
- $11,3 \mu\text{g.m}^{-3}$ à $1750 \mu\text{g.m}^{-3}$ pour un volume d'air prélevé de 60L (NIOSH 2018)

L'étendue de mesurage peut être adaptée en faisant varier la durée de prélèvement (jusqu'à 24 heures), et le débit de prélèvement. En fonction du support de prélèvement utilisé le volume de désorption peut être réduit abaissant ainsi la limite de quantification. Ainsi, Sandner *et al.* (2001) ont déterminé une limite de quantification pour l'acétaldéhyde à $0,3 \mu\text{g.m}^{-3}$ pour des prélèvements de 1h à 1 L.min^{-1} effectués sur des tubes gel de silice imprégné de 2,4 DNPH type SKC.

Incertitude élargie :

- Aucune donnée d'incertitude élargie n'est disponible, les données d'incertitude renseignées sont les suivantes :
 - Fidélité analytique : 31% (NIOSH 2018)

Efficacité de désorption :

- 95% (exigence de la norme NF ISO 16000-3)
- > 99%, déterminée par dopage de tube Supelco S10 LpDNPH avec 1,5 à $20 \mu\text{g}$ d'acétaldéhyde, ce qui correspond à une concentration de 25 à $333 \mu\text{g.m}^{-3}$ pour 60 L d'air prélevés.

Linéarité du détecteur :

- Linéarité vérifiée sur la gamme $0,1$ à $500 \mu\text{g.L}^{-1}$ (Sandner *et al.*, 2001)

Détermination de la capacité de piégeage ou le volume de claquage :

- $75 \mu\text{g}$ sur la cartouche (- exigence donnée pour le formaldéhyde, vérification de la présence du pic 2,4 DNPH résiduel, NF ISO 16000-3)
- Des essais de détermination du volume de claquage ont été réalisés (NIOSH 2018) par prélèvement à 1 L.min^{-1} , en air sec et air humide. La quantité d'acétaldéhyde pour laquelle est observée le claquage du tube Supelco S10 LpDNPH est de $178 \mu\text{g}$ en air sec et $158 \mu\text{g}$ en air humide. La quantité maximale d'acétaldéhyde pouvant réagir avec 1 mg de DNPH imprégné sur gel de silice (support Supelco S10 LpDNPH) est de $222 \mu\text{g}$. Par précaution, la quantité maximale pouvant être prélevée recommandée par le NIOSH est de $105 \mu\text{g}$ pour le support (cette quantité correspond au 2/3 de la quantité

conduisant au claquage). Cette quantité prélevée sur 1h à 1 L.min⁻¹ correspond à une concentration de 1750 µg.m⁻³. Il est à noter que cette capacité est déterminée pour l'acétaldéhyde seul. La présence d'autres composés carbonylés dans l'air réduit cette capacité de piégeage,

Afin d'éviter le claquage dans une atmosphère concentrée en acétaldéhyde ou en présence d'autres composés carbonylés, il convient d'adapter les conditions de prélèvement : débit plus faible, choix d'un support de prélèvement de plus grande contenance, positionner deux tubes en série, etc...

Prise en compte des paramètres environnementaux :

- interférence due à l'ozone peut être palliée avec l'utilisation d'un décomposeur ou cartouche épuratrice d'ozone (NF ISO 16000-3, NIOSH 2018)

Sélectivité de la méthode :

- Tout aldéhyde ou cétone réagit avec la DNPH. La sélectivité de la méthode est assurée par l'optimisation des conditions chromatographiques (NF ISO 16000-3)

Étude du stockage de l'échantillon :

- Préparation de l'échantillon immédiatement après le prélèvement, réfrigération et durée de stockage avant l'analyse ne devant pas dépasser 30 jours (exigences NF ISO 16000-3)
- Le taux de récupération d'échantillons dopés avec 3 µg d'acétaldéhyde et stockés à 5°C dans le noir pendant 30 jours est de 102% (NIOSH 2018)

Capacité de la méthode pour le suivi d'une VGAI court terme ou long terme :

- La méthode est adaptée pour les mesures d'exposition court terme.
- Il est à noter que certains auteurs ont étudié l'efficacité de collecte de l'acétaldéhyde sur un support gel de silice imprégné de 2,4 DNPH et ont mis en évidence une baisse de cette efficacité pour des durées de prélèvement de 24h (Herrington, 2007).

Facilité de mise en œuvre (coût, matériel nécessaire...) :

- Il s'agit d'une méthode classique de mesure de l'exposition aux aldéhydes qui nécessite un matériel habituel tant au niveau du prélèvement que de l'analyse

En conclusion et au vu de données de validation disponibles, le groupe de travail estime que la méthode, décrite par la norme NF ISO 16000-3, consistant à effectuer un prélèvement par pompage sur un support imprégné de 2,4 DNPH, une désorption à l'acétonitrile et une analyse par CLHP/UV est validée pour le suivi de la VGAI court-terme et peut donc être classée en catégorie 1.

8.1.2 Mesure des aldéhydes dans l'air intérieur

La norme NF ISO 16000-4 décrit spécifiquement la mesure par prélèvement passif du formaldéhyde dans l'air intérieur. Cette norme est néanmoins classiquement mise en œuvre pour la mesure d'autres aldéhydes dont l'acétaldéhyde.

Des essais comparatifs passif/actif selon les méthodes de mesure normalisées NF ISO 16000-3 et NF ISO 16000-4 ont été réalisés par différents organismes français (LCSQA-INERIS, LCPP, LHVP) afin de juger de l'applicabilité de la méthode passive pour la mesure d'autres aldéhydes dont l'acétaldéhyde.

Une synthèse descriptive des essais portant sur l'acétaldéhyde et des résultats obtenus est présentée dans l'Annexe 8. Ne sont repris dans cette partie que les éléments saillants de ces études, et les résultats des essais réalisés sur des durées de 4,5 jours et 7 jours.

Les supports de prélèvements passifs utilisés par les trois organismes sont des tubes à diffusion radiale Radiello® et les supports de prélèvements actifs sont des cartouches Sep-Pack®DNPH.

Les essais réalisés par les trois organismes ne sont pas directement comparables entre eux car les mesures ont été réalisées dans des conditions d'essais différentes :

- Test en chambre à une vitesse d'air supérieure ou égale à $0,2 \text{ m.s}^{-1}$, concentration en acétaldéhyde de 30 et $80 \mu\text{g.m}^{-3}$.
- Test dans une pièce fermée, mesure vitesse d'air d'environ $0,1 \text{ m.s}^{-1}$, concentration en acétaldéhyde de l'ordre de $5 \mu\text{g.m}^{-3}$.
- Test dans une pièce confinée avec porte fermée et ventilation bloquée avec ou sans source d'aldéhyde (colle au formol), concentration en acétaldéhyde de 3 et $30 \mu\text{g.m}^{-3}$.
- Présence systématique de formaldéhyde, mais à des concentrations variables.
- Pour couvrir la durée d'échantillonnage de 4,5j ou 7j, un support actif par 12h ou par 24h est utilisé.

Néanmoins, l'analyse de l'ensemble des résultats montre des écarts fluctuants et importants :

- Les concentrations en acétaldéhyde mesurées à partir de prélèvements passifs sont inférieures à celles mesurées à partir de prélèvements actifs, pour deux organismes, avec des écarts de 25% pour les concentrations de l'ordre de 3 à $10 \mu\text{g.m}^{-3}$ et des écarts plus importants de 40 à 60% pour des concentrations de 30 et $80 \mu\text{g.m}^{-3}$. Les écarts sont globalement moins importants pour de faibles concentrations.
- Pour le 3^{ème} organisme, les tests réalisés ont en revanche montré des concentrations en acétaldéhyde mesurées à partir de prélèvements passifs supérieures à celles mesurées à partir de prélèvements actifs, avec des écarts plus faibles pour des durées de prélèvement de 4 à 7 jours. Des problèmes de blancs pour l'acétaldéhyde ont été mis en évidence lors de ces essais pour les systèmes de prélèvement passif testés.

Des hypothèses sont avancées pour expliquer les résultats :

- contamination initiale du support de prélèvement ;
- incertitude sur le débit de diffusion ;
- influence de la vitesse d'air³² ;
- conditions d'essais différentes ;
- influence de la concentration totale en aldéhydes (phénomène possible de compétition entre les différents composés carbonylés en présence vis-à-vis de la réaction avec la DNPH).
- possible baisse de l'efficacité de piégeage pour les prélèvements actifs réalisés sur 24h (Herrington, 2007).

En conclusion, les experts du sous groupe soulignent que la déclinaison de la méthode de mesure NF ISO 16000-4 pour la mesure de l'acétaldéhyde n'est pas simple et nécessite la réalisation d'essais complémentaires pour évaluer les performances de cette méthode.

³² Il est à noter que les vitesses d'air habituellement rencontrées en environnements intérieurs non professionnels sont de l'ordre de $0,05$ à $0,1 \text{ m.s}^{-1}$. Les échantillonneurs à diffusion radiale requièrent une vitesse minimale frontale de l'ordre de $0,1 \text{ m.s}^{-1}$ (référence Radiello®). Des essais réalisés à l'OQAI ont en effet montré que des vitesses d'air plus faibles pouvaient conduire à une sous estimation des concentrations en COV dans l'air intérieur de l'ordre de 10 à 15% (OQAI, 2003). Bien que ces variations soient compatibles avec l'incertitude globale de cette méthode de mesure, il est important de souligner ces limites.

8.1.3 Examen des méthodes de mesure identifiées dans la littérature

Aucune méthode de mesure par prélèvement passif pour la mesure de l'acétaldéhyde n'étant proposée dans le cadre normatif, des méthodes alternatives pour la mesure de l'acétaldéhyde reposant sur des systèmes de prélèvement passif ont été recherchées pour l'accompagnement de la VGAI long terme.

Une recherche bibliographique spécifique à la mesure de l'acétaldéhyde dans l'air intérieur a été menée à partir de la base de données bibliographiques Scopus³³ sur la période allant de janvier 2000 à avril 2012 à partir des mots clefs suivants : acetaldehyde AND air AND measurement. Cette démarche a permis d'identifier treize publications portant sur la mesure de l'acétaldéhyde parmi les 46 articles résultant de la recherche bibliographique. Il s'agit soit de méthodes de mesure reposant sur la réaction de dérivation de l'acétaldéhyde (Onishi *et al.*, 2007 ; Zurek *et al.*, 2000) soit des méthodes de mesure continu développées principalement pour l'air extérieur (Aiello *et al.*, 2009 ; De Gouw *et al.*, 2003 ; Northway *et al.*, 2004 ; Shiraishi *et al.*, 2001). Trois articles se sont intéressés spécifiquement au protocole d'analyse (Feng *et al.*, 2004 ; Kato *et al.*, 2008 ; Larroque *et al.*, 2006).

De plus, l'INERIS, dans le cadre de ses missions pour le LCSQA, a documenté la métrologie existante de l'acétaldéhyde dans l'air intérieur (LCSQA-INERIS, 2012). Les méthodes de mesure basées sur la réaction de dérivation de l'acétaldéhyde et un support de prélèvement passif ont aussi été prises en compte dans ces travaux d'expertise.

Par ailleurs, dans le cadre des travaux d'expertise relatifs à la proposition de valeurs guides de qualité d'air intérieur pour l'acroléine, une revue de la littérature a été réalisée sur les méthodes de mesure de ce composé dans l'air intérieur (Anses, 2013). Des méthodes alternatives reposant à la fois sur des systèmes de prélèvement actif et passif ont été recensées. La majorité de ces publications s'est intéressée à la mesure de plusieurs aldéhydes ou composés carbonyles dont l'acétaldéhyde. Les méthodes mises en œuvre pour la détermination de l'acétaldéhyde dans l'air et basées sur un prélèvement passif sont reprises dans le cadre de cette expertise (Tableau XVIII), celles reposant un prélèvement actif sont présentées en annexe 6. Une description des agents de dérivation est proposée en Annexe 7.

Le Tableau XVIII regroupe l'ensemble des méthodes de mesure alternatives de l'acétaldéhyde reposant sur un prélèvement passif identifiées dans la littérature, les 4 premières ayant été décrites et examinées à partir des données de l'acroléine (Anses, 2013).

Tableau XVIII : Méthodes de mesure alternatives de l'acétaldéhyde basées sur un prélèvement passif identifiées dans la littérature

Mode d'échantillonnage	Agent dérivatisant	Désorption	Analyse	Durée de prélèvement	Références
Diffusion axiale Badge GMD contenant un filtre en fibre de verre imprégné	2,4 DNPH + conditions optimisées	Acétonitrile	CLHP-UV	7 jours	Liu, 2001
Diffusion radiale Tube Tenax imprégné	PFBHA	Hexane	CPG-SM ou CPG-ECD	8h	Tsai, 1999

³³ www.scopus.com

Mode d'échantillonnage	Agent dérivatisant	Désorption	Analyse	Durée de prélèvement	Références
Diffusion radiale et axiale Tube rempli d'un adsorbant C ₁₈ (PAKS)	DNSH	Acétonitrile	CLHP fluorescence	1 à 2 jours	Zhang et al 2000
Diffusion radiale Tube poreux en polyéthylène contenant du gel de silice imprégné	2,4 DNPH	Acétonitrile	CLHP-UV	7 jours	Uchiyama et al., 2004
Prélèvement passif sur un support poreux cylindrique en polyéthylène	CENT	Acétonitrile	CLHP	8 et 24 heures	Onishi 2007

Concernant l'examen de ces méthodes de mesure alternatives de l'acétaldéhyde reposant sur un prélèvement passif, les données disponibles et l'avis du groupe de travail sont synthétisés dans le Tableau XIX.

Remarque : La méthode proposée dans la publication d'Uchiyama *et al.* (2004) dans le Tableau XVIII correspond à la méthode décrite dans la norme NF ISO 16000-4 spécifique au formaldéhyde.

Tableau XIX : Données de validation et avis du groupe de travail sur les méthodes alternatives de mesure de l'acétaldéhyde reposant sur un prélèvement passif décrites dans la littérature

principe de la méthode	Données de validation fournies dans l'article	Avis du groupe de travail	Éléments intéressants à considérer	Références
Diffusion axiale badge GMD contenant un filtre en fibre de verre imprégné de 2,4 DNPH Désorption acétonitrile Analyse CLHP/UV	<ul style="list-style-type: none"> • Limites analytiques : ND • Domaine de validation : ND • Taux de recouvrement : entre 97 et 102 %, avec butanediol ou glycérol comme agent hygroscopique • répétabilité/reproductibilité : ND • durée de prélèvement : 7 jours • Pas de débit d'échantillonnage 	Conditions de préparation du support détaillée n'est plus commercialisé	<ul style="list-style-type: none"> • Optimisation de la solution de dérivatisation • Possibilité de mesure de plusieurs autres aldéhydes (formaldéhyde, acroléine, crotonaldéhyde, glyoxal et méthylglyoxal) 	Liu <i>et al.</i> , 2001
Diffusion radiale Tube Tenax imprégné de PFBHA Désorption hexane Analyse CPG-MS ou CPG-ECD	<ul style="list-style-type: none"> • Limites analytiques : LD = 47 ng.m⁻³ • Domaine de validation : Gamme haute calculée : 9,94 g.m⁻³ • Taux de récupération : 95,6 ± 4,1 % • Volume de perçage : pas d'indications • Répétabilité : pas d'indications • Débit de diffusion : 8,86 ± 0,38 mL.min⁻¹ • Durée de prélèvement : 8h • Interfèrent : ozone 	Méthode développée dans des conditions d'hygiène professionnelle Méthode à approfondir afin d'acquérir les données de validation sur des durées plus longues non commercialisé.	<ul style="list-style-type: none"> • Agent dérivatisant (Impact moindre de l'humidité relative avec la PFBHA) • Méthode multi aldéhydes • Limite de détection très performante 	Tsai <i>et al.</i> , 1999
Diffusion axiale (PAKS) Tube rempli d'un adsorbant C ₁₈ imprégné de DNSH Désorption acétonitrile Analyse CLHP fluorescence	<ul style="list-style-type: none"> • Limite analytique LD = 2,5 ng.m⁻³ (sur 24h de mesure) • Domaine de validation : 5-172 µg.m⁻³ (limites liées aux contraintes expérimentales et non au système) • Taux de recouvrement 87,2% • Répétabilité : Non renseigné • Débit : 5.02ml/min (PAKS exp : 48 mesures) • Durée de prélèvement : limitée de 24 à 48 h (tests réalisés au-delà, chute après 48h) • Influence de nombreux paramètres testée (concentration, T, HR, durée, géométrie, ozone). et travaux d'optimisation menés (support de prélèvement, analyse) 	Méthode intéressante s'appuyant sur plusieurs publications (DNSH) avec des données de validation disponibles. Durée limitée à 48h Bonne sensibilité. Non commercialisé.	<ul style="list-style-type: none"> • Optimisation de la solution de dérivatisation <ul style="list-style-type: none"> • Agent dérivatisant DNSH permet une amélioration de la sensibilité et la sélectivité (par rapport 2,4 DNPH) via la détection à fluorescence • Tests sur 8 aldéhydes. Pas d'interférence de O₃ jusqu'à 300ppb 	Zhang <i>et al.</i> , 2000
Diffusion radiale Tube poreux en polyéthylène contenant du gel de silice imprégné de 2,4	<ul style="list-style-type: none"> • Limites analytiques : LD = 0,026 µmol.L⁻¹ (RSD 2%) • Coefficient de diffusion : 0,125 ou 0,138 cm².S⁻¹ • Débit d'échantillonnage 53,6 mL.min⁻¹ ou 59,4 mL.min⁻¹ → déduit de celui du formaldéhyde 	Méthode reposant sur la réaction avec la 2,4 DNPH Durée de 7 jours Coefficient de diffusion et débit	<ul style="list-style-type: none"> • Ajout acide phosphorique (0,1%) pour stabiliser les dérivés formés avec les aldéhydes 	Uchiyama <i>et al.</i> , 2004

principe de la méthode	Données de validation fournies dans l'article	Avis du groupe de travail	Éléments intéressants à considérer	Références
DNPH Désorption acétonitrile Analyse CLHP/UV	<i>(équation de Fuller ou loi de Graham)</i> <ul style="list-style-type: none"> •Durée de prélèvement sur 7 jours •Influence de paramètres testés notamment l'ajout d'acide phosphorique (0,1%) en lien avec la formation d'isomère cis et trans pour le dérivé en faveur de l'isomère cis majoritairement et l'effet de la vitesse de l'air (0 à 5 m.s⁻¹) 	d'échantillonnage calculés à partir des données du formaldéhyde. Bonne comparaison de données obtenues par prélèvement actif par rapport à celles de prélèvement passif (r= 0,961, 188 données) Commercialisé	insaturés dans la solution de référence pour l'analyse <ul style="list-style-type: none"> •Test sur 21 aldéhydes 	
Prélèvement passif sur un support poreux cylindrique en polyéthylène imprégné de CENT Désorption acétonitrile Analyse CLHP	<ul style="list-style-type: none"> •Limite analytique : LQ 5,1 µg/m³ sur 8 heures LQ 1,7µg/m³ sur 24 heures •Domaine de validation : 20 à 1300 µg/m³ •Coefficient de diffusion : 44 ml / min •Efficacité de prélèvement : comparaison avec méthode DNPH •Répétabilité : non renseigné •Durée de prélèvement : 8h à 24h •Interférence : peu d'influence d'O₃ 	Méthode reposant sur la réaction avec CENT Conditions de préparation du support détaillées Commercialisé ?	Méthode multi aldéhydes (formaldéhyde, acétaldéhyde et acétone)	Onishi <i>et al.</i> , 2007

Il ressort de ce Tableau XIX que les méthodes de mesure alternatives reposent sur la réaction de l'acétaldéhyde avec un agent dérivatisant imprégné sur un support de prélèvement solide couplé à une méthode analytique. Ces méthodes sont expérimentales et ne semblent pas commercialisées pour le moment, d'après les informations recueillies.

Comme indiqué dans le cas de l'acroléine (Anses, 2013), une des méthodes proposée dans l'article Tsai et al. (1999) a été étudiée dans des conditions de concentrations élevées en lien avec l'hygiène professionnelle. La méthode de Zhang et al. (2000) fournit des données intéressantes à prendre en compte mais la durée de prélèvement est limitée à 48 heures.

8.1.4 Orientations concernant la stratégie d'échantillonnage

La présence d'acétaldéhyde en milieu intérieur est principalement liée aux sources de combustion de matières organiques : **le tabagisme, la cuisson des aliments et le chauffage domestique au bois**. Les matériaux de construction, de décoration et de produits de consommation courante (nettoyants de sols, parquets, stratifiés, des colles, des lasures, des décapants, des dalles et des flocages, ou encore des éléments d'ameublement) peuvent également émettre de l'acétaldéhyde.

Dans la majorité des cas, il s'agit de sources clairement identifiées, dont les émissions sont intermittentes. Les activités de friture d'aliments peuvent notamment générer des quantités importantes d'acétaldéhyde dans la pièce. Les concentrations en acétaldéhyde peuvent être très variables dans le temps mais aussi dans l'espace (en fonction de la ou des pièces dans lesquelles sont présentes les principales sources fixes, des apports liés à l'extérieur...).

Les activités et habitudes des occupants du lieu à investiguer (cuisines, tabagisme) doivent donc être suffisamment documentées en amont du mesurage et prises en compte dans la définition de la stratégie d'échantillonnage. La norme XP X 43-403 (1999) peut aider à la réalisation d'une enquête préalable *in situ*.

Pour les mesures visant à approcher l'exposition des personnes, les pièces à équiper principalement sont celles où les occupants passent le plus de temps. Pour le positionnement de l'échantillonneur, le centre de la pièce est le lieu le plus approprié. En cas d'impossibilité, les préconisations minimales à respecter sont au minimum à 1 m d'un mur et à une hauteur de 1 m voire 1,5 m (à la hauteur moyenne des voies respiratoires) en évitant les endroits surexposés (soleil, chauffage, ventilation...). Par ailleurs, les mesures doivent, dans la mesure du possible, être réalisées dans les conditions normales d'occupation des locaux (NF EN ISO 16000-1).

L'échantillonnage sur une courte durée est souvent effectué dans des conditions qui représentent une situation extrême en vue de caractériser une exposition maximale. En présence de sources associées à certaines activités domestiques ou aux comportements des occupants, le prélèvement est à faire dans la zone ou les zones concernées (NF EN ISO 16000-1, XP X 43-402).

L'objectif de la mesure long terme est d'appréhender le niveau d'exposition des occupants associé à des conditions normales d'occupation (activités, aération des locaux etc.).

Concernant la variabilité temporelle, l'INERIS, dans le cadre de ses missions au sein du LCSQA, a réalisé en 2009 des mesures actives dans une école élémentaire sur 4 jours d'occupation d'une semaine scolaire, de 8h30 à 16h30, découpé en 4 séquences de prélèvement de 2h30 chacune (LCSQA-INERIS, 2009). Une variabilité importante a été observée selon les jours et les périodes de la journée, sans pour autant identifier une tendance systématique. Le minimum enregistré sur 2h30 était de $7,2 \mu\text{g}\cdot\text{m}^{-3}$ (jeudi, en seconde moitié d'après-midi) pour un maximum de $177 \mu\text{g}\cdot\text{m}^{-3}$ (jeudi, en première moitié d'après-midi). Les coefficients de variation relatifs aux différentes concentrations mesurées sur une même journée variaient entre 28 et 84%.

8.1.5 Conclusions

L'acétaldéhyde est un aldéhyde saturé qui est mesuré selon la méthode classiquement mise en œuvre pour la mesure des aldéhydes. Les exigences de la norme NF ISO 16000-3 sont à respecter pour mesurer l'acétaldéhyde sur une courte durée (prélèvement actif). La recherche a été complétée par l'identification d'une dizaine de publications décrivant des méthodes de mesure reposant sur un système de prélèvement passif pour la mesure de l'acétaldéhyde dans l'air

intérieur. Les techniques de mesure de l'acétaldéhyde reposent principalement sur la mesure indirecte des hydrazones formées par dérivatisation. Par contre, le seul support de prélèvement commercialement (Uchiyama *et al.*, 2004) correspond à la méthode proposée par la norme NF ISO 16000-4 pour le dosage du formaldéhyde par prélèvement passif.

8.1.5.1 Recommandations pour la comparaison à la valeur guide court terme

La méthode de mesure reposant sur un prélèvement par pompage sur un support pré-imprégné avec l'agent dérivatisant 2,4-dinitrophénylhydrazine (2,4 DNPH), désorption à l'acétonitrile et analyse par chromatographie en phase liquide à haute performance-détection aux ultraviolets (CLHP/UV), mise en œuvre sur une durée de 1 heure, est recommandée pour la comparaison de mesures avec la valeur guide court terme.

En terme de stratégie d'échantillonnage, les concentrations en acétaldéhyde peuvent être très variables dans le temps. Les habitudes des usagers (cuisine, tabagisme, produits de consommation) doivent impérativement être prises en compte dans la stratégie d'échantillonnage. Les conditions correspondant à une exposition maximale ainsi que l'investigation des zones concernées, sont à favoriser dans le cas de présence de sources d'émission. Dans ce cas, ainsi que dans le cas où la présence d'autres composés carbonyles est suspectée, il convient d'adapter le débit de prélèvement voire de disposer des supports de prélèvement en séries et de s'assurer de la présence du pic de DNPH lors de l'analyse.

8.1.5.2 Recommandations pour la comparaison à la valeur guide long terme :

La stratégie d'échantillonnage pour une mesure long terme vise à couvrir plusieurs jours reflétant les différentes situations d'exposition dans le lieu investigué. Cette mesure est habituellement réalisée sur une semaine type d'occupation (5 ou 7 jours). La fréquence de cette mesure dépend des connaissances sur la variabilité temporelle sur l'année. Les données de la littérature sont parcellaires et ne permettent pas de déterminer cette fréquence pour l'acétaldéhyde.

Les méthodes de mesure reposant sur un système de prélèvement par diffusion passive sont couramment mises en œuvre pour la réalisation de mesure sur les durées mentionnées ci-dessus.

Les essais comparatifs actif/passif réalisés selon les méthodes de mesure normalisées (NF ISO 16000-3 et NF ISO 16000-4) ont souligné que la déclinaison de la méthode de mesure NF ISO 16000-4 pour la mesure de l'acétaldéhyde nécessite la réalisation d'essais complémentaires pour évaluer les performances de cette méthode.

La revue de la littérature réalisée montre que les autres méthodes passives sont basées sur d'autres agents dérivatisants et ont été développées expérimentalement. La réalisation d'essais complémentaires est nécessaire pour évaluer les performances de ces méthodes à des fins de comparaison à la VGAI long terme.

Ainsi, aucune méthode de mesure reposant sur un prélèvement par diffusion passive n'est recommandée pour la comparaison de mesures avec la VGAI long terme.

Au regard de la valeur de la VGAI long terme proposée à $160 \mu\text{g.m}^{-3}$, la méthode de mesure usuellement mise en œuvre et proposée par la norme NF ISO 16000-4 décrivant le dosage du formaldéhyde constitue néanmoins une méthode indicative malgré les incertitudes mises en évidence. Si les niveaux de concentrations mesurés sont faibles, il est vraisemblable que le dépassement de la VGAI long terme puisse être écarté. En première approche protectrice et sur la base des résultats des essais comparatifs actif/passif, le groupe de travail propose de considérer un écart de 100% pour la mise en perspective avec la VGAI long terme.

8.2 Mise en perspective et premiers éléments pouvant permettre la quantification de l'impact sanitaire

Concernant l'exposition à court terme à l'acétaldéhyde, des pics de concentrations élevés dans une classe d'école et dans un restaurant liés dans ce second cas à l'activité de cuisson ont été mesurés à partir de système de prélèvement actif (chapitre 3.5.1.2). Des concentrations atteignant respectivement au maximum $177 \mu\text{g.m}^{-3}$ et $185 \mu\text{g.m}^{-3}$ ont été documentées. Ces données, mises au regard de la VGAI court terme recommandée à $500 \mu\text{g.m}^{-3}$, soulignent que la survenue d'effets peut être écartée.

Cependant, la VGAI court terme proposée ne protège pas des effets non spécifiques liés à l'odeur de l'acétaldéhyde. Plusieurs organismes renseignent en effet un seuil olfactif de 0,05 ppm (soit $90 \mu\text{g.m}^{-3}$) inférieur aux VGAI court et long terme (INRS, 2004 ; INERIS, 2011 ; IPCS, 1995). A ces teneurs, une population gênée par l'odeur de l'acétaldéhyde pourrait développer des symptômes non spécifiques. Les symptômes liés aux odeurs les plus fréquemment rapportés sont l'irritation des yeux et des muqueuses des voies respiratoires supérieures. D'autres symptômes tels que la fatigue, des céphalées, le manque d'appétit sont également décrits.

Concernant l'exposition long terme, l'acétaldéhyde a été mesuré dans la campagne nationale « Logements » réalisée par l'OQAI entre 2003 et 2005. La concentration médiane en acétaldéhyde mesurée en air intérieur sur 7 jours est de $11,6 \mu\text{g.m}^{-3}$ et le percentile 95 est de $30 \mu\text{g.m}^{-3}$ (OQAI, 2006). Bien que la mesure de ce composé ait reposé sur la méthode proposée par la norme NF ISO 16000-4 pour le dosage du formaldéhyde et considérée comme indicative au regard des incertitudes mises en évidence, le dépassement de la VGAI long terme de $160 \mu\text{g.m}^{-3}$ est peu probable.

9 Conclusions du groupe de travail

Deux VGAI sont proposées pour l'acétaldéhyde :

VGAI court-terme

- **3000 $\mu\text{g.m}^{-3}$ pour une durée d'exposition de 1 heure.**

VGAI long-terme

- **160 $\mu\text{g.m}^{-3}$ pour une durée d'exposition supérieure à un an.**

Les effets locaux de type irritation de la cavité nasale seraient précurseurs d'effets plus sévères en particulier des cancers ; protéger de l'irritation prolongée permettrait de protéger également du cancer de la cavité nasale. Ainsi, la VGAI long terme protège des effets cancérogènes.

Concernant la VGAI court terme, la revue des méthodes de mesure a permis de recommander la méthode reposant sur un prélèvement par pompage sur un support pré-imprégné avec l'agent dérivatisant 2,4-dinitrophénylhydrazine (2,4 DNPH), désorption à l'acétonitrile et analyse par chromatographie en phase liquide à haute performance– détection aux ultraviolets (CLHP/UV), pour la comparaison des mesures avec la valeur proposée à 3000 $\mu\text{g.m}^{-3}$ pour une durée de 1 heure.

Concernant la VGAI long terme, aucune méthode de mesure reposant sur un système de prélèvement par diffusion passive n'est recommandée pour la comparaison de mesures avec la valeur proposée à 160 $\mu\text{g.m}^{-3}$. Toutefois, dans l'attente d'une méthode validée, la méthode proposée par la norme NF ISO 16000-4 pour le dosage du formaldéhyde peut être considérée comme indicative. Cette méthode ainsi que les méthodes alternatives issues de la littérature nécessitent d'être approfondies.

Date de validation du rapport d'expertise collective par le groupe de travail : 12 décembre 2013.

10 Bibliographie

- AFSSET. (2007). Recommandations pour la qualité de l'air dans les parcs de stationnement couverts. 1-240, Maisons-Alfort, France, Agence Française de Sécurité sanitaire de l'Environnement et du Travail.
- Aiello M, McLaren R (2009) Measurement of airborne carbonyls using an automated sampling and analysis system. *Environmental Science and Technology* **43**(23), 8901-8907.
- Allou L, Marchand C, Mirabel P, Le Calvé S (2008) Aldehydes and BTEX measurements and exposures in university libraries in Strasbourg (France). *Indoor and Built Environment* **17**(2), 138-145.
- Afsset (Agence française de sécurité sanitaire de l'environnement et du travail) (2007b) Propositions de Valeurs Guides de qualité d'Air Intérieur. Formaldéhyde. (Afsset, Maisons-Alfort) 78p.
- Afsset (Agence française de sécurité sanitaire de l'environnement et du travail) (2008) Evaluation des risques sanitaires liés à la présence de formaldéhyde dans les environnements intérieurs et extérieurs. Toxicité du formaldéhyde. Etat des connaissances sur la caractérisation des dangers et choix des valeurs toxicologiques de référence. (Afsset, Maisons-Alfort) 79p.
- Anses (2011) Proposition de valeurs guides de qualité d'air intérieur. Evolution de la méthode d'élaboration des valeurs guides de qualité d'air intérieur. Agence nationale de sécurité sanitaire, Maisons-Alfort, France.
- Anses (2013) Propositions de Valeurs Guides de qualité de l'Air intérieur. Acroléine. Agence nationale de sécurité sanitaire, Maisons-Alfort, France.
- Appelman LM, Woutersen RA, Feron VJ (1982) Inhalation toxicity of acetaldehyde in rats. I. Acute and subacute studies. *Toxicology*. **23**, 293-307.
- Appelman LM, Woutersen RA, Feron VJ, Hooftman RN, Notten WR (1986) Effect of variable versus fixed exposure levels on the toxicity of acetaldehyde in rats. *J. Appl. Toxicol.* **6**, 331-336.
- Babiuk C, Steinhagen WH, Barrow CS (1985) Sensory irritation response to inhaled aldehydes after formaldehyde pretreatment. *Toxicol. Appl. Pharmacol.* **79**, 143-149.
- Banerjee S, Annesi-Maesano I (2012) Spatial variability of indoor air pollutants in schools. A multilevel approach. *Atmospheric Environment* **61**(0), 558-561.
- 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**, 148-155.
- Bittershol G (1974) Epidemiologic investigations on cancer incidence in workers contacted by acetaldol and other aliphatic aldehydes (author's translation). *Arch Geschwulstforsch* **43**(2):172-6.
- Cassee FR, Groten JP, Feron VJ (1996) Changes in the nasal epithelium of rats exposed by inhalation to mixtures of formaldehyde, acetaldehyde, and acrolein. *Fundam Appl. Toxicol.* **29**, 208-218.
- CE (2005) Critical Appraisal of the Setting and Implementation of Indoor Exposure Limits in the EU : The INDEX project. I. Commission européenne, Joint Research Centre (JRC), Institute for Health and Consumer Protection, Physical and Chemical Exposure Unit, I-21020, Ispra (VA), Italy.
- CERTU, Sétra (2006) Fourchettes de concentration de polluants dans l'air en fonction des typologies de sites rural / urbain / périurbain / trafic / industriel. Centre d'études sur les réseaux, les transports, l'urbanisme et les constructions publiques
- CITEPA (2013) Inventaire des émissions de polluants atmosphériques et de gaz à effet de serre en France – séries sectorielles et analyse étendue. Centre Interprofessionnel Technique d'Études de la Pollution Atmosphérique

- Clarisse B, Laurent AM, Seta N, Le Moullec Y, El Hasnaoui A, Momas I (2003) Indoor aldehydes: measurement of contamination levels and identification of their determinants in Paris dwellings. *Environ Res* **92**(3), 245-53. [In eng]
- CSSC (2012) Opinion on Acetaldehyde. Commission européenne, Comité scientifique pour la sécurité du consommateur, Scientific Committee on Consumer Safety (SCCS), SCCS/1468/12
- CSTB – Centre scientifique et technique du bâtiment (2006) Caractérisation des émissions de COV par différents types de produits. Rapport final non publié du 19 décembre 2006
- CTBA – centre technique Bois et Ameublement (2007a) Rapport d'essais n° CTBA-IBC/67/1158/05C/b/c du 03 septembre 2007 Détermination de l'émission de composés volatils (COV, formaldéhyde) à partir de produits liquides à usage spécifique bois : Screening initial et mesure en chambre d'essai d'émission selon la norme NF EN ISO 16000-9 : 200 . Rapport non publié
- CTBA – centre technique Bois et Ameublement (2007b) Rapport d'essais n° CTBA-IBC/67/1158/05C/a du 05 septembre 2007 Détermination de l'émission de composés volatils (COV, formaldéhyde) à partir de produits d'ameublement et d'aménagement intérieur selon la norme NF EN ISO 16000-9 : 2006
- Daher N, Saleh R, Jaroudi E, Sheheitli H, Badr T, Sepetdjian E, Al Rashidi M, Saliba N, Shihadeh A (2010) Comparison of carcinogen, carbon monoxide, and ultrafine particle emissions from narghile waterpipe and cigarette smoking: Sidestream smoke measurements and assessment of second-hand smoke emission factors. *Atmospheric Environment* **44**(1), 8-14.
- De Gouw J, Warneke C, Karl T, Eerdekens G, Van der Veen C, Fall R (2003) Sensitivity and specificity of atmospheric trace gas detection by proton-transfer-reaction mass spectrometry. *International Journal of Mass Spectrometry* **223-224**, 365-382.
- Dellarco VL (1988) A mutagenicity assessment of acetaldehyde. *Mutat. Res.* 195, 1-20.
- Derbez M., Dassonville C. (2011), *Etude pilote de la campagne nationale de connaissance des expositions des enfants dans les écoles*, Rapport final, Programme d'études et de recherche de l'Observatoire de la qualité de l'air intérieur, mars 2011, 142 p. (confidentiel)
- Dorman DC, Struve MF, Wong BA, Gross EA, Parkinson C, Willson GA, Tan YM, Campbell JL, Teeguarden JG, Clewell HJ, III, Andersen ME (2008) Derivation of an inhalation reference concentration based upon olfactory neuronal loss in male rats following subchronic acetaldehyde inhalation. *Inhal. Toxicol.* 20, 245-256.
- Egle JL, Jr. (1970) Retention of inhaled acetaldehyde in man. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 174, 14-19.
- Feng YL, Zhu J (2004) Separation and determination of carbonyl compounds in indoor air using two-step gradient capillary electrochromatography. *Analytical Sciences* **20**(12), 1691-1695.
- Feron VJ (1979) Effects of exposure to acetaldehyde in syrian hamsters simultaneously treated with benzo(a)pyrene or diethylnitrosamine. *Prog. Exp. Tumor. Res.* 24:162-76., 162-176.
- Feron VJ, Krusysse A, Woutersen RA (1982) Respiratory tract tumours in hamsters exposed to acetaldehyde vapour alone or simultaneously to benzo(a)pyrene or diethylnitrosamine. *Eur. J. Cancer Clin. Oncol.* 18, 13-31.
- Fujimura M, Myou S, Kamio Y, Ishiura Y, Iwasa K, Hashimoto T, Matsuda T (1999) Increased airway responsiveness to acetaldehyde in asthmatic subjects with alcohol-induced bronchoconstriction. *Eur. Respir. J.* 14, 19-22.
- Geiss O, Giannopoulos G, Tirendi S, Barrero-Moreno J, Larsen BR, Kotzias D (2011) The AIRMEX study - VOC measurements in public buildings and schools/kindergartens in eleven European cities: Statistical analysis of the data. *Atmospheric Environment* **45**(22), 3676-3684.
- Gilbert NL, Guay M, David Miller J, Judek S, Chan CC, Dales RE (2005) Levels and determinants of formaldehyde, acetaldehyde, and acrolein in residential indoor air in Prince Edward Island, Canada. *Environmental Research* **99**(1), 11-17.

- Gosetti F, Chiuminatto U, Mazzucco E, Robotti E, Calabrese G, Gennaro MC, Marengo E (2011) Simultaneous determination of thirteen polycyclic aromatic hydrocarbons and twelve aldehydes in cooked food by an automated on-line solid phase extraction ultra high performance liquid chromatography tandem mass spectrometry. *J Chromatogr A* **1218**(37), 6308-18. [In eng]
- Gustafson P, Barregard L, Strandberg B, Sällsten G. (2007) The impact of domestic wood burning on personal, indoor and outdoor levels of 1,3-butadiene, benzene, formaldehyde and acetaldehyde *J Environ Monit.* Jan;9(1):23-32.
- Héroux ME, Clark N, *et al.* (2010) Predictors of indoor air concentrations in smoking and non-smoking residences. *International Journal of Environmental Research and Public Health* **7**(8), 3080-3099.
- Herrington J, Fan Z, P. Liou J, Zhang J (2007) Low acetaldehyde collection efficiencies for 24-hour sampling with 2,4-dinitrophenylhydrazine (DNPH)-coated solid sorbents *Environmental Science and Technology*, **41**, 580–585.
- Ho SSH, Yu JZ (2002) Concentrations of formaldehyde and other carbonyls in environments affected by incense burning. *Journal of Environmental Monitoring* **4**(5), 728-733.
- Howe, R. (1995). THRESH: A computer program to compute a reference dose from quantal animal toxicity data using the benchmark dose method. ICF Kaiser Engineers, Inc., Ruston, Louisiana.
- Hulin M, Annesi-Maesano I, Caillaud D (2011) Indoor air quality at school and allergy and asthma among schoolchildren. Differences between rural and urban areas. *Qualité de l'air intérieur dans les écoles et asthme et allergies parmi les écoliers en Auvergne. Différences entre le milieu rural et le milieu urbain* **51**(4), 419-424.
- IARC (1999) - IARC Monographs on the evaluation of the carcinogenic risks of chemical to humans. IARC. <http://www.inchem.org/documents/iarc/iarc/iarc740.htm>.
- INERIS (2011) ACÉTALDÉHYDE. Fiche de données toxicologiques et environnementales des substances chimiques. Institut national de l'environnement industriel et des risques, Version N°2.4
- INRS (2004) Aldéhyde acétique. Fiche toxicologique n°120. Institut national de recherche et de sécurité, Paris, France.
- INRS(2007) MétroPol 001 Aldéhydes. 18p.
- IPCS (International Programme on Chemical Safety) (2005) Harmonization Project Document No. 2 Chemical-specific adjustment factors for interspecies differences and human variability : guidance document for use of data in dose/concentration assessment. (OMS, Genève) 100p.
- Kato Y, Shinohara N, Yoshinaga J, Uchida M, Matsuda A, Yoneda M, Shibata Y (2008) Determination of ¹⁴C/ ¹²C of acetaldehyde in indoor air by compound specific radiocarbon analysis. *Atmospheric Environment* **42**(6), 1049-1056.
- Katragadda HR, Fullana A, Sidhu S, Carbonell-Barrachina ÁA (2010) Emissions of volatile aldehydes from heated cooking oils. *Food Chemistry* **120**(1), 59-65.
- Kruysse A, Feron VJ, Til HP (1975) Repeated exposure to acetaldehyde vapor. Studies in Syrian golden hamsters. *Arch. Environ. Health.* 30, 449-452.
- Lam C.-W., Casanova M. and Heck H.D. (1986) - Decreased extractability of DNA from proteins in the rat nasal mucosa after acetaldehyde exposure. *Fundam Appl Toxicol*, 6, 541-550.
- Larroque V, Desauzier V, Mocho P (2006) Development of a solid phase microextraction (SPME) method for the sampling of VOC traces in indoor air. *Journal of Environmental Monitoring* **8**(1), 106-111.
- LCSQA-INERIS (2008). Mesure du formaldéhyde. Laboratoire central de surveillance de la qualité de l'air, INERIS. Rapport réf. : LCSQA-INERIS-DRC-08-94304-15167A version finale.

- LCSQA-INERIS (2009) ; Mesure du formaldéhyde. Laboratoire central de surveillance de la qualité de l'air, INERIS. Rapport réf. : LCSQA-INERIS-DRC-09-103369-12115A.
- LCSQA-INERIS (2012) L'acétaldéhyde : Métrologie et état des lieux des niveaux de concentration en air intérieur. Laboratoire central de surveillance de la qualité de l'air, INERIS. Rapport réf. : LCSQA-INERIS-DRC-12-126716-10615B
- LCSQA-INERIS (2013) Mesure des composés organiques d'intérêt en air intérieur: composés carbonylés. Laboratoire central de surveillance de la qualité de l'air, INERIS. Rapport réf. : LCSQA-INERIS-DRC-13-136111-04978A (non publié)
- LCPP/LHVP/RATP (2010) Programme Primequal 2/PREDIT « Evaluation de l'exposition des citoyens aux polluants atmosphériques au cours de leurs déplacements dans l'agglomération parisienne »
- Lin TC, Krishnaswamy G, Chi DS (2008) Incense smoke: clinical, structural and molecular effects on airway disease. *Clin Mol Allergy* **6**, 3. [In eng]
- Liu LJ, Dills RL, Paulsen M, Kalman DA (2001) Evaluation of media and derivatization chemistry for six aldehydes in a passive sampler. *Environ Sci Technol* **35**(11), 2301-8. [In eng]
- Lovreglio P, Carrus A, Iavicoli S, Drago I, Persechino B, Soleo L. Indoor formaldehyde and acetaldehyde levels in the province of Bari, South Italy, and estimated health risk. *J Environ Monit.* 2009 May;11(5):955-61
- Marchand C, Bulliot B, Le Calvé S, Mirabel P (2006) Aldehyde measurements in indoor environments in Strasbourg (France). *Atmospheric Environment* **40**(7), 1336-1345.
- Marchand C, Le Calvé S, Mirabel P, Glasser N, Casset A, Schneider N, de Blay F (2008) Concentrations and determinants of gaseous aldehydes in 162 homes in Strasbourg (France). *Atmospheric Environment* **42**(3), 505-516.
- Morris JB (1997) Dosimetry, toxicity and carcinogenicity of inspired acetaldehyde in the rat. *Mutat. Res.* 380, 113-124.
- Myou S, Fujimura M, Nishi K, Matsuda M, Ohka T, Matsuda T (1994) Potentiating effect of inhaled acetaldehyde on bronchial responsiveness to methacholine in asthmatic subjects. *Thorax.* 49, 644-648.
- Myou S, Fujimura M, Nishi K, Ohka T, Matsuda T (1993) Aerosolized acetaldehyde induces histamine-mediated bronchoconstriction in asthmatics. *Am. Rev. Respir. Dis.* 148, 940-943.
- Nazaroff WW, Singer BC (2004) Inhalation of hazardous air pollutants from environmental tobacco smoke in US residences. *J Expo Anal Environ Epidemiol* **14 Suppl 1**, S71-7. [In eng]
- NIOSH – Manual of Analytical Methods – Methods n°2018 Aliphatic aldehydes, issue 1 – march 2003 (<http://www.cdc.gov/niosh/docs/2003-154/pdfs/2018.pdf>, accédé le 4/11/2013).
- Norme NF EN ISO 16000-1 (2006) Air intérieur – Partie 1 – Aspects généraux de la stratégie d'échantillonnage. AFNOR
- Norme NF ISO 16000-3 (2011) Air intérieur - Partie 3 : dosage du formaldéhyde et d'autres composés carbonylés - Méthode par échantillonnage actif. AFNOR
- Norme NF ISO 16000-4 (2012). Air intérieur - Partie 4 : dosage du formaldéhyde - Méthode par échantillonnage diffusif. AFNOR
- Norme NF EN ISO 16000-9 (2006). Air intérieur - Partie 9 : dosage de l'émission de composés organiques volatils de produits de construction et d'objets d'équipement - Méthode de la chambre d'essai d'émission. AFNOR
- Norme NF X 43-264 (2011) Qualité de l'air - Air des lieux de travail - Prélèvement et dosage d'aldéhydes par pompage sur supports imprégnés de 2,4 DNPH et dosage par chromatographie en phase liquide CLPH
- Norme NF EN 482 (2012) Atmosphères des lieux de travail - Exigences générales concernant les performances des modes opératoires de mesurage des agents chimiques. AFNOR (Indice de classement : X43-277)

Norme NF X 50-110 (2003) - Qualité en expertise - Prescriptions générales de compétence pour une expertise. AFNOR

Norme XP X43-402 (1995) - Qualité de l'air - Stratégie d'échantillonnage des polluants chimiques de l'atmosphère intérieure des locaux – Recommandations. AFNOR

Norme XP X43-403 (1999) - Qualité de l'air - Audit de la qualité de l'air dans les locaux non industriels - Bâtiments à usage d'habitation et locaux similaires. AFNOR

Northway MJ, De Gouw JA, Fahey DW, Gao RS, Warneke C, Roberts JM, Flocke F (2004) Evaluation of the role of heterogeneous oxidation of alkenes in the detection of atmospheric acetaldehyde. *Atmospheric Environment* **38**(35), 6017-6028.

OEHHA (Office of Environmental Health Hazard Assessment) (OEHHA) (2008) Acetaldehyde Reference Exposure Level. Appendix D1. Technical Support Document. Air toxics Hot Spots Program Technical Support Document for the Derivation of Noncancer Reference Exposure Levels p4-41 (OEHHA, Oakland, California) 131p.

OMS IPCS (1995) - Environmental health criteria 167: acetaldehyde. World Health Organisation, International Program on Chemical Safety (IPCS). Geneva. <http://www.inchem.org/documents/ehc/ehc/ehc167.htm>

OMS (2006) Development of WHO guidelines for indoor air quality. Organisation mondiale de la santé, world health organization, Bonn, Germany

OMS (2009) WHO guidelines for indoor air quality: dampness and mould. Organisation mondiale de la santé, World Health Organization, WHO Regional Office for Europe

OMS (2010) WHO guidelines for indoor air quality: selected pollutants. Organisation mondiale de la santé, World Health Organization, WHO European Centre for Environment and Health, Bonn Office. WHO Regional Office for Europe

Onishi M, Sekine Y, Sugihara K, Kitasaka K, Shimajiri H (2007) A passive sampler for the determination of carbonyl compounds in indoor air employing O-(4-cyano-2-ethoxybenzyl)hydroxylamine as reactive adsorbent. *Journal of Health Science* **53**(4), 413-422.

OQAI (2006) Campagne nationale Logements : État de la qualité de l'air dans les logements français. Observatoire de la qualité de l'air intérieur

Osawa H, Hayashi M (2009) Status of the indoor air chemical pollution in Japanese houses based on the nationwide field survey from 2000 to 2005. *Building and Environment* **44**(7), 1330-1336.

Prieto L, Gutierrez V, Cervera A, Linana J (2002) Airway obstruction induced by inhaled acetaldehyde in asthma: repeatability relationship to adenosine 5'-monophosphate responsiveness. *J. Investig. Allergol. Clin. Immunol.* **12**, 91-98.

Prieto L, Sanchez-Toril F, Brotons B, Soriano S, Casan R, Belenguer JL (2000) Airway responsiveness to acetaldehyde in patients with asthma: relationship to methacholine responsiveness and peak expiratory flow variation. *Clin. Exp. Allergy.* **30**, 71-78.

Sandner F., Dott W., Hollander J. (2001) Sensitive indoor air monitoring of formaldehyde and other carbonyl compounds using the 2,4-dinitrophenylhydrazine method. *International Journal of Hygiene and Environmental Health* **203**(3), 275-279.

Sante Canada (2000) - Loi canadienne sur la protection de l'environnement, 1999. Liste des substances d'interet prioritaire Rapport d'evaluation por l'acetaldehyde. Ministere des Travaux publics et des Services gouvernementaux. Ottawa, Ontario. www.hc-sc.gc.ca/francais/.

Saldiva PH, do Rio Caldeira MP, Massad E, Calheiros DF, Cardoso LM, Bohm GM, Saldiva CD (1985) Effects of formaldehyde and acetaldehyde inhalation on rat pulmonary mechanics. *J. Appl. Toxicol.* **5**, 288-292.

Shiraishi T, Soma Y, Ishitani O, Sakamoto K (2001) Application of an integrated PrepStation-GC-NPD system to automated continuous measurement of formaldehyde and acetaldehyde in the atmosphere. *Journal of Environmental Monitoring* **3**(6), 654-660.

- Silverman L, Schulte HF, First MW. (1946) Further studies on sensory response to certain industrial solvent vapors. *J Ind Hyg Toxicol.* Nov ; 28(6):262-6.
- Skog, A (1950) Toxicologieal Investigation of Lower Aliphatic Aldehydes: I. Toxicity of Formaldehyde, Acetaldehyde, Propionaldehyde and Butyraldehyde; as well as of Acrolein and Crotonaldehyde. *Acta Pharmacologica et Toxicologica.* 6(4): 299–318.
- St-Jean M, St-Amand A, Gilbert NL, Soto JC, Guay M, Davis K, Gyorkos TW (2012) Indoor air quality in Montréal area day-care centres, Canada. *Environmental Research* **118**, 1-7.
- Steinhagen WH, Barrow CS (1984) Sensory irritation structure-activity study of inhaled aldehydes in B6C3F1 and Swiss-Webster mice. *Toxicol. Appl. Pharmacol.* 72, 495-503.
- Teeguarden JG, Bogdanffy MS, Covington TR, Tan C, Jarabek AM (2008) A PBPK model for evaluating the impact of aldehyde dehydrogenase polymorphisms on comparative rat and human nasal tissue acetaldehyde dosimetry. *Inhal. Toxicol.* 20, 375-390.
- Tsai SW, Hee SS (1999) A new passive sampler for regulated workplace aldehydes. *Appl Occup Environ Hyg* 14(4), 255-62. [In eng]
- Uchiyama S, Aoyagi S, Ando M (2004) Evaluation of a diffusive sampler for measurement of carbonyl compounds in air. *Atmospheric Environment* 38(37), 6319-6326.
- Uchiyama S, Inaba Y, Kunugita N (2010) Determination of acrolein and other carbonyls in cigarette smoke using coupled silica cartridges impregnated with hydroquinone and 2,4-dinitrophenylhydrazine. *J Chromatogr A* 1217(26), 4383-8. [In eng].
- US EPA (US Environmental Protection Agency) (1999) TO-11A Compendium of Methods for the Determination of Toxic Organic Compounds in Ambient Air Second Edition Compendium Method TO-11A Determination of Formaldehyde in Ambient Air Using Adsorbent Cartridge Followed by High Performance Liquid Chromatography (HPLC) [Active Sampling Methodology]. 56p.
- Zhang J, Zhang L, Fan Z, Ilacqua V (2000) Development of the Personal Aldehydes and Ketones Sampler Based upon DNSH Derivatization on Solid Sorbent. *Environ Sci Technol* 34(12), 2601-2607.
- Zurek G, Büldt A, Karst U (2000) Determination of acetaldehyde in tobacco smoke using N-methyl-4-hydrazino-7-nitrobenzofurazan and liquid chromatography/mass spectrometry. *Fresenius' Journal of Analytical Chemistry* 366(4), 396-399.

ANNEXES

Annexe 1 : Classification et étiquetage de l'acétaldéhyde

Le règlement n°1272/2008, intitulé CLP (« Classification, Labelling and Packaging »), entré en vigueur en janvier 2009, a modifié les directives 67/548/CEE et 1999/45CE et les abrogera au plus tard le 1^{er} juin 2015³⁴. Une période de transition est néanmoins prévue durant laquelle l'ancien et le nouveau système de classification et d'étiquetage coexistent. De nouvelles classes de danger et des critères de classification différentes sont proposés par le règlement CLP.

Le Tableau XX présente la classification européenne de l'acétaldéhyde selon l'ancienne et le Tableau XXI selon la nouvelle classification.

Tableau XX : Classification et étiquetage de l'acétaldéhyde (n°CAS : 75-07-0) selon la Directive 67/548/CEE



Classification	Étiquetage
R12 R40 R36/37 Phrases de risque : R12 : Extrêmement inflammable. R40 : Effet cancérogène suspecté – preuves insuffisantes R36/37 : Irritant pour les yeux et les voies respiratoires.	F+ ; Xn  R : 12-40-36/37 S : 16-33-36/37 Phrases de sécurité : S16 : Conserver à l'écart de toute flamme ou source d'étincelles – Ne pas fumer S33 : Éviter l'accumulation de charges électrostatiques S36/37 : Porter un vêtement de protection et des gants appropriés

Tableau XXI : Classification et étiquetage de l'acétaldéhyde (n°CAS : 75-07-0) selon le règlement CLP

Classification	Étiquetage	
Code(s) des classes et catégories de danger	Code(s) des pictogrammes, Mentions d'avertissement	Code(s) des mentions de danger
Flam. Liq. 1 Carc. 2 Eye Irrit. 2 STOT SE 3	 GHS02, GHS08, GHS07 Dgr	H224 H351 H319 H335

³⁴ Sauf dispositions particulières prévues par le texte, la mise en application du nouveau règlement deviendra obligatoire à partir du 1^{er} décembre 2010 pour les substances et du 1^{er} juin 2015 pour les mélanges

Codes des pictogrammes

GHS02 : Substance inflammable

GHS08 : Cancérogénicité catégorie 2

GHS07 :

Dgr : Danger

Codes de mention de Danger :

H224 : Liquides inflammables catégorie 1

H351 : Susceptible de provoquer le cancer (voie respiratoire)

H319 : Provoque une sévère irritation des yeux.

H335 : Peut irriter les voies respiratoires.

Annexe 2 : Présentation des positions divergentes

Non concerné

Annexe 3 : Rapport d'évaluation des modèles pharmacocinétiques à base physiologique (PBPK) qui ont été publiés par Teeguarden et al. 2008.

Évaluation des modèles pharmacocinétiques à base physiologique (PBPK) qui ont été publiés par Teeguarden et al. 2008 :

"A PBPK model for evaluating the impact of aldehyde dehydrogenase polymorphisms on comparative rat and human nasal tissue acetaldehyde dosimetry".

Rappel du contexte:

Dans le cadre d'une construction de VGAI pour l'acétaldéhyde, il a été demandé d'évaluer les modèles pharmacocinétiques à base physiologique (PBPK)¹ de l'Homme et celui du rat décrits par Teeguarden *et al.* (2008).

La démarche consiste à convertir la dose externe d'exposition chez le rat (Dorman *et al.* 2008) en une dose interne à l'aide du modèle PBPK rat (Teeguarden *et al.* (2008). Cette dose interne correspond à une concentration tissulaire au niveau nasal d'acétaldéhyde.

Chez l'Homme, on peut s'attendre à ce qu'une même concentration tissulaire au niveau nasal provoque les mêmes effets (sous réserve d'application d'un facteur d'incertitude de 2.5, relative à la composante toxicodynamique). Un modèle PBPK humain a été utilisé pour prédire les concentrations atmosphériques correspondantes en acétaldéhyde.

Documents consultés

a-) A PBPK model for evaluating the impact of aldehyde dehydrogenase polymorphisms on comparative rat and human nasal tissue acetaldehyde dosimetry". Teeguarden *et al.* 2008

b-) Physiologically based modeling of vinyl acetate uptake, metabolism, and intracellular pH changes in the rat nasal cavity. Plowchalk *et al.* 1997.

c-) Characterization and application of physiologically based pharmacokinetic models in risk assessment, OMS 2010.

d-) Advances in Inhalation Dosimetry of Gases and Vapors with Portal of Entry Effects in the Upper Respiratory Tract. US EPA 2009.

¹ Il s'agit plus précisément d'un modèle CFD-PBPK, CFD pour computational fluid dynamics

D'une manière générale, ce qu'on demande pour utiliser un modèle PBPK peut être résumé à travers ces « lignes directrices » issues du document de l'OMS (Cf. figure 1).

Le niveau de confiance d'un modèle repose sur l'analyse de la structure globale du modèle, la simulation et validation, et enfin un regard sur la fiabilité avec l'analyse de sensibilité et des incertitudes.

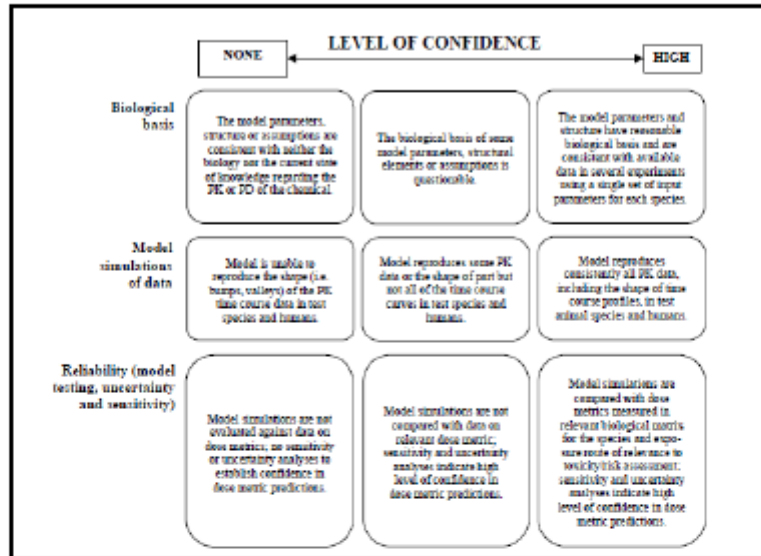


Figure 1: niveau de confiance d'un modèle PBPK

1-) Base physiologique

Chez l'homme comme chez le rat, il existe deux voies de flux d'air dans la cavité nasale (figure 2) : une voie latérale et une voie ventrale.

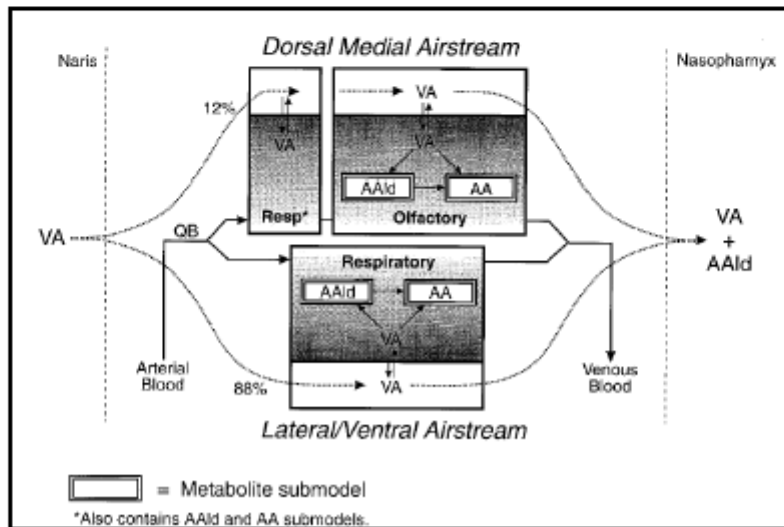


Figure 2 : Selon Plowchalk *et al* 1997

a-Description du modèle PBPK

Les modèles (rat et homme) dont il est question sont ceux décrits dans l'article de Teeguarden *et al.* 2008. Ils découlent des travaux de Plowchalk *et al.* 1997 qui ont développé un modèle PBPK chez le rat (cavité nasale) pour l'acétate de vinyle.

En s'inspirant des travaux précédents, Teeguarden *et al.* ont développé un modèle PBPK pour l'acétaldéhyde pour le rat avec 5 compartiments : tissu respiratoire dorsale, tissus olfactifs dorsale (antérieure et postérieure), tissus respiratoire ventrale (antérieure et postérieure).

Pour l'Homme, le modèle est réduit à 4 compartiments, les tissus olfactifs dorsale (antérieure et postérieure) ne font qu'un.

Ces modèles permettent de décrire l'absorption et la distribution d'acétaldéhyde au niveau de la cavité nasale.

L'anatomie de la cavité nasale du rat est bien renseignée et a été bien décrite dans de nombreux articles cités par les auteurs.

b-Paramètres utilisés dans les modèles

-paramètres physiologiques :

Les paramètres physiologiques « généraux » (débit cardiaque, débit sanguin au niveau de la cavité nasale, ventilation) renseignés dans les modèles rat et homme sont ceux qui sont retrouvés classiquement dans la littérature.

Les paramètres physiologiques plus spécifiques à la cavité nasale (surface et volume des différents tissus) sont issus principalement de 3 autres publications (bogdanffy *et al.* 1997, 1987, Plowchalk *et al.* 1997).²

-paramètres spécifiques de l'acétaldéhyde

Les constantes métaboliques utilisées pour les différents tissus (V_{max} et K_m de l'Aldh) sont issues de revue de la littérature. Ces valeurs ne semblent pas aberrantes, étant données la richesse en nombre de publications sur l'activité, les polymorphismes génétiques des aldéhydes déshydrogénase.

A noter qu'un certain nombre d'hypothèses ont été réalisées sur l'estimation de V_{max} chez l'homme à partir de données chez le rat, certaines ont été obtenue par lissage, c'est à dire après par optimisation à l'aide du logiciel de simulation ACSL à partir des données mesurées chez le rat, et ne correspondent donc pas forcément à des valeurs retrouvées dans la littérature.

Pour certaines valeurs de K_m (1/affinité) les auteurs ont considéré qu'elles étaient équivalentes chez les deux espèces, ce qui semble correct (puisque l'affinité est bien conservée entre les espèces).

Les constantes physicochimiques (coefficient de partage) utilisées sont issues de la publication de Plowchalk *et al.* 1997 pour le coefficient de partage sang/air de l'acétaldéhyde du rat. Selon cette publication, il a été mesuré.

Pour le coefficient de partage sang/air de l'acétaldéhyde de l'Homme, il est issu d'une publication de Jones *et al.* 1995 (publi non lu).

Pour rappel, il est nécessaire de bien connaître les valeurs de ces coefficients de partage, puisque le taux de fixation d'un gaz dépend du coefficient de partition des molécules de gaz

² Il est aujourd'hui recommandé de fournir des intervalles, voire de limites pour ces valeurs.

entre deux milieux : l'air et le sang durant la phase d'absorption et le sang et les autres tissus durant la phase de distribution.

Les équations sont décrites en annexe et ne semblent pas comprendre d'erreur de syntaxes : on y retrouve les équations de base des modèles PBPK.

Pour chaque compartiment, les auteurs ont choisi un modèle diffusion limitée ³ pour passer du flux d'air au flux sanguin.

N'ayant pas eu accès au code ACSLx, il n'a pas été possible de vérifier plus en détail le bilan de masse globale (qui doit être égale à 0). Cette opération permet de s'assurer que le codage en langage ACSLX ne présente pas d'erreur.

En conclusion, la **base physiologique** des deux modèles semble plausible. Sur la base de la figure 1 (doc OMS), le niveau de confiance pour la **base physiologique** des modèles serait « moyen »

2- Simulation et validation.

a-) La partie du modèle PBPK chez le rat qui permet de connaître la concentration tissulaire (cavité nasale) de l'acétaldéhyde suite à différentes expositions atmosphérique a été calibré partir des données rats (Morris et al 1997). Cette calibration a permis une meilleure estimation de la Vmax de l'ALDH 2 du rat des tissus de l'épithélium respiratoire et olfactifs.

Une calibration ne constitue pas une validation du modèle rat (il y a nécessité de confronter des données mesurées avec celles calculées par le modèle).

Cependant la figure 3 de l'article permet d'avoir cette comparaison avant calibration. L'inspection visuelle (car il n'existe pas de méthode statistique pour la validation des modèles PBPK) est satisfaisante⁴ : pour des expositions à des concentrations diverses, il y a une bonne adéquation entre ce qui est mesuré et ce qui calculé.

b- La partie du modèle PBPK chez l'homme qui permet de reconstruire l'exposition atmosphérique sur la base de la concentration tissulaire (cavité nasale) de l'acétaldéhyde précédemment établie chez le rat n'a pas été confronté à des données mesurées. Il n'existe donc pas d'inspection visuelle pour juger de la validation du modèle PBPK Homme.

En conclusion, sur la base de la figure 1 (doc OMS), le niveau de confiance pour la partie « Simulation et validation », des modèles serait « faible ».

³ Il faudrait vérifier si la perméabilité membranaire semble être un facteur limitant à la pénétration de l'acétaldéhyde au sein des tissus la cavité nasale, ce qui justifieraient l'utilisation de ce type de modèles avec perméabilité membranaire

⁴ Il est recommandé que le rapport entre valeur prédite et valeur mesurée soit inférieure à deux. Nous n'avons pas accès aux données brutes pour établir ce rapport.

3- fiabilité avec l'analyse de sensibilité et des incertitudes.

a-) L'analyse de Monte Carlo est l'approche probabiliste la plus utilisée avec les modèles PBPK car elle est la manière la plus simple d'incorporer la variabilité dans ces modèles. L'objectif est de cette analyse de Monte Carlo est de caractériser qualitativement et quantitativement la variabilité et l'incertitude dans les estimations.

On peut mesurer l'incertitude, en faisant varier un paramètre physiologique, un coefficient de partage (physicochimique) ou bien un paramètre biochimique dans des valeurs réalistes. On peut ensuite regarder de manière théorique en quoi ces variations influent sur les résultats de sortie, comme par exemple les concentrations tissulaire d'acétaldéhyde. Dans ce cas, on n'obtient plus une concentration unique, mais une distribution de probabilité, avec une médiane et un 95 percentile.

Selon l'OMS, il suffit de faire le ratio entre le 95 et la médiane pour mesurer cette incertitude : élevé, moyenne ou faible⁵.

Ceci n'a pas été réalisé par les auteurs

b- L'analyse de sensibilité permet d'identifier les paramètres les plus influents du modèle, ceux sur lesquels doivent être concentrés les efforts d'estimation. L'objectif est de déterminer les paramètres qui influencent le plus les résultats, c'est-à-dire ceux pour lesquels il est important d'avoir des valeurs précises si l'on veut augmenter la fiabilité des prédictions du modèle.

Il est nécessaire de faire varier un paramètre qui peut être là encore physiologique, physicochimique, et regarder si cela influe sur la concentration tissulaire en acétaldéhyde.

Ainsi plus leur valeur est proche de 1 en valeur absolue plus le paramètre a de l'influence sur le paramètre de sortie.

Selon les critères de l'OMS, on peut classer cette sensibilité en élevé, moyenne ou faible⁶.

Les auteurs ont réalisé une analyse de sensibilité : par exemples pour les coefficients de partage tissus/air et tissu/sang (rat et homme), il en ressort que cette sensibilité est élevée (>à 0.8). Ces paramètres ont été estimés à partir d'autres publications.

⁵ Uncertainty analysis results are summarized as high uncertainty (value could be a factor of 2 or higher), medium uncertainty (value could be a factor between 0.3 and 2) or low uncertainty (value could be a factor of 0.3 or lower)

⁶ high (absolute value greater than or equal to 0.5), medium (absolute value greater than or equal to 0.2 but less than 0.5) or low (absolute value greater than or equal to 0.1 but less than 0.2)

Au final le niveau de confiance qu'on peut avoir en un modèle est la combinaison ⁷entre analyse de la sensibilité et de l'incertitude, avec une échelle de faible à élevé en fonction des critères établie par l'OMS (figure 3).

		UNCERTAINTY		
		High	Medium	Low
SENSITIVITY	High			
	Medium			
	Low			

Figure 3 : niveau de confiance, fiabilité (selon OMS, 2010)

On ne peut pas à ce jour réaliser cette dernière étape puisque l'analyse des incertitudes n'a pas été faite.

En conclusion, sur la base de la figure 1 (doc OMS), le niveau de **fiabilité avec l'analyse de sensibilité et des incertitudes** des modèles serait « faible » (pour absence de données)

Conclusion

En conclusion, en se basant sur les recommandations de l'OMS ;

Base physiologique,

Niveau de confiance moyen

Simulation et validation

Niveau de confiance faible

Fiabilité (analyse des incertitudes et sensibilité)

Niveau de confiance faible

En conclusion, à mon avis ces modèles ne peuvent pas être utilisés, pour établir une VGAI. Il n'existe pas de validation du modèle PBPK chez l'Homme, et l'analyse des incertitudes qui aurait permis de lui attribuer un niveau de fiabilité de moyen à élevé n'a pas été réalisé.

⁷ Pour pouvoir utiliser un modèle, il est préférable de rester dans les « cases blanches ».

Annexe 4: Principaux critères et exigences de la norme NF EN 482 : 2006.

Critères	Exigences
Origine de la méthode	La méthode doit avoir été publiée dans une source acceptable
Description de la procédure de mesurage	La description doit comprendre toutes les informations nécessaires pour mener à bien la procédure et indique, en outre, l'incertitude élargie qui peut être atteinte, l'intervalle de mesure, la durée d'échantillonnage, les interférences et les informations relatives aux conditions environnementales ou autres qui peuvent avoir une influence sur les performances de la procédure de mesurage.
Conditions d'échantillonnage	<p>Les conditions d'échantillonnage doivent être précisées, notamment les éléments suivants :</p> <ul style="list-style-type: none"> • Description de l'échantillonneur • Débit de prélèvement • Volume d'air recommandé (ou durée de prélèvement) • Débit de diffusion • Conditions environnementales <p><u>Exigences supplémentaires :</u></p> <p>Dans le cas d'un échantillonnage d'un aérosol, le dispositif d'échantillonnage doit être conforme aux exigences de la norme EN 13205 pour le type d'aérosol prélevé (inhalable ou alvéolaire)</p> <p>Des exigences supplémentaires spécifiées dans l'EN838, EN1076, EN1231, EN 1232, EN 12919, EN 13205, EN 13890 et EN 45544 doivent être satisfaites pour des types particuliers de procédures et de dispositifs de mesurage.</p>
Transport et stockage	<p>Une description précise des conditions de transport et de stockage (conditionnement, température, durée...) ainsi que des informations sur la stabilité des échantillons doivent être mentionnées dans le cas d'échantillons critiques.</p> <p>Dans les autres cas, un bref descriptif doit être mentionné. La durée de conservation des échantillons avant analyse doit être précisée.</p>
Préparation de l'échantillon	Les conditions de manipulation de l'échantillon doivent être décrites
Technique analytique	Les conditions analytiques doivent être précisées
Domaine de validation	
Sélectivité	La procédure de mesurage doit spécifier les informations appropriées sur la nature et l'ampleur des interférences

Annexe 5 : Description des méthodes, données de validation, performances et caractéristiques

- **Méthode n°1 : Échantillonnage par pompage sur support imprégné de 2,4 DNPH – analyse par HPLC-UV**

- (1) NF ISO 16000-3 (décembre 2011)
- (2) NF X 43 264 (avril 2011)
- (3) INRS MétroPol 001 (octobre 2007)
- (4) US EPA TO 11A (janvier 1999)
- (5) NIOSH 2018 (mars 2003)
- (6) Sandner *et al.* 2001

DESCRIPTION				
Paramètres		Données générales		Détails particuliers ⁽¹⁾
Gaz/ Particules en suspension Gaz et particules en suspension		Forme gazeuse		
Mesure directe				
Détections		NC		
Mesure en continu		NC		
Mesure indirecte				
Prélèvement	Actif sans enrichissement	NC		
	Actif avec enrichissement/	(1) (6) Prélèvement actif (passage d'un flux d'air au moyen d'une pompe) sur tube contenant un support imprégné de 2,4 DNPH Cartouche ou tube contenant un support imprégné de 2,4 DNPH commerciale ou préparée en laboratoire		Support : gel de silice 350 mg minimum 1) le plus souvent

DESCRIPTION			
Paramètres		Données générales	Détails particuliers ⁽¹⁾
	Débit	1) et 5) de 100 à 1500 mL.min ⁻¹ 2) de 100 à 1000 mL.min ⁻¹ 3) de 200 à 1000 mL.min ⁻¹ 4) de 100 à 2000 mL.min ⁻¹ 6) 1 L. min ⁻¹	
	Volume	1) entre 6 et 720 litres 2) entre 48 et 480 litres 3) 60 litres recommandés 4) entre 10 et 1000 litres 5) entre 1 et 15 litres 6) 60 litres	5) pour des concentrations entre 0,68 et 15 mg.m-3
	Durée	1) de 5 minutes à 24 heures 2) 8 heures 3) 8 heures 4) de 1 à 24 heures 6) 1h	
Analyse	Préparation échantillon	1) Stockage des échantillons au réfrigérateur dans un récipient contenant du charbon de bois granulaire (durée ne devant pas dépasser 30 jours) - Désorption solvant à l'acétonitrile (5 mL) 2) Désorption solvant à l'acétonitrile ou mélange acétonitrile/dichlorométhane (1 à 10 mL) (dans les 24 h, le délai ne peut excéder 15 jours)	
	Technique d'analyse	Chromatographie en phase liquide haute performance avec détection UV ($\lambda = 360\text{nm}$)	

DESCRIPTION		
Paramètres	Données générales	Détails particuliers ⁽¹⁾
Paramètres analytiques	1) Colonne C18 Éluant mélange acétonitrile / eau (60/40) Débit éluant 1 mL.min ⁻¹ Volume injecté de 25 µL	
	3) Colonne C18 Éluant mélange acétonitrile / eau (60/40) Débit éluant 1 mL.min ⁻¹ Volume injecté de 20 µL	
	5) colonne C18 Éluant mélange acétonitrile / eau (51/49) Débit éluant 1,3 mL.min ⁻¹ Volume injecté de 20 µL	
Étalonnage	6) colonne inertsil ODS 80 A 150 mm * 3 mm Eluant A : eau / THF (80/20) B acétonitrile Débit éluant 1 mL.min ⁻¹ Volume injecté de 10 µL	
	1) Gamme à partir d'au moins 5 niveaux d'étalon préparé dans l'acétonitrile à partir du dérivé DNPH 2) Gamme étalon de 3 solutions titrées du dérivé hydrazone d'acétaldéhyde 3) Externe avec des dérivés cristallisés de l'acétaldéhyde 5) Gamme à partir d'au moins 6 niveaux d'étalons préparés dans l'acétonitrile à partir du dérivé DNPH	
Limites de quantification / détection	1) Non renseignées pour l'acétaldéhyde. 4) LD : 0,50 µg par échantillon ou 1 µg.m ⁻³ pour 500 Litres d'air prélevé 5) LD = 0,2 µg sur le support soit 3,3 µg.m ⁻³ pour 60 L d'air prélevé, LQ = 0,68 µg sur le support, soit 11,3 µg.m ⁻³ pour 60 L d'air prélevé 6) LD = 0,1 µg.m ⁻³ pour 60 litres d'air prélevés	

DESCRIPTION		
Paramètres	Données générales	Détails particuliers ⁽¹⁾
	LQ = 0,3 µg.m ⁻³ pour 60 litres d'air prélevés	
Incertitudes élargies	Aucune donnée d'incertitude élargie n'est disponible, les données d'incertitude renseignées sont les suivantes : 5) Fidélité analytique : 31%	

DONNEES DE VALIDATION		
Paramètres	Données générales	Détails particuliers ⁽¹⁾
Données de validation expérimentale du débit d'échantillonnage	NC	
Capacité / Volume de claquage	1) capacité minimale exigée de 75µg de formaldéhyde avec une efficacité de prélèvement de 95% au débit 1.5L/min 3) une cartouche contenant 500 mg de gel de silice imprégné à 1% de DNPH peut piéger 2,5.10 ⁻⁵ mole d'aldéhyde monofonctionnel 5) quantité stœchiométrique maximale d'acétaldéhyde pouvant être piégée avec 1 mg de DNPH sur le gel de silice dans le tube Supelco S10 LpDNPH = 222 µg. Étude du claquage en atmosphère humide et sèche, prélèvement à 1 L.min ⁻¹ : capacité limite 158 µg en air humide et 178 µg en air sec.	5) le protocole précise que la capacité maximale pour le support Supelco est de 105 µg d'acétaldéhyde (correspondant aux 2/3 de la quantité conduisant au claquage du support).
Taux de récupération	5) Le taux de récupération d'échantillons dopés avec 3 µg d'acétaldéhyde et stockés à 5°C dans le noir pendant 30 jours est de 102%	
Influence des conditions environnementales sur le prélèvement	2), 3) Influence de la température (°C) et humidité relative HR (%)	3) Si T°C et HR% élevées, il y a un risque de saturation
Conditions de transport	A transporter à l'abri de la lumière et dans un contenant réfrigéré	
Conditions de conservation et de stockage avant analyse	2), 3), 4) stockage à 4°C avant et après prélèvement, à l'abri de la lumière et analyse rapide après prélèvement	2) une dégradation des performances peut être observée avec le temps

DONNEES DE VALIDATION		
Paramètres	Données générales	Détails particuliers ⁽¹⁾
Interférences possibles sur le prélèvement et sur l'analyse	<p>1) Prélèvement à effectuer à l'abri de la lumière 1), 2) composés organiques ayant le même temps de rétention et même absorbance si présence ozone (mettre un décomposeur, une cartouche épuratrice, par ex. filtre de KI ou FeS) ; présence NO₂ 3) acétone en grande quantité notamment lors de la préparation des tubes ; NO₂ à forte concentration ; T°C et H% élevées</p>	<p>2) l'ozone réagit avec l'hydrazone formé</p> <p>2) 3) NO₂ réagit avec l'hydrazone formé notamment avec les insaturés</p>
Linéarité de réponse du détecteur (instrument d'analyse)	6) vérifiée sur la gamme 0,1 à 500 µg.m ⁻³	
Domaine de validation	<p>1) <i>a priori</i> applicable de 1 µg/m³ à 1 mg/m³ 5) 0,68 à 105 µg sur le support soit 11,3 à 1750 %g.m⁻³ pour 60 L d'air prélevé</p>	
Coefficient de désorption / Efficacité de désorption	5) > 99%, déterminée par dopage de tube Supelco S10 LpDNPH avec 1,5 à 20 µg d'acétaldéhyde, ce qui correspond à une concentration de 25 à 333 µg.m ⁻³ pour 60 L d'air prélevés.	

Annexe 6: Méthodes de mesure actives alternatives pour l'acétaldéhyde identifiées dans la littérature

N°	Mode d'échantillonnage	Dérivatisation	Désorption	Analyse	Durée de prélèvement	Références
ACTIF						
A	Pompage par barbotage avec une solution aqueuse de PFBHA (4 en série)	PFBHA +/- BSTFA	Dichlorométhane	CPG-SM	4 heures	Destailats <i>et al.</i> , 2002
B	Pompage sur tube rempli d'adsorbant « C ₁₈ » imprégné	DNSH	Méthanol	Analyse EC/UV et EC/LIF	2 heures 15 minutes	Pereira <i>et al.</i> , 2002
C	Pompage par barbotage avec une solution contenant	MBTH	Injection directe de l'échantillon	EC-DAD	2 heures 30 minutes	Pereira <i>et al.</i> , 2003
D	Pompage sur tube rempli d'adsorbant « C ₁₈ » imprégné	HBA	Acétonitrile/Eau (1 :1)	EC-DAD	2 heures	Pereira <i>et al.</i> , 2004
E	Pompage sur tube rempli de Tenax imprégné	PFPH	Désorption thermique	CPG-SM	15 minutes à 4 heures	Ho et Yu, 2004
H	Pompage sur tube rempli de Tenax imprégné	PFPH	Hexane	CPG-SM	30 minutes à 4 heures	Pang <i>et al.</i> , 2011

EC/UV: électrophorèse capillaire – détection par ultraviolet

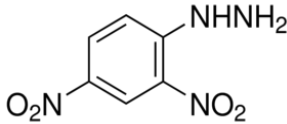
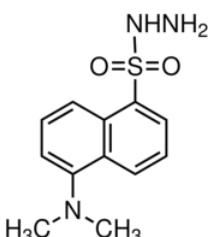
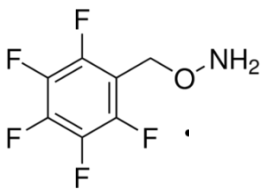
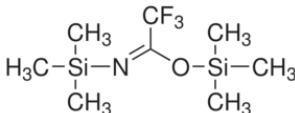
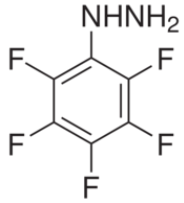
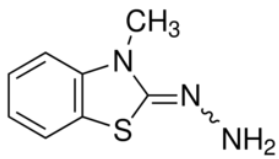
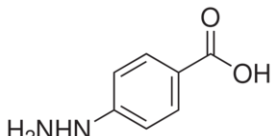
EC/LIF : électrophorèse capillaire – détection par fluorescence induite par laser

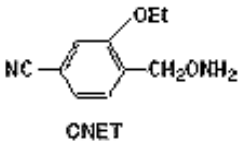
EC-DAD : électrophorèse capillaire – détection à barrettes de diodes

CPG-SM : chromatographie en phase gazeuse – détection par spectrométrie de masse

CLHP Fluorescence : chromatographie en phase liquide à haute performance – détection fluorescence

Annexe 7 : Description des agents de dérivatisation ou hydrazine

agent de dérivatisation	Formule	Caractéristique	Référence
2,4- dinitrophénylhydrazine (2,4 DNPH)		CAS : 119-26-6 Formule : $(\text{O}_2\text{N})_2\text{C}_6\text{H}_3\text{NHNH}_2$ PM = 198.14 g.mol ⁻¹	NFX 43264 INRS MétroPol 001 US EPA TO-11A Liu, 2001 Uchiyama, 2004
5-(diméthylamino) naphthalène-1- sulfohydrazide (DNSH) Dansylhydrazine		CAS : 33008-06-9 Formule: $(\text{CH}_3)_2\text{NC}_{10}\text{H}_6\text{SO}_2\text{NHNH}_2$ PM = 265.33 g.mol ⁻¹	Zhang, 2000 Pereira, 2002 Herrington, 2005 Herrington & Zhang, 2008
O-(2,3,4,5,6- pentafluorobenzyl)- hydroxylamine (PFBHA)		CAS : 57981-02-9 Formule ; H_2NOCH_2 $\text{C}_6\text{H}_4\text{F}_5$ PM = 249.57 g.mol ⁻¹	Destailats, 2002 Seaman, 2006 Tsai, 1999
<i>bis(triméthylsilyl)trifluoroacét amide</i> (BSTFA)		CAS : 25561-30-2 Formule : $\text{CF}_3\text{C}(=\text{N})\text{OSi}(\text{CH}_3)_3$ PM = 257.40 g.mol ⁻¹	
pentafluorophenyl hydrazine (PFPH)		CAS : 828-73-9 Formule : $\text{C}_6\text{F}_5\text{NHNH}_2$ PM = 198.09 g.mol ⁻¹	Ho, 2004
3-Méthyl-2-benzothiazolinone hydrazone (MBTH)		CAS : 1128-67-2 Formule: $\text{C}_7\text{H}_7\text{NSC}$ NNH_2 PM = 179.245 g.mol ⁻¹	Pereira, 2003
4 hydrazinobenzoic acid (HBA)		CAS : 619-67-0 Formule: $\text{H}_2\text{NNHC}_6\text{H}_4\text{CO}_2\text{H}$ PM = 152,15 g.mol ⁻¹	Pereira, 2004

O-(4-cyano-2-ethoxybenzyl)hydroxylamine (CNET)	 CNET		Onishi et al., 2007
--	---	--	------------------------

Annexe 8 : Synthèse des essais comparatifs Actif/Passif réalisées selon les méthodes de mesure normalisées (NF ISO 16000-3 et NF ISO 16000-4) par différents organismes français (LCSQA-INERIS, LCPP, LHVP).

- LCSQA-INERIS (2008, 2013)

En 2008 et 2013, des tests en chambre d'exposition ont été réalisés pour faire des essais comparatifs entre les méthodes de mesure par prélèvement actif et passif. Ces essais ont été réalisés dans la chambre d'exposition de l'INERIS, cylindre en pyrex de 150 L, permettant de recréer de manière répétable et maîtrisée, des conditions environnementales telles que la concentration en polluants, la température, l'humidité relative et la vitesse de vent, en s'affranchissant des variabilités climatiques et météorologiques et des interférents chimiques.

En 2008, 4 essais ont été réalisés, avec des mesures sur 48 heures par prélèvement actif (Sep-pak®DNPH) et passif (Radiello®), dans les conditions suivantes :

- ✓ 2 essais avec une concentration générée théorique en acétaldéhyde de $15 \mu\text{g}\cdot\text{m}^{-3}$ et 2 autres essais autour de $30 \mu\text{g}\cdot\text{m}^{-3}$ (29 et $36 \mu\text{g}\cdot\text{m}^{-3}$) ;
- ✓ 20°C , 50 % d'humidité relative et une vitesse de vent de $1 \text{ m}\cdot\text{s}^{-1}$ pour les 4 essais.

Pour 3 essais sur 4, les écarts actif-passif sont non négligeables (60% à 91%), avec une sous-estimation des concentrations pour les mesures passives.

En 2013, 4 essais ont été réalisés dans deux conditions de concentrations générées théoriques différentes (30 et $80 \mu\text{g}\cdot\text{m}^{-3}$) en acétaldéhyde. L'ensemble des tests a été réalisé à 20°C , 50 % d'humidité relative et une vitesse de vent de $0,2 \text{ m}\cdot\text{s}^{-1}$.

Pour 3 essais (deux à $30 \mu\text{g}\cdot\text{m}^{-3}$ et un à $80 \mu\text{g}\cdot\text{m}^{-3}$), des mesures simultanées ont été réalisées à l'aide de :

- ✓ 8 tubes passifs Radiello®, sur 4,5 jours ;
- ✓ 9 tubes actifs (Sep-pak®DNPH), à raison d'un par jour et un par nuit pour couvrir la durée d'échantillonnage par prélèvement passif.

Pour le dernier essai ($80 \mu\text{g}\cdot\text{m}^{-3}$), des mesures à l'aide de 10 tubes passifs DSD-DNPH sur 4,5 jours ont été réalisées en plus des mesures Radiello® et Sep-pack®.

Concernant les performances des tubes passifs Radiello®, les écarts actif-passif sont de 62-64% pour 3 essais et de 42% pour un essai. Concernant les performances des tubes DSD-DNPH, l'essai réalisé montre un écart de 81% par rapport aux mesures actives. Ainsi, les tubes Radiello® et DSD-DNPH sous-estiment les niveaux de concentration.

Il est à noter que lors de ces essais, du formaldéhyde a été généré en même temps que l'acétaldéhyde. Les auteurs indiquent que les écarts observés entre passif et actif pourraient être liés à une compétition entre les deux composés carbonyles vis-à-vis de la réaction avec la DNPH. La réaction du formaldéhyde est en effet la plus rapide, le carbone portant la fonction carbonyle étant plus électropositif et donc plus réceptif à l'attaque nucléophile de l'azote de la DNPH. Ce phénomène serait d'autant plus important pour les prélèvements réalisés sur tube passif, dans la mesure où la diffusion et le piégeage sur le tube dépendent fortement de la vitesse de réaction avec l'agent dérivatisant. Afin d'étudier cette hypothèse, l'INERIS proposera, dans le cadre du programme 2014 du LCSQA, des essais similaires en chambre de simulation en générant l'acétaldéhyde seul, puis en mélange avec le formaldéhyde.

- LCPP

Un comparatif entre des mesures par prélèvement actif (7 fois 1 jour avec 3 cartouches Sep-Pak® par jour +1 témoin par jour soit 28 cartouches ; débit de prélèvement 700mL/min) et par

prélèvement passif (durée de prélèvement de 1 à 7 jours et plusieurs série de prélèvement par durée, 3 tubes Radiello® par série de prélèvement, un tube témoin par jour, au total 57 tubes exposés plus 8 témoins répartis sur les différentes durées de prélèvement) a été également réalisé par le LCPP dans le cadre de l'accréditation dans le domaine de l'air intérieur et l'air ambiant en 2008 dans une pièce aveugle ventilée naturellement non occupée (vitesse d'air mesurée proche de $0,1 \text{ m.s}^{-1}$) avec un niveau de concentration en acétaldéhyde autour de $5 \mu\text{g.m}^{-3}$ (niveau faible).

Les principaux résultats montrent que :

- ✓ En actif, les niveaux mesurés sur les cartouches témoins sont inférieurs à la limite de quantification analytique ($0,24 \mu\text{g}$ sur le support).
- ✓ En passif, les niveaux mesurés sur les tubes témoins sont compris entre $0,44$ et $0,66 \mu\text{g}$ sur le support soit en moyenne $0,50 \mu\text{g}$.

Dans le domaine de la qualité de l'air, une méthode de mesure est considérée comme valide si le ratio mesure/blanc est supérieur à 10 voire 5 pour de faibles niveaux de concentrations (cf norme 16000-4, LCSQA-INERIS 2008) les quantités prélevées par prélèvements passifs ne vérifient la valeur de ratio supérieure à 10 (autour de 2 pour un prélèvement de 1 jour et autour de 9 pour un prélèvement de 6 jours).

Les niveaux en acétaldéhyde obtenus par prélèvement passif sont plus élevés que ceux obtenus par prélèvement actif : les écarts actifs / passifs (passif-actif/actif) sont importants et fluctuent selon la durée (-12 à 99% sur 1 jour, 6,4 à 31 % sur 6 jours). Toutefois, les résultats sont comparables à partir de 4 jours (de 2.6 % à 19 %), au regard de l'incertitude de mesure proche de 20%.

En conclusion de ces essais, il semblerait donc que les durées les plus appropriées pour la mesure de l'acétaldéhyde par prélèvement passif soit de 4 à 7 jours. Toutefois, il peut se poser le problème des témoins avec des niveaux de concentrations supérieurs aux limites de quantification.

- LHVP

Deux durées de prélèvements sont utilisées au LHVP pour la surveillance des aldéhydes : 4,5 jours (durée de prélèvement requise par le décret n°2012-14 du 5 janvier 2012 relatif à l'évaluation des moyens d'aération et à la mesure des polluants effectuées au titre de la surveillance de la qualité de l'air intérieur de certains établissements recevant du public) ou 7 jours. Afin d'évaluer la validité du débit de diffusion pour ces durées de prélèvement, des essais comparatifs entre prélèvements passifs (Radiello®) et prélèvements actifs (cartouches Sep-pak® DNPH) ont été réalisés.

Les essais ont été réalisés à deux niveaux de concentration :

- ✓ Un niveau haut : $\sim 30 \mu\text{g.m}^{-3}$ en acétaldéhyde.
- ✓ Un niveau bas : $\sim 3 \mu\text{g.m}^{-3}$ en acétaldéhyde.

A noter que lors de ces essais, d'autres aldéhydes étaient présents en concentration non négligeable, dont le formaldéhyde (pour le niveau haut environ $50 \mu\text{g.m}^{-3}$ et pour le niveau bas environ $12 \mu\text{g.m}^{-3}$).

Lors du premier essai, 9 tubes Radiello® sont prélevés en parallèle. Après analyses on observe un coefficient de variation entre les résultats de 4 %. Par conséquent lors de l'essai suivant un seul tube Radiello® est utilisé en comparaison avec les prélèvements par pompage.

Afin de couvrir les durées de 4,5 jours et 7 jours, des prélèvements actifs de 24 h ont été réalisés consécutivement pendant une semaine en parallèle des prélèvements passifs dans une pièce dédiée non occupée. Pour les essais « niveau haut », la pièce était confinée avec porte fermée et ventilation bloquée. De la colle au formol a été utilisée comme source d'aldéhydes. Pour les essais « niveau bas », la pièce était aérée avec porte ouverte et ventilation en fonctionnement. Il n'y avait pas de source particulière d'aldéhydes. Les essais ont été réalisés à température ambiante et pression atmosphérique.

Quels que soient les essais, il est observé une sous-estimation des concentrations en acétaldéhyde mesurées sur support passif par rapport aux concentrations mesurées sur support actif. Les écarts observés sont les suivants :

- Essais « 7 jours / niveau haut » : -25%
- Essais « 4,5 jours niveau haut » : -35%
- Essais « 7 jours / niveau bas » : -21%
- Essais « 4,5 jours niveau bas » : -12%

Annexe 9: Liens mentionnés dans les déclarations publiques d'intérêts des experts

Cette partie présente les liens déclarés par les experts dans le cadre de leur déclaration publique d'intérêt et précise d'une part comment ces liens ont été analysés par rapport au domaine sur lequel porte la saisine et d'autre part la manière dont ils ont été gérés, eu égard à un risque potentiel de conflit d'intérêts.

Les déclarations publiques d'intérêts sont mises à jour par les experts à chaque changement de situation.

Au cours des expertises, les liens d'intérêts sont réexaminés au vu de l'ordre du jour au début de chaque réunion.

RAPPEL DES RUBRIQUES DE LA DECLARATION PUBLIQUE D'INTERETS

▪ NOUVEAU FORMAT DE DPI

- 1.1. Activité principale exercée actuellement
- 1.2. Activités exercées à titre principal au cours des 5 dernières années
- 2.1. Activités exercées à titre secondaires : participation à une instance décisionnelle d'un organisme public ou privé dont l'activité, les techniques ou produits entrent dans le champ de compétences, en matière de santé publique et de sécurité sanitaire, de l'instance collégiale au sein de laquelle l'expert intervient (actuellement et au cours des 5 années précédentes).
- 2.2. Activités exercées à titre secondaires : activité de consultant, de conseil ou d'expertise auprès d'un organisme entrant dans le champ de compétence, en matière de santé publique et de sécurité sanitaire, de l'instance collégiale au sein de laquelle l'expert intervient (actuellement et au cours des 5 années précédentes).
- 2.3. Activités exercées à titre secondaires : participation à des travaux scientifiques pour des organismes publics et/ou privés entrant dans le champ de compétence, en matière de santé publique et de sécurité sanitaire, de l'instance collégiale au sein de laquelle l'expert intervient (actuellement et au cours des 5 années précédentes).
- 2.4. Activités exercées à titre secondaires : rédaction d'articles, interventions dans des congrès, conférences, colloques, réunions publiques diverses ou formations organisés ou soutenus financièrement par des entreprises ou organismes privés entrant dans le champ de compétence, en matière de santé publique et de sécurité sanitaire, de l'instance collégiale au sein de laquelle l'expert intervient (actuellement et au cours des 5 années précédentes).
- 2.5. Activités exercées à titre secondaires : inventeur et/ou détenteur d'un brevet ou d'un produit, procédé ou toute autre forme de propriété intellectuelle non brevetée en relation avec le champ de compétence, en matière de santé publique et de sécurité sanitaire, de l'instance collégiale au sein de laquelle l'expert intervient (actuellement et au cours des 5 années précédentes).
3. Activités dirigées par l'expert et qui ont bénéficié d'un financement par un organisme à but lucratif dont l'objet social entre dans le champ de compétence, en matière de santé publique et de sécurité sanitaire, de l'instance collégiale au sein de laquelle l'expert intervient (actuellement et au cours des 5 années précédentes).
4. Participations financières de l'expert dans le capital d'une société dont l'objet social entre dans le champ de compétence, en matière de santé publique et de sécurité sanitaire, de l'instance collégiale au sein de laquelle l'expert intervient (actuellement

et au cours des 5 années précédentes).

5. Proches parents de l'expert salariés et/ou possédant des intérêts financiers dans toute structure dont l'objet social entre dans le champ de compétence, en matière de santé publique et de sécurité sanitaire, de l'instance collégiale au sein de laquelle l'expert intervient (actuellement et au cours des 5 années précédentes).
6. Autres liens d'intérêts (actuellement et au cours des 5 années précédentes).

▪ **ANCIEN FORMAT DE DPI**

IF	Intérêts financiers dans le capital d'une entreprise
IP-A	Interventions ponctuelles : autres
IP-AC	Interventions ponctuelles : activités de conseil
IP-CC	Interventions ponctuelles : conférences, colloques, actions de formation
IP-RE	Interventions ponctuelles : rapports d'expertise
IP-SC	Interventions ponctuelles : travaux scientifiques, essais, etc.
LD	Liens durables ou permanents
PF	Participation financière dans le capital d'une entreprise
SR	Autres liens sans rémunération (relatifs à un parent)
SR-A	Autres liens sans rémunération)
VB	Activités donnant lieu à un versement au budget d'un organisme

POUR LE COMITE D'EXPERTS SPECIALISE

NOM	Prénom <i>Rubrique de la DPI</i> Description de l'intérêt	Date de déclaration des intérêts
Analyse Anses :	<i>en cas de lien déclaré</i>	

BAEZA	<p>Armelle</p> <p>1.1 Université Paris Diderot : Maître de conférence hors classe (depuis 1990)</p> <p>2.1 Association pour la recherche en toxicologie : membre du bureau (depuis 2003) – aucune de rémunération Société de pharmaco-toxicologie cellulaire : membre du bureau (depuis 2010) - aucune de rémunération AFSSAPS : groupe d'évaluation des risques et de l'efficacité de substances et produits biocides (2005-2011) - aucune de rémunération Observatoire des Micro et nano Technologies : expert (depuis 2009) - aucune de rémunération</p> <p>2.2 GDF-Suez : consultante (2 réunions 2011-2012) - aucune de rémunération Safran : consultante (1 réunion 2012) - aucune de rémunération</p> <p>3. Financement d'une bourse de thèse qui se déroule dans son laboratoire sous sa direction (2012-2015) – financement Ademe/BASF</p> <p>6. APR ANSES (EST 2007-65) - partenaires : LEPI, CEA-CNRS, INSERM, U885, Airparis, LigAir (2008-2010) ANR Megatox - partenaires : LEPI, CEA-CNRS, INSERM U885, Ecole des Mines de Douai, IPL, Université de Strasbourg (2008-2012) ANR Soudonano – partenaires : INSERM, NRS, Universités de Paris 6, 5 et 12 (2010-2013) ANSES (EST-2010/2/079) – partenaires : INSERM U1045, Université de bordeaux, CNRS (2010-2013) ADEME – partenaires : CNRS, INERIS (2010-2013) ADEME – partenaires : INSERM U1045, Université de Bordeaux, CNRS (2013 – 1015) ANR (ERA-NET SIIN) – partenaires : Université Duisburg, Leibniz IUF, IUTA (2013 – 2016)</p>	22 février 2013
Analyse Anses :	Pas de risque de conflit d'intérêt par rapport à la thématique de la saisine	

NOM	Prénom <i>Rubrique de la DPI</i> Description de l'intérêt <i>Analyse Anses :</i> en cas de lien déclaré	Date de déclaration des intérêts
BLANCHARD	Olivier 1.1 EHESP : enseignant-chercheur (depuis 2009) INERIS : ingénieur d'étude (1989-2009) Analyse Anses : Pas de risque de conflit d'intérêt par rapport à la thématique de la saisine	24 septembre 2012
BOUDET-DEVIDAL	Céline 1.1 INERIS : Responsable d'unité (Impact sanitaire et exposition) (Depuis 2005). 2.1 SFSE : membre (depuis 2006) – aucune rémunération InVS : Coordination de la Convention annuelle INERIS InVS (depuis 2005) – aucune rémunération DGS : Coordination de la Convention annuelle (risques émergents, ERS). (2005-2010) – rémunération versée à l'Inéris MEDD : Interventions régulières et ponctuelles dans les domaines de la santé environnementale et des sites et sols pollués; Coordination de programmes d'appui (environnements intérieurs, hiérarchisation, inégalités environnementales, biomarqueurs, post-accident). (depuis 2005) – rémunération versée à l'Inéris ELFE (cohorte longitudinale depuis l'enfance) : Membre du GPS (groupe de pilotage scientifique) (depuis 2005) – aucune rémunération AFITE : Présidence de la commission environnement santé (depuis 2009) – aucune rémunération GPRADE (ASN) : membre nommé (2013-2016) – aucune rémunération 2.2. ECETOC : Participation au GT sur le Modèle Targeted Risk Assessment (TRA) (2006-2008) – aucune rémunération InVS : Participation au Comité scientifique du plan national de biosurveillance. (depuis 2011) – aucune rémunération HCSP : Participation au GT étude de zone (2009-2010) – aucune rémunération SYMOVE : Participation au Conseil Scientifique du projet de centre multifilière de traitement de déchets de Villers St Sépulcre (60). (2010) – aucune rémunération OMS : Participation à la TF sur les inégalités environnementales (2010-2011) – aucune rémunération ELFE : Coordination du GT substances chimiques (depuis 2005) – aucune rémunération 2.3. Areva : Vérificateur d'expertises ponctuelles - Evaluations du risque sanitaire d'installations industrielles (2009-2013) – rémunération versée à l'Inéris	31 janvier 2013

NOM	Prénom <i>Rubrique de la DPI</i> Description de l'intérêt <i>Analyse Anses :</i> en cas de lien déclaré	Date de déclaration des intérêts
	<p>Cnes : Vérificateur d'expertises ponctuelles - ERS hydrazine (2009-2011) – rémunération versée à l'Inéris</p> <p>Total : Vérificateur d'expertises ponctuelles - bioaccessibilité, EQRS, modélisation des transferts (2010-2013) – rémunération versée à l'Inéris</p> <p>Véolia Propreté : Vérificateur d'expertises ponctuelles - ERS compostage (2007-2010) – rémunération versée à l'Inéris</p> <p>Colas : Vérificateur d'expertises ponctuelles - ERS, transferts (2009-2013) – rémunération versée à l'Inéris</p> <p>SFERB : Vérificateur d'expertises ponctuelles - Développement de protocoles de lixiviation (bitumes) (2009-2013) – rémunération versée à l'Inéris</p> <p>Novergie : Vérificateur d'expertises ponctuelles - ERS, surveillance (2009-2011) – rémunération versée à l'Inéris</p> <p>Arcelor (devenu imperator) : ERS, surveillance (2009-2011) – rémunération versée à l'Inéris</p> <p>SLN, Enertherm, Parthena, Senerval, Danisco, CUMA, Comurhex, Shepherd, Motul, Diosynth: Vérificateur d'expertises ponctuelles - ERS, EI, investigations, conseil (2010 – 2013) – rémunération versée à l'Inéris</p> <p>GDF Suez: Vérificateur d'expertises ponctuelles – ERS (2009) – rémunération versée à l'Inéris</p> <p>Spontex, Minakem, Performance Fibers, SYCTOM Romainville: Vérificateur d'expertises ponctuelles - ERS d'installations industrielles odeur, EI, MTD (2012-2013) – rémunération versée à l'Inéris</p> <p>DREAL, SPPPI ARS, CHU Rennes, collectivités territoriales: Vérificateur d'expertises ponctuelles - ERS, post-accident, étude de zone, métrologie (biomarqueurs), formations (depuis 2005) – rémunération versée à l'Inéris</p> <p>2.4</p> <p>Véolia R&D (colloques Healthy Building 2012, International conf on exposure sciences, 2012): Réunions régulières à Paris (entretiens avec les volontaires, présentation des résultats) – aucune rémunération</p> <p>Abstracts communs pour Healthy building 2012 et X2012. - Retardateurs de flamme bromés (APR ANSES 2007) (2007-2012) – aucune rémunération</p> <p>Adebiotech : Colloque sur l'exposition de l'homme via son environnement - Organisation, Modul'ERS, études de zone (2010-2011) – aucune rémunération</p> <p>UIC-Commission environnement, Paris : ERS et MTD (2012-2013) – aucune rémunération</p> <p>2.5</p> <p>Dépôt de marque et du logiciel MODUL'ERS dans le cadre des activités de modélisation de l'exposition multimédia de l'unité (C Boudet: vérificateur). : INERIS (diffusion large - à tous- en 2013, outil développé à la demande du MEDD : appui aux pouvoirs publics) (2009-2013) – aucune rémunération</p> <p>Analyse Anses : Pas de risque de conflit d'intérêt par rapport à la thématique de la saisine</p>	

NOM	Prénom <i>Rubrique de la DPI</i> Description de l'intérêt <i>en cas de lien déclaré</i>	Date de déclaration des intérêts
Analyse Anses :	BROCHARD Patrick Université Victor Segalen Bordeaux 2 : enseignant chercheur 2. AIRAQ : membre du conseil d'administration (depuis 2009) – aucune rémunération	18/10/2011
Analyse Anses :	Pas de risque de conflit d'intérêt par rapport à la thématique de la saisine	11 mars 2011
Analyse Anses :	BUGAJNY Christine CETE Nord-Picardie : Responsable du groupe Air 2.5. Ecole des Ponts PARIS Tech : Environnement/qualité air – rémunération personnelle	23 décembre 2012
Analyse Anses :	CHARPIN Denis Université d'Aix-Marseille : Chef de service 2.2. Laboratoire Novartis : essai clinique de phase 2 de l'Indacaterol (depuis 2008) – rémunération sur compte associatif Laboratoire Amiral : essai clinique de phase 3 de l'Acilidium (depuis 2010) - rémunération sur compte associatif 2.4. Laboratoire Novartis : membre du board national et régional Onbrez (depuis 2010) – honoraires 2.5. Laboratoire Novartis : congrès Preuves et Pratiques (2012) – honoraires Laboratoire Pfizer : Congrès de médecine générale (2011) – honoraires 3. Stallergènes, Novartis, Gsk, Chiesi, ALK : aide à la recherche au profit de l'association Habitat-santé – Président Pierre Favre : aide à la recherche au profit de l'association Habitat-santé – Président	22 janvier 2013
Analyse Anses :	Pas de risque de conflit d'intérêt par rapport à la thématique de la saisine	
Analyse Anses :	DECLERCQ Christophe 1.1. Institut de veille sanitaire : Coordonnateur du programme de surveillance air et santé (depuis 2008) 1.2. Observatoire régional de la santé Nord-Pas-de-Calais : chargé d'études (1984-2008) Membre bénévole du bureau du Comité régional Nord-Pas-de-Calais de l'Association pour la prévention de la pollution	

NOM	Prénom <i>Rubrique de la DPI</i> Description de l'intérêt Analyse Anses : <i>en cas de lien déclaré</i>	Date de déclaration des intérêts
	atmosphérique (jusqu'en août 2008) 2.3. Véolia : Rédaction d'un article dans un ouvrage édité par le Quotidien du Médecin avec le soutien de Véolia - Pollution atmosphérique et maladies cardiovasculaires (2008) – aucune rémunération INSERM : Expertise collective - Expertise opérationnelle sur les stratégies de dépistage du saturnisme infantile (2007-2008) – aucune rémunération Analyse Anses : Pas de risque de conflit d'intérêt par rapport à la thématique de la saisine	
GARCON	Guillaume 1.1. Université de Lille 2 : Professeur des Universités (depuis 2011) 1.2. Université de Lille 2 : Professeur des Universités en toxicologie (depuis 2011) Université du Littoral-Côte d'Opale : Maître de Conférences en toxicologie (2001-2011) 2.2. Domaines d'Intérêt Majeur Santé, Environnement, Toxicologie (DIM SEEnT) de la Région Ile-de-France : Expert auprès du comité d'évaluation des demandes de subvention (2010) – aucune rémunération Agence Nationale de Sécurité Sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail (ANSES) : Expert auprès du Comité Scientifique du Programme de Recherche (CSPR) (2010) – aucune rémunération Agence Nationale de la Recherche (ANR) Contaminants et Environnements: Métrologie, Santé, Adaptabilité, Comportements et Usages (CESA) : Expert auprès du comité d'évaluation de l'ANR CESA (2012) – aucune rémunération Analyse Anses : Pas de risque de conflit d'intérêt par rapport à la thématique de la saisine	21 octobre 2012
GIROUX	Michel 1.1 Retraité depuis 2011 Collaboration ponctuelle avec école vétérinaire de Toulouse (bénévole) (juin 2011) 1.2. INSERM : Ingénieur (1970-2011) Analyse Anses : Pas de risque de conflit d'intérêt par rapport à la thématique de la saisine	20 septembre 2012
GLORENNEC	Philippe 1.1	13 octobre 2012

NOM	Prénom <i>Rubrique de la DPI</i> Description de l'intérêt Analyse Anses : <i>en cas de lien déclaré</i>	Date de déclaration des intérêts
Analyse Anses :	<p>EHESP : enseignant chercheur (depuis 2002)</p> <p>2.1. Air Breizh : membre du conseil d'administration (2005-2008) – aucune rémunération</p> <p>2.2. Inserm : expert, expertise collective (2007-2008) – rémunération personnelle Commission Européenne : expert groupe de travail "lead in drinking water" (2010) – rémunération personnelle Anses : CES Air (depuis 2003) - rémunération personnelle InVS : CS enquête imprégnation plomb (2007-2010) – aucune rémunération OQAI : CS (depuis 2011) – aucune rémunération Primequal : CS (depuis 2009) : CS (depuis 2009) – aucune rémunération Haut Conseil Santé Publique : groupes de travail (ers, Pb...) (depuis 2009) – aucune rémunération EDF, service études médicales : cours évaluation des risques 1 fois/an (depuis les années 2000) – rémunération personnelle Société Française de Santé Environnement : président section méthodologie (depuis 2009) – aucune rémunération</p> <p>2.3. EHESP- Inserm U1085 : exposition des populations (activité de recherche sur fonds publics) - substances chimiques : plomb, composés semi volatils... – investigateur coordonnateur (depuis 2007) - rémunération versée à l'EHESP</p> <p>2.4. AdebioTech/Ineris : colloque exposition – expologie (2011) – aucune rémunération, mais prise en charge des frais de déplacement ISES : épidémiologie environnementale (annuelle) – pas de rémunération épidémiologie environnementale : épidémiologie environnementale (annuelle) - pas de rémunération</p> <p>4. Legris SA, Rennes (épargne salariale conjoint, ancienne employée)</p> <p>5. Ville de Rennes Legris SA</p> <p>Analyse Anses Pas de risque de conflit d'intérêt par rapport à la thématique de la saisine</p>	
HERRERA	<p>Horacio</p> <p>1.1. Institut Universitaire Romand de Santé au Travail : Chef de service d'hygiène du travail (depuis 1999)</p> <p>Analyse Anses : Pas de risque de conflit d'intérêt par rapport à la thématique</p>	11 décembre 2012

NOM	Prénom <i>Rubrique de la DPI</i> Description de l'intérêt Analyse Anses : <i>en cas de lien déclaré</i>	Date de déclaration des intérêts
	INRS : responsable de laboratoire (depuis 2001) 2.3. ANR : Analyse de mycotoxines dans l'air – polymères à empreinte moléculaire (étude multicentrique/co-investigateur) (2011-2013) – rémunération versée à l'INRS Analyse Anses : Pas de risque de conflit d'intérêt par rapport à la thématique de la saisine	
PAILLAT	Loïc 1.1. Laboratoire Central de la Préfecture de Police de Paris : responsable technique dans la section Air et Mesures (depuis 2008) 1.2. COFRAC : responsable d'accréditation au sein du pôle Chimie-Environnement (2006-2008) 2.2. Institut du temps Géré : évaluateur qualitatif et technique pour le COFRAC (depuis 2008) – rémunération personnelle ULCO – Université du littoral Côte d'opale : intervenant en Master 2 (depuis 2010) – rémunération personnelle COFRAC : évaluateur qualitatif et technique pour le COFRAC (2008-2012) – rémunération versée au LCPP AFNOR : commission de normalisation (depuis 2006) – aucune rémunération 2.3. ADEME : Primequal – exposition des citoyens aux polluants atmosphériques au cours de leur trajet domicile travail (2008-2010) – rémunération versée au LCPP ADEME : Impact d'un site pollué sur des habitations – étude dans différents milieux air ambiant et air intérieur (2011-2013) – rémunération versée au LCPP RATP : mesures de qualité d'air (2011) – rémunération versée au LCPP SNCF : mesures de qualité d'air – rémunération versée au LCPP ADP : mesures de qualité d'air (2011) – rémunération versée au LCPP CSTB : analyses de polluants atmosphériques – rémunération versée au LCPP 2.4. Indoor Air, Austin : Impact de sources extérieures sur la qualité de l'air extérieur (2011) – aucune rémunération, mais prise en charge des frais de déplacement Indoor Air, Austin : Bilan des intoxications oxycarbonées en région parisienne – aucune rémunération, mais prise en charge des frais de déplacement World Clean Air Congress – iuappa: étude de l'exposition de la brigade périphérique sur la pollution atmosphérique (2010) – aucune rémunération, mais prise en charge des frais de	4 décembre 2012

NOM	Prénom <i>Rubrique de la DPI</i> Description de l'intérêt <i>Analyse Anses :</i> en cas de lien déclaré	Date de déclaration des intérêts
	<p>déplacement</p> <p>World Clean Air Congress – iuappa, Vancouver : étude de l'exposition des citoyens (primequal) (2010) – aucune rémunération, mais prise en charge des frais de déplacement</p> <p>Atmosphair, Lyon ; impact de sources extérieures sur la qualité de l'air intérieur – aucune rémunération, mais prise en charge des frais de déplacement</p> <p>Les Respirations, Enghien : étude de la qualité de l'air dans les parcs de stationnement (2010) – aucune rémunération, mais prise en charge des frais de déplacement</p> <p>Les Respirations, Enghien : bilan des mesures réalisées dans les logements au-dessus des pressings (2012) – aucune rémunération, mais prise en charge des frais de déplacement</p> <p>Les Respirations, Enghien : étude de la qualité de l'air dans les parcs de stationnement (2009) – aucune rémunération, mais prise en charge des frais de déplacement</p> <p>Journée régionales de santé, Paris : impact de l'activité de nettoyage à sec sur l'environnement (2011) – aucune rémunération, mais prise en charge des frais de déplacement</p> <p>Transports et pollution de l'air, Grèce : étude de l'exposition de la brigade du périphérique (2012) – aucune rémunération, mais prise en charge des frais de déplacement</p> <p>APPA (revue pollution atmosphérique) : bilan pressings et étude primequal – aucune rémunération</p> <p>Analyse Anses : Pas de risque de conflit d'intérêt par rapport à la thématique de la saisine</p>	
PARIS	<p>Christophe</p> <p>1.1. Université de Lorraine : Professeur des Universités - Praticien Hospitalier (depuis 2003)</p> <p>2.1. CRAM Gd EST : Membre titulaire du CRRMP (depuis 2009) – rémunération personnelle MSA Lorraine : Membre de la commission pluridisciplinaire de pénibilité (depuis 2012) – rémunération personnelle ANSES : Président du CES Milieux aériens (depuis 2010) – rémunération personnelle RNV3P : Membre (depuis 2003) – aucune rémunération</p> <p>2.2. Société Française de Médecine du Travail (SFMT) : Président du Conseil Scientifique (depuis 2012) – aucune rémunération Réseau National de Vigilance et de prévention des pathologies professionnelles (RNV3P) : Coordinateur du GT Système d'information, membre du COPIL (depuis 2010) – aucune rémunération Haute Autorité de Santé : Président de la commission d'audition Publique sur la surveillance médicale des personnes ayant été exposées à l'amiante (2009-2010) – aucune rémunération Institut National du Cancer : Membre du groupe "prévention des</p>	28 décembre 2012

NOM	Prénom <i>Rubrique de la DPI</i> Description de l'intérêt Analyse Anses : <i>en cas de lien déclaré</i>	Date de déclaration des intérêts
	<p>cancers professionnels", à titre d'expert SFMT (depuis 2010) – aucune rémunération</p> <p>2.3.</p> <p>INCa : Cancer professionnel, étude épidémiologique - Projet NET-KEEP (étude multicentrique/investigateur principal) (2010-2013) – rémunération versée au CHU de Nancy</p> <p>CNAM-TS : Pathologies de l'amiante, cohorte - ARDCO II (étude multicentrique/investigateur coordonnateur) (2010-2012) – rémunération versée à l'Inserm</p> <p>ANSES : Cancers digestifs et amiante, cohorte - ARDCO-NUT (étude multicentrique/investigateur principal) (2009-2013) – rémunération versée à l'Inserm</p> <p>DHOS (PHRC) : Asthme professionnel – ABCD (étude monocentrique/investigateur coordonnateur) (2008-2012) – rémunération versée à l'Inserm</p> <p>DHOS (PHRC) : Asthme professionnel – MIBAP-POLYGEN (étude multicentrique) (2004-2012) – rémunération versée à l'Inserm</p> <p>ANSES : Cancer bronchique – DEFIPOP (étude multicentrique) (2007-2012) – rémunération versée au CHU de Nancy</p> <p>Europe (Projet EU-COST) : pathologies professionnelles émergentes – MODERNET (étude multicentrique) (2010-2014) – aucune rémunération</p> <p>2.4.</p> <p>Société Française de Pneumologie de Langue Française, Lille, Congrès annuel de Pneumologie : amiante (2011) – aucune rémunération, mais prise en charge des frais de déplacement</p> <p>ICOH, Congrès international (tous les 3 ans), 2009 (Capetown), 2012 (Cancun) : Pathologie respiratoire professionnelle, épidémiologie (2009-2012) – aucune rémunération, mais prise en charge des frais de déplacement</p> <p>ERS (Congrès internationaux, annuel), Vienne, Barcelone, Amsterdam,.. : Pathologie respiratoire professionnelle, épidémiologie (2009-2012) – aucune rémunération, mais prise en charge des frais de déplacement</p> <p>ATS, Congrès Internationaux, annuel, (San Francisco) : Pathologie respiratoire professionnelle, épidémiologie (2012) – aucune rémunération, mais prise en charge des frais de déplacement</p> <p>Sécurité Sociale Allemande, Congrès nationale, Dresde : amiante (2012) – aucune rémunération, mais prise en charge des frais de déplacement</p> <p>SFMTans, Congrès national de médecine du travail, tous les deux ans (Tours, Toulouse, Clermont-Ferrand, etc) : Pathologie respiratoire professionnelle, épidémiologie (2008) – aucune rémunération, mais prise en charge des frais de déplacement</p> <p>Analyse Anses : Pas de risque de conflit d'intérêt par rapport à la thématique de la saisine</p>	
SEIGNEUR	Christian	9 octobre 2012

NOM	Prénom <i>Rubrique de la DPI</i> Description de l'intérêt	Date de déclaration des intérêts
Analyse Anses :	<p><i>en cas de lien déclaré</i></p> <p>1.1. Ecole nationale des ponts et chaussées : Directeur du Cerea (2008-2014)</p> <p>1.2 Atmospheric & Environmental Research, Inc. : Vice président (1996-2008)</p> <p>2.1. INERIS : Commission scientifique, division des risques chroniques (2009-2014) – aucune rémunération</p> <p>Analyse Anses : Pas de risque de conflit d'intérêt par rapport à la thématique de la saisine</p>	
SQUINAZI	<p>Fabien</p> <p>1.1. Laboratoire d'Hygiène de la Ville de Paris : Directeur</p> <p>Analyse Anses : Pas de risque de conflit d'intérêt par rapport à la thématique de la saisine</p>	13 avril 2012

POUR LE GROUPE DE TRAVAIL VGAI

NOM	Prénom <i>Rubrique de la DPI</i> Description de l'intérêt <i>en cas de lien déclaré</i>	Date de déclaration des intérêts
ANALYSE ANSES :		
BELHADJ-TAHAR	<p>Hafid</p> <p>1.1 Centre Hospitalier Spécialisé "Fondation Bon sauveur d'Alby" : Praticien Hospitalier, responsable de la recherche clinique (depuis décembre 2012) CHU de Toulouse : Praticien Hospitalier en Toxicologie (1992 à 2012) Association AFPREMED : Expertise toxicologique (2007 – en cours)</p> <p>1.2 Clinique Marigny : Médecin (1992 à 2012)</p> <p>2.3 Novartis Pharma : Recherche Biomédicale - Traitement anti-diabétique (2010-2012) (rémunération à AFREMED) Laboratoire GSK : Recherche Biomédicale - Traitement anticancéreux ciblé (2008-2013) (rémunération à AFREMED) Laboratoires BMS : Recherche Biomédicale - Traitement des troubles bipolaires (2008-2010) (rémunération à AFREMED) Laboratoire Holis Technologies : Expertise toxicologique - Traceur cérébral (TEP) du stress neuro-toxique (2010-en cours) (rémunération à AFREMED) Laboratoire Colcom : Expertises toxicologiques Dendrimères de 3^{ème}, 4^{ème} et 5^{ème} générations (2012 – en cours) (aucune rémunération).</p> <p>Analyse Anses : Pas de risque de conflit d'intérêt par rapport à la thématique de la saisine</p>	11 janvier 2013
ANALYSE ANSES :		
BLANCHARD	<p>Myriam</p> <p>1.1 Institut de veille sanitaire : chargée de projet (06/2002)</p> <p>2.4 Rectorat : Journées d'information des professeurs sur la qualité de l'air, Rouen, formation continue (Début 05/2010, Fin 05/2010). Aucune rémunération.</p> <p>Analyse Anses : Pas de risque de conflit d'intérêt par rapport à la thématique de la saisine</p>	23 novembre 2012
ANALYSE ANSES :		
BONVALLOT	<p>Nathalie</p> <p>1.1 EHESP : Enseignant Chercheur, (Depuis 10/08).</p>	27/11/2012

NOM	Prénom <i>Rubrique de la DPI</i> Description de l'intérêt <i>Analyse Anses :</i> en cas de lien déclaré	Date de déclaration des intérêts
	<p>1.2 AFSSET, Chef de projet, (Du 06/03 au 10/08).</p> <p>2.1 PRIMEQUAL (programme inter-organismes de recherche sur la qualité de l'air), Membre du Conseil Scientifique, (Du 06/09 à 2013). Aucune rémunération.</p> <p>2.2. WHO (World Health Organization): Membre d'un groupe d'expert, (De 01/08 au 12/09). Rémunération au déclarant.</p> <p>2.4. University of Texas, Austin, several sponsors for this event: Dell, Battelle, 3M, GDF, AAF, US EPA... See: http://lifelong.engr.utexas.edu/2011/sponsors.html. The 12th International Conference on indoor air quality and climate Austin, TEXAS : Cumulative indoor exposures to Semi-Volatile Organic Compounds in France: the ECOS project (06/11). Aucune rémunération. International Society of Indoor Air Quality and Climate and Syracuse Center of Excellence. Several sponsors: IBM, DOE, US EPA, Syracuse University... See http://www.hb2009.org/sponsor_acknowledgments The 9th International Conference on Healthy Buildings. Syracuse. United States. Setting of French indoor air quality guidelines for benzene. (09/09). Aucune rémunération. The Royal Academy of Fine Arts, School of Architecture, Danish Building Research Institute, Aalborg University, Danish Technological Institute, National Research Centre for the Working Environment, Aalborg University, Aarhus University, International Centre for Indoor Environment and Energy, Department of Civil Engineering Technical University of Denmark. Development of French Indoor Air Quality Guidelines. Method and example for Formaldehyde. (08/08). Aucune rémunération. Le réseau RSEIN, Journées techniques RSEIN / OQAI « les particules dans l'air intérieur », Lille, France. Projet ECOS-Habitat : Expositions Cumulées aux composés Organiques Semi-volatils dans l'habitat : risques pour le développement de l'enfant. (11/10). Aucune rémunération. Unknown, Pittcon Conference. Chicago. United States. Nationwide assessment of organic contamination of house dust: definition of a sampling strategy in an exposure assessment perspective. (03/09). Aucune rémunération. Journal of Hygiene and Environmental Health (sponsor unknown), see http://www.elsevier.com/journals/international-journal-of-hygiene-and-environmental-health/1438-4639 (article), Indoor environment and children's health: recent developments in chemical, microbial, physical and social aspects. (2011). Aucune rémunération. Indoor Air (Sponsor unknown, see http://eu.wiley.com/WileyCDA/WileyTitle/productCd-INA.html (article), Health ranking of ingested semi-volatile organic</p>	

NOM	Prénom <i>Rubrique de la DPI</i> Description de l'intérêt Analyse Anses : <i>en cas de lien déclaré</i>	Date de déclaration des intérêts
	<p>compounds in house dust: an application to France. (2011). Aucune rémunération.</p> <p>CLEAN – soil, Air, Water (sponsors unknown), see http://onlinelibrary.wiley.com/journal/10.1002/%28ISSN%291863-0669 (article), Development of French indoor air quality guidelines. (2009). Aucune rémunération.</p> <p>Association pour la Prévention de la Pollution Atmosphérique (APPA). (article), Valeurs guides de qualité d'air intérieur pour le formaldéhyde. Pollution atmosphérique. (2009). Aucune rémunération.</p> <p>International Energy Agency – AIVC, (article), Development of French indoor air quality guidelines (2009). Aucune rémunération.</p> <p>Analyse Anses : Pas de risque de conflit d'intérêt par rapport à la thématique de la saisine</p>	
<p>CABANES</p>	<p>Pierre-André</p> <p>1.1 EDF : Adjoint au directeur du service des études médicales (Depuis 11/1991). Editions John Libbey : rédacteur en chef de la revue ERS. (Depuis 05/2002).</p> <p>2.1 Société Française de Santé et Environnement – SFSE : membre du CA secrétaire général (07/2008). Aucune rémunération. Réseau International Santé Environnement : membre du CA. (Du 06/1996 au 12/2011). Aucune rémunération.</p> <p>2.2 Ineris : membre du conseil scientifique de la direction des risques chroniques. (Du 01/2005 au 01/2011). Aucune rémunération. SFSE : membre des sections méthodologie, communication et risques et société. (09/2009). Aucune rémunération.</p> <p>2.3 EDF : étude expérimentale en chambre d'exposition, Interaction formaldéhyde/allergène sur la réactivité bronchique de patients asthmatiques légers, (Du 09/2001 au 02/2002). Aucune rémunération. GDF : étude expérimentale en chambre d'exposition, Effets bronchiques de l'exposition répétée à de faibles doses de dioxyde d'azote chez des sujets asthmatiques (Du 01/2007 au 03/2009). Aucune rémunération.</p> <p>Analyse Anses : Pas de risque de conflit d'intérêt par rapport à la thématique de la saisine</p>	<p>26 novembre 2012</p>
<p>CAILLAUD</p>	<p>Denis</p> <p>Aucun lien déclaré</p>	<p>30 mars 2011</p>

NOM	Prénom <i>Rubrique de la DPI</i> Description de l'intérêt	Date de déclaration des intérêts
Analyse Anses :	<i>en cas de lien déclaré</i>	
Analyse Anses : /		
ENRIQUEZ	<p>Brigitte</p> <p>1.1 et 1.2 Ministère de l'Agriculture : professeur pharmacie-toxicologie (depuis 1979) Gérant société EURL (depuis 2011)</p> <p>2.1 Examen professionnel d'ingénieur de recherche hors classe : membre extérieur de jury (2011) (rémunération au déclarant) Commission scientifique spécialisée ANSES-Instance d'évaluation des chercheurs : avis sur l'avancement au grade de recherche de 1^{ère} classe au titre de l'année 2010 et avis sur le détachement d'un ingénieur de recherche hors classe dans le corps des directeurs de recherche : membre extérieur du jury (2011) (rémunération au déclarant) Concours de directeur de recherche de 2^{ème} classe : membre extérieur du jury (2011) (aucune rémunération) évaluation de l'activité 2009-2010 des charges de recherche de 1^{ère} classe : membre extérieur du jury (2012) (rémunération au déclarant) Membre élu de la Commission de Pharmacovigilance vétérinaire (deux nominations) (2002 à 2009) (aucune rémunération)</p> <p>2.2 Tribunal de Grande instance de Mendes : Expertise "résidus" de médicaments vétérinaires dans les poissons dans le cadre d'un jugement d'une société d'aquaculture (2012) (rémunération au déclarant) Laboratoire Pfizer : Conférences sur l'Antibiothérapie raisonnée (rémunération au déclarant) (2010)</p> <p>Analyse Anses : Pas de risque de conflit d'intérêt par rapport à la thématique de la saisine</p>	26 octobre 2012
GOUPIL	<p>Ghislaine</p> <p>1.1 LCPP : Ingénieur en chef responsable de la section "Air et Mesures" du pôle Environnement du LCPP. (07/2000).</p> <p>2.2 PRSE II : Groupe de travail n°1 " Réduire les expositions responsables de pathologies à fort impact sur la santé", Membre (De 2009 à 2011). Aucune rémunération. PRSE II, Membre, Sous-groupe "pressing", (Depuis 2010). Aucune rémunération. Elaboration du PRQA : GT "Mesures et indicateurs", Membre (De 2007 à 2008). Aucune rémunération. OQAI/CSTB : Membre, GT Bureaux, (Du 07/2008 au 11/2009). Aucune rémunération. OQAI/CSTB : Membre, GT BBC Chimie (Depuis 04/2012).</p>	10 décembre 2012

NOM	Prénom <i>Rubrique de la DPI</i> Description de l'intérêt Analyse Anses : <i>en cas de lien déclaré</i>	Date de déclaration des intérêts
<p>Aucune rémunération.</p> <p>2.3</p> <p>ADEME: Primequal, Exposition des citoyens aux polluants atmosphériques au cours de leur trajet domicile travail, rémunération de l'AARS (Du 2007 au 2010).</p> <p>ADEME : Etude de différents milieux air ambiant et air intérieur, Impact d'un site pollué sur les habitations riveraines, rémunération du LCPP, (2011-2013).</p> <p>RATP : Mesures de qualité d'air, rémunération du LCPP, (2011).</p> <p>SNCF : Mesures de qualité d'air, rémunération du LCPP, (2011).</p> <p>ADP : Mesures de qualité d'air, (2011). Rémunération du LCPP.</p> <p>CSTB : Analyses de polluants atmosphériques (2010). Rémunération du LCPP.</p> <p>2.4</p> <p>Indoor Air : Austin, Impact de sources extérieurs sur la qualité de l'air intérieur (06/2011). Aucune rémunération.</p> <p>Indoor Air : Austin, Bilan des intoxications oxycarbonées en région parisienne (06/2011). Aucune rémunération.</p> <p>Vancouver : Vancouver, Poster sur l'étude de l'exposition de la brigade du périphérique aux polluants atmosphériques (09/2010). Aucune rémunération.</p> <p>Vancouver : Vancouver, Poster sur l'étude de l'exposition des citoyens (primequal) (09/2010). Aucune rémunération.</p> <p>Atmos'Fair 2012: Lyon, Impact de sources extérieurs sur la qualité de l'air intérieur (09/2012). Aucune rémunération.</p> <p>Les respirations : Etudes sur la qualité de l'air des parcs de stationnement, Enghien, 2009. Aucune rémunération.</p> <p>Les respirations : Etude de l'exposition des citoyens (primequal), Enghien, 2010. Aucune rémunération.</p> <p>Les respirations : Etude de l'exposition de la brigade du périphérique aux polluants atmosphériques, Enghien, 2010. Aucune rémunération.</p> <p>Les respirations : Bilan des mesures réalisées dans l'air des logements situés au dessus de pressings, Enghien, 2012. Aucune rémunération.</p> <p>JRS : Paris, Journée régionale de santé, Bilan des mesures réalisées dans l'air des logements situés au dessus de pressings (11/2011). Aucune rémunération.</p> <p>Transport et pollution de l'air Grèce, Etude de l'exposition de la brigade du périphérique aux polluants atmosphériques (11/2012). Aucune rémunération.</p> <p>APPA : Revue Pollution atmosphérique, 2 publications, Bilan des mesures réalisées dans l'air des logements situés au dessus de pressings, Etude Primequal, (2012). Aucune rémunération.</p> <p>6.</p> <p>Cours sur la réglementation des émissions de sources mobiles : Université de Versailles, Master II Qualub (2008).</p>		

NOM	Prénom <i>Rubrique de la DPI</i> Description de l'intérêt	Date de déclaration des intérêts
Analyse Anses :	en cas de lien déclaré	
Analyse Anses : Pas de risque de conflit d'intérêt par rapport à la thématique de la saisine		
GRIMALDI	Frédérique 1.1 AIX - MARSEILLE UNIVERSITE : Professeur des Universités Enseignant-chercheur, Faculté de Pharmacie, Marseille, (Depuis 09/1982). Présidente du Comité PACA de l'Association Prévention de la Pollution de l'Air (Depuis 01/2002).	26 Novembre 2012
Analyse Anses :	Pas de risque de conflit d'intérêt par rapport à la thématique de la saisine	
GUILLOUSSOU	Gaëlle 1.1 EDF Service des Etudes Médicales : Ingénieur Chercheur - Evalueur de risques sanitaires, (Depuis 08/2000). 2.2 Réseau RSEIN (Recherche Santé Environnement Intérieur) : Expert (comité de rédaction + analyse d'articles) (janvier 2007). (rémunération au déclarant). Société Française de Santé Environnement (SFSE) : expert (secrétaire de la section méthodologie des risques sanitaires), (2008). Aucune rémunération. WORLD HEALTH ORGANIZATION Regional Office for Europe: Expert (participation au Groupe de Travail sur les Valeurs guides Air Intérieur), (Du 01/09/2008 au 15/02/2009). (rémunération au déclarant). 2.3 EDF : étude en exposition contrôlée, Interaction formaldéhyde/allergène sur la réactivité bronchique de patients asthmatiques légers, (Du septembre 2001 au février 2002). Aucune rémunération. GDF : étude en exposition contrôlée, Effets bronchiques de l'exposition répétée à de faibles doses de dioxyde d'azote chez des sujets asthmatiques (Du janvier 2007 au mars 2009). Aucune rémunération. 2.4 Article scientifique paru dans la revue EHP : Effect of Formaldehyde on Asthmatic Response to Inhaled Allergen Challenge. Véronique Ezratty, Marcel, Bonay, Catherine Neukirch, Gaëlle Orset-Guillossou, Monique Dehoux, Serge Koscielny, Pierre-André Cabanes, Jacques Lambrozo and Michel Aubier. Environmental Health Perspectives Volume 115, Number 2, February, 2007. Aucune rémunération. Article scientifique paru dans la revue ERS : Caractérisation de l'efficacité chimique et particulière d'un épurateur d'air	30 novembre 2012

NOM	Prénom <i>Rubrique de la DPI</i> Description de l'intérêt Analyse Anses : <i>en cas de lien déclaré</i>	Date de déclaration des intérêts
	<p>photocatalytique autonome. Sandra Tokarek, Nathalie Barreau, Sandra Capela, Mélanie Nicolas, François Maupetit, Sébastien Ritoux, Fabien Squinazi, Gaëlle Guillosoou, Véronique Ezratty, Élisabeth Robert-Gnansia. Environnement, Risques & Santé. Volume 10, Numéro 1, 35-45, janvier-février 2011. Aucune rémunération.</p> <p>Article scientifique paru dans la revue ERS : European regulation of ambient fine particles: Why the overall mass concentration is no longer the only right metric. Éric Joos, Gaëlle Guillosoou. Environnement, Risques & Santé. Volume 10, Numéro 5, Septembre-Octobre 2011. Aucune rémunération.</p> <p>Article scientifique paru dans la revue ERS : Rames A, Guillosoou G, Ronga-Pezeret S, Hulot C. Evaluation de la qualité de l'air intérieur au regard d'un éventuel phénomène d'intrusion de vapeur : cas des anciennes usines à gaz. Environ Risque Sante 2012 ; 11 : 110-9. doi : 10.1684/ers.2012.0521 Aucune rémunération.</p> <p>Article scientifique paru dans l'Encyclopédie Médico Chirurgicale : Pollution atmosphérique. J. Lambrozo, G. Guillosoou. Encyclopédie Médico-Chirurgicale (ref. 0274 BASE) - No 157 - Octobre-Novembre-Décembre 2007 - 16-001-C-10 - 26 p. Aucune rémunération.</p> <p>Article repris dans la revue Pollution Atmosphérique N° 200 - OCTOBRE-DECEMBRE 2008. Aucune rémunération.</p> <p>EFCA symposium, Brussels, Belgium, 26-27 May 2011: Ultrafine Particles: Sources, Effects, Risks and Mitigation Strategies, European Regulation on ambient fine particles why the overall mass concentration is no longer the only right metric. G. Guillosoou, EDF Medical Studies Department, Levallois-Perret, France. Aucune rémunération.</p> <p>6.</p> <p>Jury de Thèse de pharmacie Mr Antoine Rames 24/06/2011 Aucune rémunération.</p> <p>Jury de Thèse de pharmacie Melle Virginie Leroy 09/2008 Aucune rémunération.</p> <p>Jury de Master 2 de Mr Mathieu Bailly 09/2011 Aucune rémunération.</p> <p>Jury de Master 2 de Mr Loïc Bretesche 09/2011 Aucune rémunération.</p> <p>Analyse Anses : Pas de risque de conflit d'intérêt par rapport à la thématique de la saisine</p>	
LARBRE	<p>Juliette</p> <p>1.1 Mairie de Paris - LHVP : chargé de mission (depuis septembre 2011)</p> <p>1.2 INERIS : Ingénieur dans le pôle Risques Chroniques / Air intérieur (2009 à 2011) Airinspace : Ingénieur de recherche (2006 – 2009)</p>	23/11/2012

NOM	Prénom <i>Rubrique de la DPI</i> Description de l'intérêt <i>Analyse Anses : en cas de lien déclaré</i>	Date de déclaration des intérêts
Analyse Anses	Pas de risque de conflit d'intérêt par rapport à la thématique de la saisine	
LECLERC	<p>Nathalie</p> <p>1.1 ASPA : ingénieur d'étude (depuis octobre 2000)</p> <p>2.2 Anses : Expert rapporteur dans le cadre de la saisine n° 2012-SA-0093. (Avis relatif à l'élaboration de valeurs indicatives associant CO₂ dans l'air intérieur et effet sanitaires) (11/2012 – 04/2013) (rémunération au déclarant) ADEME-INERIS : Expertise d'un projet Primequal APR Environnements intérieurs et approches innovantes : nouveaux bâtiments et matériaux, polluants émergents et exposition multiple (03/2012) (aucune rémunération) OQAI – CSTB Participation au GT spécifique Chimie pour l'élaboration des protocoles de collecte des données (base de référence, bâtiments performants en énergie) (fin 2011 – en cours) (aucune rémunération) CSTB : membre du conseil Scientifique de l'OQAI (06/2011 – en cours) (aucune rémunération)</p> <p>2.3 ARS – Alsace : Suivi et organisation de la QAI en Alsace – situation dégradée. (2010 – 2014) (rémunération de son organisme d'appartenance) EDF - ES Strasbourg : Suivi de la QAI dans des maisons rénovées (2012 – 2013) (rémunération de son organisme d'appartenance) ADEME Alsace – Région Alsace - DREAL - CETE de l'Est : Programme PREBAT sur le suivi de la QAI dans des bâtiments BBC (2012 – 2014) (rémunération de son organisme d'appartenance) ADEME –Primequal : Projet MERMAID - recherche QAI dans des bâtiments performants (2012 – 2015) (rémunération de son organisme d'appartenance) CSTB : Instrumentation QAI bureaux (2012) (rémunération de son organisme d'appartenance) En partenariat avec Atmosf'air Bourgogne (AASQA) : Instrumentation bureaux tour à énergie positive (2012 – 2013) (rémunération de son organisme d'appartenance) ADEME Alsace : Suivi QAI pour les logements chauffés au bois (2012) (rémunération de son organisme d'appartenance) ARTE, DIRECCTE Colmar, M2A, communes... Suivi QAI à la demande de gestionnaires d'ERP ou bureaux... (2008 – 2012) (rémunération de son organisme d'appartenance) Ministère chargé de l'Ecologie et du développement durable : campagne de mesure pilote pour la mise en place de la surveillance réglementaire (2010 – 2011) (rémunération de son organisme d'appartenance)</p>	11 décembre 2012

NOM	Prénom <i>Rubrique de la DPI</i> Description de l'intérêt Analyse Anses : <i>en cas de lien déclaré</i>	Date de déclaration des intérêts
	<p>2.4</p> <p>AMIRA, Association de Membres Insuffisants Respiratoires d'Alsace : Article sur la qualité de l'air intérieur (2012) (aucune rémunération)</p> <p>APPA Alsace : Conférence débat « Matériaux de construction et santé » (2009) (aucune rémunération)</p> <p>Conseil Général 67 : Atelier qualité de l'air intérieur et éco-matériaux (2010) (aucune rémunération)</p> <p>Salon Energivie Mulhouse 2011, Parc des expositions - Mulhouse : Intervention sur la qualité de l'air intérieur et les matériaux (2011) (aucune rémunération)</p> <p>Pôle Energivie. Soprema Natura Concept CUS : Inauguration de la maison AA Place Kléber – Strasbourg. Quelle santé dans l'habitat du futur (2011) (aucune rémunération)</p> <p>AMO : Table ronde : les aventuriers du BBC. Bureaux de Steelcase- 67300 Schiltigheim Qualité de l'air intérieur (2011) (aucune rémunération)</p> <p>UHA - Université de Haute Alsace, Campus UHA Mulhouse : Pollution de l'air intérieur : quels risques et comment la prévenir (2012) (aucune rémunération)</p> <p>Ordre des architectes – Strasbourg : Vendredi de l'INFO - Strasbourg /Colmar. Qualité de l'air intérieur et photocatalyse (avec OQAI) (2012) (aucune rémunération)</p> <p>Mutualité Française d'Alsace : Intervention sur la qualité de l'air intérieur (2011) (aucune rémunération)</p> <p>MACIF Guebwiller : Intervention sur la qualité de l'air intérieur (2012) (aucune rémunération)</p> <p>Salon Energivie Mulhouse 2012, Parc des expositions - Mulhouse : Intervention sur la qualité de l'air intérieur et les matériaux (2012) (aucune rémunération)</p> <p>Union départementale des Associations Familiales du Haut-Rhin, Hôtel Mercure - 68000 Colmar : LA QUALITE DE L'AIR INTERIEUR Maisons, écoles, crèches... Quel air y respirons-nous (2012) (aucune rémunération)</p> <p>6</p> <p>Membre SFSE</p> <p>Analyse Anses : Pas de risque de conflit d'intérêt par rapport à la thématique de la saisine</p>	
MANDIN	<p>Corinne</p> <p>1.1</p> <p>Centre scientifique et technique du bâtiment (CSTB) : Chef de Division (depuis 2009)</p> <p>1.2</p> <p>INERIS : Ingénieur d'études et de recherche (2001 à 2009)</p> <p>2.1</p> <p>Membre du Conseil d'administration de l'association loi 1901 RISE, Réseau International Santé Environnement (2006 à 2010)</p>	13 janvier 2013

NOM	Prénom <i>Rubrique de la DPI</i> Description de l'intérêt Analyse Anses : <i>en cas de lien déclaré</i>	Date de déclaration des intérêts
	<p>(aucune rémunération)</p> <p>2.2 INERIS : Analyse d'articles scientifiques pour le bulletin "Info Santé Environnement Intérieur" (1 à 3 fois/an) (2009 - en cours) (rémunération au déclarant) Société française de santé environnement (SFSE) : Membre du groupe de travail "Méthode pour l'évaluation des risques sanitaires"(2010 – en cours) (aucune rémunération)</p> <p>2.3 Joint Research Centre (JRC), centre communautaire de recherche : Qualité de l'air intérieur - propositions de VGAI, élaboration de protocoles (2008 – 2012) (rémunération de son organisme d'appartenance CSTB) Organisation mondiale de la santé (OMS) : Indoor Air Quality Guidelines - Qualité de l'air intérieur, propositions de valeurs guides (2008 - 2010) (rémunération au déclarant)</p> <p>2.4 ISIAQ, International society for indoor air quality : Conférence Indoor air 2011, Austin, Texas. Intervention « Cumulative Indoor Exposures to Semi-Volatile Organic Compounds (SVOCs) in France » (06/2011) (aucune rémunération) ISIAQ : Conférence Indoor air 2008, Copenhague. Interventions « Elaboration of indoor air quality guidelines »; « Impact of domestic woodburning appliances on air quality » (08/2008) (aucune rémunération) Revue Environnement, Risques et Santé (ERS) : Article scientifique - Valeurs guides de qualité d'air intérieur : analyse comparative des approches française et japonaise (01/2011) (aucune rémunération) Revue ERS : Article scientifique - Health risk assessment of formaldéhyde in France (aucune rémunération) Revue CLEAN : Article scientifique - Development of French Indoor Air Quality Guidelines (2009) (aucune rémunération)</p> <p>6 Membre de la Société française de santé environnement (SFSE) (2009 - en cours) (aucune somme perçue) Membre de l'ISIAQ (2006 - en cours) (aucune somme perçue) Participant au projet européen SINPHONIE (2010 - 2012) (Subvention à l'organisme d'appartenance) Participant au projet européen OFFICAIR (2010 2013) (Subvention à l'organisme d'appartenance)</p> <p>Analyse Anses Pas de risque de conflit d'intérêt par rapport à la thématique de la saisine</p>	
MARCHAND	<p>Caroline</p> <p>1.1 INERIS : Ingénieur d'études et de recherche (depuis janvier 2008)</p> <p>1.2</p>	26 novembre 2012

NOM	Prénom <i>Rubrique de la DPI</i> Description de l'intérêt	Date de déclaration des intérêts
Analyse Anses :	<p><i>en cas de lien déclaré</i></p> <p>Manpower scientifique : Chargée de mission (intérim pour Renault au technocentre) (2007-2008)</p> <p>2.1 Observatoire de la qualité de l'air intérieur (OQAI) : Membre du Conseil scientifique (06/2012 – en cours) (aucune rémunération)</p> <p>2.2 AFNOR, association française de normalisation : membre de la commission X 46-1 (relative à l'air intérieur) (10/2008 - en cours) (aucune rémunération)</p> <p>2.4 ISIAQ, International society for indoor air quality : Conférence Healthy buildings, Brisbane - Australie. Présentation orale (07/2012) (aucune rémunération)</p> <p>Revue Pollution Atmosphérique : Articles scientifiques – Campagne pilote surveillance de la qualité de l'air dans les écoles et crèches (06/2011 - 09/2012) (aucune rémunération)</p> <p>Analyse Anses : Pas de risque de conflit d'intérêt par rapport à la thématique de la saisine</p>	
MILLET	<p>Maurice</p> <p>1.1 Université de Strasbourg : Professeur des universités (depuis septembre 1999)</p> <p>2.2 Réseau RSEIN : Analyse d'articles scientifiques pour le bulletin "Info Santé Environnement Intérieur" (01/2010 – 12/2012) (rémunération au déclarant)</p> <p>Analyse Anses : Pas de risque de conflit d'intérêt par rapport à la thématique de la saisine</p>	4 décembre 2012
MOSQUERON	<p>Luc</p> <p>1.1 Veolia Environnement Recherche et Innovation (VERI) : Expert (depuis septembre 2008)</p> <p>1.2 INERIS : Ingénieur (2005-31/08/2008)</p> <p>2.1 EHESP/Mines Paris Tech : Membre du Comité d'Orientation Stratégique du Mastère Spécialisé « Environnement Santé : enjeux pour le territoire et l'entreprise » et Membre du Comité d'orientation formation d'Ingénieur du génie sanitaire (2011 – en cours) (aucune rémunération)</p> <p>2.2 Anses : Rédacteur Bulletin de Veille Scientifique (2009 - 2010) (rémunération de son organisme d'appartenance)</p> <p>INERIS - Réseau RSEIN : membre du comité de rédaction du bulletin RSEIN (2010 – en cours) (aucune rémunération)</p> <p>2.3</p>	6 décembre 2012

NOM	Prénom <i>Rubrique de la DPI</i> Description de l'intérêt Analyse Anses : <i>en cas de lien déclaré</i>	Date de déclaration des intérêts
	<p>SFSE : Membre du groupe de travail "Méthodologie d'évaluation des risques sanitaires"(2010 – en cours) (aucune rémunération)</p> <p>2.4</p> <p>Dalkia, Paris - Tour First La défense. Club HQE Dalkia Ile de France : "Qualité de l'air intérieur, risques et solutions" : Participation à la table ronde « Qualité de l'air intérieur » réalisée dans le cadre de son activité principale (2011) (aucune rémunération)</p> <p>École des Mines d'Alès / Pôle de compétitivité Prides de la région Paca : Animation de la table ronde "Qualité de l'air intérieur: Santé, évaluation des risques" - Conférence Qualité de l'Air Intérieur « Où en sommes-nous ? Règlementation, métrologie et santé » réalisée dans le cadre de l'activité (2012) (aucune rémunération, prise en charge des frais de déplacement)</p> <p>Club Santé Environnement : Participation à la table ronde « la qualité de l'air intérieur : quels enjeux pour la santé? » réalisée dans le cadre de son activité principale (2010) (aucune rémunération)</p> <p>6</p> <p>EHESP : jury formation Ingénieur du Génie sanitaire (2010 2012) (rémunération au déclarant)</p> <p>ANSES. Convention de recherche EST 2010-113. Projet AICHA (Air intérieur et pollution chimique dans les hôpitaux). Équipe partenaire. Financement par l'employeur principal (en tant que partenaire du projet, co-financé par la convention EST-2010-113) (2010 2012)</p> <p>ANSES. Convention de recherche EST-2007-52. Estimation de l'exposition aux retardateurs de flamme bromés dans un immeuble de bureaux – Couplage de mesures dans le sang et dans l'air et les poussières des bureaux. Équipe partenaire. Financement par l'employeur principal (participation au projet sur fonds propres en tant que partenaire du projet) (2008 2011)</p> <p>Bulletin RSEIN. Rédacteur (ponctuel) d'analyses commentées d'articles (2008 2010) (rémunération au déclarant)</p> <p>Analyse Anses : Pas de risque de conflit d'intérêt par rapport à la thématique de la saisine</p>	
TUDURI	<p>Ludovic</p> <p>1.1</p> <p>Institut de recherche en santé et sécurité au travail : chercheur (depuis octobre 2011)</p> <p>1.2</p> <p>IUT de Périgueux Université de Bordeaux IV : Maître de conférence (11/2004 – 09/2011)</p> <p>2.2</p> <p>Association canadienne de normalisation : expert vêtements de protection chimique (01/2011) (aucune rémunération)</p> <p>Analyse Anses : Pas de risque de conflit d'intérêt par rapport à la thématique de la saisine</p>	10 décembre 2012

Notes



Agence nationale de sécurité sanitaire
de l'alimentation, de l'environnement et du travail
27-31 avenue du général Leclerc
94701 Maisons-Alfort Cedex
www.anses.fr