



# Proposition de valeurs guides de qualité d'air intérieur

L'acroléine

Avis de l'Anses  
Rapport d'expertise collective

Avril 2013

Édition scientifique





**anses**

agence nationale de sécurité sanitaire  
alimentation, environnement, travail



# Proposition de valeurs guides de qualité d'air intérieur

L'acroléine

Avis de l'Anses  
Rapport d'expertise collective

Avril 2013

Édition scientifique



## **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'acroléine**

---

*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), confirmée dans le cadre du Grenelle de l'environnement (2007) et dans le PNSE II (2009-2013). Cette thématique constitue l'une des priorités d'action de la loi n° 2009-967 du 3 août 2009 de programmation relative à la mise en œuvre du Grenelle de l'Environnement (cf. articles 37 et 40) et de la loi n° 2010-788 du 12 juillet 2010 portant engagement national pour l'environnement (cf. article 180).

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)<sup>1</sup> s'est

---

<sup>1</sup> L'Anses a été créée le 1<sup>er</sup> 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)

autosaisie en 2004 afin d'élaborer des valeurs guides de qualité d'air intérieur (VGAI), fondées sur des critères sanitaires.

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'acroléine.

## **2. ORGANISATION DE L'EXPERTISE**

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

L'expertise relève du domaine de compétences du Comité d'experts spécialisé (CES) « Evaluation 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'acroléine. Les travaux ont été présentés au CES tant sur les aspects méthodologiques que scientifiques entre le 31 mai 2012 et le 7 février 2013. Ils ont été adoptés par le CES « Evaluation des risques liés aux milieux aériens » réuni le 26 mars 2013 après passage le 19 décembre 2012 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'acroléine dans l'air intérieur

Les sources d'exposition à l'acroléine dans l'environnement intérieur sont multiples. Elles sont principalement liées à des processus de combustion de matières organiques : cuisson des aliments, chauffage domestique au bois, fumée de tabac. Les produits de consommation nécessitant une combustion, par exemple les bougies, l'encens et les spirales anti-moustiques peuvent également émettre de l'acroléine.

##### Données toxicologiques

- Toxicocinétique

Par inhalation, l'acroléine réagit directement au point de contact avec l'organisme, notamment avec les groupements thiols du glutathion et les groupements amines primaires et secondaires des acides aminés et des acides nucléiques. Cette forte réactivité *in situ* entraîne une distribution systémique limitée.

Les données concernant le métabolisme de l'acroléine sont limitées. L'acroléine est rapidement métabolisée entraînant la formation de métabolites conjugués (conjugaison avec le glutathion) dont le potentiel toxique est fortement réduit par rapport à celui de l'acroléine. Les métabolites sont retrouvés principalement dans les urines. L'acroléine peut également être éliminée par voie respiratoire sous forme de dioxyde de carbone (CO<sub>2</sub>) ou par les fèces, mais les métabolites fécaux ne sont pas connus.

- Effets aigus

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

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

Chez l'animal : De nombreuses études expérimentales décrivent l'acroléine comme un toxique respiratoire important. Une irritation nasale, des difficultés respiratoires ainsi que des lésions de l'arbre respiratoire et des poumons ont en effet été observées. Des modifications histologiques au niveau de la cavité nasale, de l'épithélium respiratoire, des poumons, des bronches ou de la trachée ont de plus été mises en évidence chez le rat, la souris, le hamster, le cochon d'Inde, le chien et le lapin (dégénérescence de l'épithélium

respiratoire et olfactif, réactions inflammatoires aiguës). L'acroléine est considérée comme un irritant sensoriel communément décrit par la mesure de la concentration qui entraîne une diminution de 50 % du débit respiratoire ( $RD_{50}$  : 2,4 – 6,8  $mg.m^{-3}$  chez la souris et 11 - 21  $mg.m^{-3}$  chez le rat). L'acroléine entraîne également chez le rat une hypersécrétion de mucus impliquée dans le développement de pathologies respiratoires obstructives chroniques. Une hyperréactivité bronchique, caractéristique des maladies réactives des voies aériennes telles que l'asthme, a été mise en évidence chez des cochons d'Inde exposés à l'acroléine. Plusieurs études chez la souris suggèrent que l'acroléine pourrait inhiber les défenses immunitaires pulmonaires.

- Effets chroniques et sub-chroniques

#### **Effets respiratoires**

Deux études épidémiologiques relatives à la pollution de l'air intérieur suggèrent un lien entre l'exposition à l'acroléine et la survenue d'effets respiratoires.

Les différentes études chez l'animal indiquent que l'appareil respiratoire est l'organe cible de l'acroléine. Les muqueuses nasales sont la cible la plus sensible. La sévérité des effets respiratoires s'accroît avec la concentration en acroléine. Des effets irritants et inflammatoires sur l'appareil respiratoire et des modifications histopathologiques sont aussi bien observés chez le rat (à partir de 0,9  $mg.m^{-3}$ ), le hamster (à partir de 3,3  $mg.m^{-3}$ ), le cochon d'Inde (à partir de 1,6  $mg.m^{-3}$ ) que chez le lapin (à partir de 1,6  $mg.m^{-3}$ ). Le rat apparaît comme l'espèce la plus sensible parmi toutes les espèces, y compris l'Homme, avec une apparition des effets dès les plus faibles doses au niveau de la cavité nasale.

#### **Effets oculaires**

Les effets oculaires chez l'Homme après une exposition aiguë sont qualitativement similaires à ceux observés dans les études animales après une exposition aiguë. L'exposition chronique à des vapeurs d'acroléine (4 - 8  $mg.m^{-3}$ ) entraîne des irritations oculaires chez le chien et le singe, se manifestant par des larmolements et la fermeture des paupières. Les rats et les cochons d'Inde semblent moins sensibles.

#### **Effets cancérigènes et génotoxiques**

L'acroléine est faiblement mutagène *in vitro* en l'absence d'activation métabolique dans des tests bactériens, et non mutagène en présence d'activation métabolique. La génotoxicité semble se manifester par l'apparition de lésions de l'ADN : l'acroléine se lie à l'ADN, forme des liaisons entre les protéines et l'ADN et induit des ruptures monocaténaïres dans les fibroblastes humains et les cellules épithéliales bronchiques.

Le Centre international de recherche sur le cancer (CIRC) en 1995 et l'agence américaine de protection de l'environnement (US EPA) en 2003 ont évalué les effets cancérigènes de l'acroléine et ont considéré que les données étaient insuffisantes pour caractériser son potentiel cancérigène chez l'Homme (CIRC : groupe 3).

### ***Mécanismes d'action***

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

### **Populations sensibles**

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

### **Proposition de VGAI françaises**

#### **Choix de l'effet critique**

Le groupe de travail « VGAI » retient comme effet critique les effets irritants sur l'appareil respiratoire supérieur suite à une exposition aiguë et chronique.

#### **Analyse des valeurs guides et valeurs toxicologiques de référence**

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

Une analyse des valeurs guides proposées par les principaux organismes et institutions reconnus au niveau national ou international, et d'autre part, des VTR par inhalation disponibles dans les bases de données toxicologiques a alors été réalisée.

### **Pour une exposition aiguë**

La VTR de l'Agency for toxic substances and disease registry (US- ATSDR) de  $6,9 \mu\text{g}\cdot\text{m}^{-3}$  pour une exposition aiguë, jugée de bonne qualité, a été retenue. Cette valeur a été établie à partir des données de l'étude de Weber-Tschopp *et al.* (1977). Dans cette étude, des volontaires sains ont été exposés dans différentes conditions d'exposition (2 expériences à concentration croissante de 0 à  $1,4 \text{ mg}\cdot\text{m}^{-3}$ ; un essai à concentration constante de  $0,7 \text{ mg}\cdot\text{m}^{-3}$ ). Une LOAEC (concentration la plus basse pour laquelle un effet néfaste a été observé ou lowest observed adverse effect concentration) de  $0,7 \text{ mg}\cdot\text{m}^{-3}$  ( $0,3 \text{ ppm}$ ) a été déterminée (expérience à concentration constante). Plusieurs points sur la méthode de construction de cette valeur ont été discutés par les membres du groupe de travail « VGAI » :

- L'application d'un facteur d'incertitude de 10 pour l'utilisation d'une LOAEC ( $\text{UF}_L$ ) n'est pas clairement explicitée dans le rapport de l'ATSDR mais le groupe de travail a considéré que cet  $\text{UF}_L$  de 10 pouvait être justifié puisque des effets apparaissent à des doses inférieures à la LOAEC retenue dans l'étude de Weber-

Tschopp *et al.* dans un autre essai mené à concentration croissante (irritation oculaire dès 0,09 ppm (0,21 mg.m<sup>-3</sup>)).

- L'éventuelle application d'un ajustement temporel réalisé par l'application de la loi de Haber simplifiée. Selon cette loi, la concentration et le temps sont considérés comme des paramètres d'influence équivalente sur la toxicité. Ceci conduit à considérer que l'incidence et/ou la sévérité d'un effet dépend de l'exposition totale à une substance potentiellement toxique sans faire de distinction entre les pics d'exposition et les expositions plus étalées dans le temps. Cependant, il est communément admis que les effets irritants sensoriels dépendraient de la concentration plutôt que de la dose totale et/ou de la durée d'exposition. Ainsi, il ne serait pas nécessaire d'appliquer un ajustement temporel. La VTR de l'ATSDR étant basée sur des irritations nasales et de la gorge, l'ATSDR n'a donc pas, à juste titre, appliqué d'ajustement temporel.

Comme des effets sont observés chez des volontaires sains après 60 minutes d'exposition, le GT VGAI retient un pas de temps d'une heure pour la VGAI court terme.

#### **Pour une exposition intermédiaire**

Les mêmes constatations que précédemment (effets locaux et absence de pertinence d'application de la loi de Haber) amènent à ne pas retenir une VTR subchronique, la VTR chronique protégeant des effets subchroniques. Il existe deux VTR subchroniques proposées l'une par l'ATSDR et l'autre par l'OEHHA.

#### **Pour une exposition chronique**

Une analyse approfondie a permis de conclure à l'absence de VTR jugée de bonne qualité scientifique parmi les quatre VTR chroniques par inhalation disponibles, proposées par l'OEHHA (2008), l'US EPA (2003), Santé Canada (1998) et l'OMS (2002). L'étude source ou la méthode de construction de ces valeurs présentent en effet des limites qui ne permettent pas leur exploitation pour la proposition d'une VGAI long terme.

#### 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.

##### *Choix de l'étude clé et de la dose critique*

Deux études conduites par Dorman *et al.* (2008) et Feron *et al.* (1978) chez l'animal, sont jugées de bonne qualité et ont été également choisies au niveau international par des organismes reconnus dans le cadre de la construction de VTR (OEHHA, Santé Canada, etc.). L'étude de Dorman *et al.* (2008) a été retenue par le groupe de travail « VGAI » de façon préférentielle par rapport à celle de Feron *et al.* (1978).

L'étude de Feron *et al.* (1978) a été réalisée chez les 2 sexes, sur plusieurs espèces animales (rat, hamster, cochon d'Inde) indiquant que le rat est l'espèce la plus sensible. Les résultats de cette étude, et principalement ceux rapportés chez le rat, permettent de retenir l'étude de Dorman *et al.* (2008) comme étude source.

Ainsi, l'étude de **Dorman *et al.* (2008)** et la **NOAEC** (concentration sans effet néfaste observé ou no observed adverse effect concentration) **de 0,5 mg.m<sup>-3</sup> (0,2 ppm)** proposée par les auteurs ont été retenues.

### *Ajustement temporel*

Aucun ajustement temporel n'a été appliqué considérant que la toxicité dépendrait plus de la concentration que de la durée d'exposition pour les irritants sensoriels tels que l'acroléine.

### *Ajustement allométrique*

Une NOAEC équivalente chez l'Homme (NOAEC<sub>HEC</sub>) a été calculée à partir de la NOAEC issue de l'étude source pour tenir compte des différences dosimétriques entre l'espèce animale et l'Homme. L'acroléine est considérée comme un gaz de catégorie 1, qui selon l'US EPA entraîne des effets respiratoires avec une localisation extra-thoracique.

### *Choix des facteurs d'incertitude*

- Variabilité inter-espèces (UF<sub>A</sub>)

Pour tenir compte de la variabilité toxicocinétique, un ajustement allométrique a été réalisé et a permis de calculer une dose équivalente humaine, à l'aide de l'équation<sup>2</sup> tenant compte des différences dosimétriques entre l'espèce animale et 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'International Programme on Chemical Safety de l'OMS (WHO-IPCS, 2005) et sur la base des pratiques de l'Anses.

### **UF<sub>A-TD</sub> = 2,5 (variabilité inter-espèce)**

- Variabilité intra-espèce (UF<sub>H</sub>)

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

### **UF<sub>H</sub> = 10 (variabilité intra-espèce ou interindividuelle)**

- Transposition d'une exposition subchronique à chronique et manque de données (UF<sub>S/D</sub>)

L'insuffisance de données relatives aux effets liés à une exposition chronique a conduit à réaliser une extrapolation à partir d'effets subchroniques. 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.

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

### **UF<sub>S/D</sub> = 3**

---

<sup>2</sup> NOAEC<sub>HEC</sub> = NOAEC × Regional Gas Dose Ratio = NOAEC × (V<sub>A</sub>/SA<sub>A</sub>)/(V<sub>H</sub>/SA<sub>H</sub>) = 0,027 ppm (0,062 mg.m<sup>-3</sup>)

Avec : NOAEC<sub>HEC</sub> = NOAEC chez l'Homme

NOAEC = NOAEC chez l'animal

V<sub>A</sub> = taux de ventilation chez le rat = 0,20 m<sup>3</sup>/j

SA<sub>A</sub> = surface de la région extra-thoracique des rats = 15 cm<sup>2</sup>

V<sub>H</sub> = taux de ventilation chez l'Homme = 20 m<sup>3</sup>/j

SA<sub>H</sub> = surface de la région extra-thoracique chez l'Homme = 200 cm<sup>2</sup>

### Synthèse de VGAI

<b>VGAI court terme</b>			
<b>Références</b>	<b>Effet critique</b>	<b>VGAI</b>	<b>Durée d'exposition</b>
ATSDR, 2007 (Weber-Tschopp <i>et al.</i> , 1977)	Irritation nasale et de la gorge, diminution de la fréquence respiratoire	<b>6,9 µg.m<sup>-3</sup></b> (3 ppb)	<b>1 heure</b>

<b>VGAI long terme</b>			
<b>Références</b>	<b>Effet critique</b>	<b>VGAI</b>	<b>Durée d'exposition</b>
Dorman <i>et al.</i> , 2008	Lésions de l'épithélium respiratoire supérieur	<b>0,8 µg.m<sup>-3</sup></b> (0,35 ppb)	<b>Annuelle</b>

### Accompagnement des valeurs guides de qualité d'air intérieur

→ Recommandations relatives aux méthodes de mesure existantes et aux orientations sur la stratégie d'échantillonnage

Trois méthodes de référence pour la mesure de l'acroléine ont été recensées.

<b>N° Références</b>	<b>Méthode</b>
<b>1</b> VDI 3862 Protocole OSHA 52	Prélèvement actif par pompage sur tube contenant un support imprégné de 2-(hydroxyméthyl)-pipéridine (2-HMP) Désorption toluène Analyse par chromatographie en phase gazeuse et détection par spectrométrie de masse (CPG/SM)
<b>2</b> TO-15	Prélèvement par canister Préconcentration Analyse par CPG/SM
<b>3</b> NF X 43-264 Métropol 001 US EPA TO-11A	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)

Il n'existe pas de méthode normalisée reposant sur un système de prélèvement passif pour la mesure de l'acroléine. Cet aldéhyde insaturé a fait l'objet d'au moins une vingtaine de publications concernant le développement de méthodes de mesure dans l'air intérieur. La technique la plus souvent utilisée repose principalement sur la mesure indirecte des composés formés par dérivatisation. Les développements techniques proposés découlent des problèmes de stabilité de ces dérivés formés. En effet, des limites sont documentées dans la littérature qui concernent la dégradation des dérivés à la fois sur le support de prélèvement et dans la solution de désorption pour les méthodes de mesure classiquement mises en œuvre reposant sur la réaction de l'acroléine avec la 2,4-dinitrophénylhydrazine (DNPH).

Les méthodes alternatives pour le prélèvement et l'analyse de l'acroléine et d'autres aldéhydes insaturés ont permis d'identifier des pistes à étudier en vue d'une normalisation d'une méthode de mesure de l'acroléine dans l'air intérieur. Elles sont basées sur la

réaction de l'acroléine 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, il existe très peu de dispositifs de prélèvement disponibles sur le marché.

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

**La méthode de mesure (2) par prélèvement par canister avec une préconcentration et une analyse par chromatographie en phase gazeuse et détection par spectrométrie de masse (CPG/SM) est recommandée.** Compte tenu des données spécifiques établies pour l'acroléine (ERG, 2005; ERG, 2007), l'analyse devrait être réalisée le plus tôt possible après le prélèvement et en moins de 4 semaines.

La méthode de mesure par pompage sur support imprégné de DNPH et analyse en différé (méthode 3) peut aussi être adaptée pour ce type de mesure. Les limites associées à cette méthode, mentionnées précédemment, ont amené la formulation des recommandations suivantes par le groupe de travail :

- réalisation de la désorption le plus rapidement possible (i.e. quelques heures au plus après la fin du prélèvement) ;
- préparation des solutions étalons parallèlement à cette désorption ;
- prise en compte des pics chromatographiques associés aux différents dérivés formés ;
- analyse par chromatographie en phase liquide à haute performance couplée à la spectrométrie de masse pour une identification spécifique.

En termes de stratégie d'échantillonnage, les concentrations en acroléine 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'acroléine.

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, les méthodes de mesure identifiées dans la littérature présentent un certain nombre de limites (domaine de concentrations et de durées de prélèvement non adaptées ou 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 proposée à  $0,8 \mu\text{g}\cdot\text{m}^{-3}$ .**

Le recours à des prélèvements répétés de courte durée a été discuté. L'absence de données concernant la variabilité temporelle des concentrations en acroléine et la non validation des techniques de mesure adaptée à la VGAI long terme de  $0,8 \mu\text{g}\cdot\text{m}^{-3}$  n'a pas permis de préciser les modalités de mesure pour la comparaison à la VGAI long terme. Ce point mériterait d'être approfondi sur la base de nouvelles données spécifiques à l'acroléine.

→ Éléments de comparaison avec les concentrations dans l'air intérieur en acroléine en France et en Europe

Concernant l'exposition court terme à l'acroléine, en présence de sources intérieures, les niveaux de concentrations peuvent être très élevés dans des logements, notamment en lien avec des activités de cuisson et au tabagisme. Des concentrations atteignant au maximum  $8,8 \mu\text{g.m}^{-3}$  correspondant à une activité de cuisson ont été renseignées (Seaman *et al.*, 2007) et jusqu'à  $64,5 \mu\text{g.m}^{-3}$  liée à des activités de friture (Seaman *et al.*, 2009). Ces données, mises au regard de la VGAI court terme recommandée à  $6,9 \mu\text{g.m}^{-3}$ , soulignent que la survenue d'effets tels que l'irritation du nez ou de la gorge ne peut être écartée.

Concernant l'exposition long terme, l'acroléine a été mesurée au cours de la campagne nationale « Logements » réalisée par l'OQAI (2003-2005). La concentration médiane en acroléine mesurée en air intérieur sur 7 jours est de  $1,1 \mu\text{g.m}^{-3}$ . Toutefois, la mesure de ce composé a reposé sur la méthode basée sur la réaction avec la DNPH au niveau du prélèvement et une analyse par chromatographie liquide à haute performance et détection par ultraviolet (CLHP-UV). Les limites identifiées dans la littérature concernant cette méthode sous-entendent une possible sous-estimation de la concentration en acroléine dans l'air intérieur. La médiane des concentrations observées dans les logements français est du même ordre de grandeur que celles retrouvées dans d'autres campagnes de mesures conduites dans d'autres pays (Sheldon, 1992 ; Gilbert, 2005 ; Liu, 2006 et Seaman, 2007) qui ont eu recours, dans certains cas, à des méthodes de mesure alternatives sur des pas de temps différents. A ces niveaux, de l'ordre de grandeur ou bien supérieurs à la VGAI long terme de  $0,8 \mu\text{g.m}^{-3}$ , l'apparition d'effets tels que l'irritation du nez ou de la gorge ne peut être écartée.

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

L'exposition à l'acroléine est souvent simultanée à des expositions à d'autres substances chimiques, en particulier des aldéhydes. Du fait de leurs similitudes structurales, les aldéhydes, tels que l'acroléine, le formaldéhyde ou l'acétaldéhyde, ont un comportement toxicodynamique similaire au niveau du **tractus respiratoire supérieur, en particulier l'épithélium muqueux nasal, qui est connu pour être leur cible principale**. Ils peuvent interagir les uns avec les autres et entraîner une modification de la toxicité respiratoire. Les mécanismes d'action de ces interactions ne sont pas connus et il est émis l'hypothèse qu'une exposition simultanée (cumulée) pourrait avoir des conséquences lésionnelles sur les sites de contact avec une intensité et une répartition variable suivant les caractères toxicocinétiques propres de chaque aldéhyde.

Certains organismes ont mis en place des mesures de gestion pour prendre en compte les mélanges d'aldéhydes comme par exemple Santé Canada pour le formaldéhyde, l'acétaldéhyde et l'acroléine.

■ **CONCLUSIONS ET RECOMMANDATIONS DU CES:**

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

VGAI court-terme

- **$6,9 \mu\text{g.m}^{-3}$  (3 ppb) pour une durée d'exposition de 1 heure.**

VGAI long-terme

- **$0,8 \mu\text{g.m}^{-3}$  (0,35 ppb) pour une durée d'exposition supérieure ou égale à un an.**

Concernant la VGAI court terme, la revue des méthodes de mesure a permis de recommander la méthode reposant sur un système de prélèvement par canister avec une

préconcentration suivie d'une analyse par chromatographie en phase gazeuse et détection par spectrométrie de masse (CPG/SM) pour la comparaison des mesures avec la valeur proposée à  $6,9 \mu\text{g.m}^{-3}$  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 actuellement recommandée pour la comparaison de mesures avec la valeur proposée à  $0,8 \mu\text{g.m}^{-3}$ . Le développement d'une méthode de mesure adaptée à la VGAI long terme de  $0,8 \mu\text{g.m}^{-3}$  est nécessaire au vu des données collectées.

La réalisation d'études prenant en compte l'exposition à un mélange d'aldéhydes (évaluation des expositions) et ses conséquences sanitaires est encouragée compte-tenu des sources communes d'émissions de ces aldéhydes.

Par analogie avec le formaldéhyde et l'acétaldéhyde, en l'absence de données probantes sur l'acroléine la question du potentiel cancérigène de l'acroléine peut se poser et nécessite une veille sur les études qui pourraient apporter de nouvelles données.

#### **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'acroléine dans l'air intérieur (cuisson des aliments, chauffage domestique au bois, fumée de tabac).

A ce jour, les données disponibles sont insuffisantes pour réaliser des mesures d'acroléine dans l'air intérieur en vue de caractériser une exposition de longue durée. L'Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail insiste sur la nécessité de développement de méthodes de mesure adaptées pour la comparaison à la VGAI long terme proposée à  $0,8 \mu\text{g.m}^{-3}$ .

**Le directeur général**

Marc Mortureux

## MOTS-CLES

Recommandations, valeurs guides, qualité, air intérieur, acroléine, effets respiratoires

## BIBLIOGRAPHIE

- Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail (Anses) (2011). Proposition de valeurs guides de qualité d'air intérieur. Evolution de la méthode d'élaboration de valeurs guides de qualité d'air intérieur
- ATSDR (Agency for Toxic Substances and Disease Registry) (2007) Toxicological profile for acrolein. (ATSDR, Atlanta, Georgia) 227 p.
- Dorman DC, Struve MF, Wong BA, Marshall MW, Gross EA, Willson GA. (2008) Respiratory tract responses in male rats following subchronic acrolein inhalation. *Inhal Toxicol.* 2008 Feb;20(3):205-16.
- ERG, Eastern research group inc. (2005) Carbonyls recovery and stability study in canisters. Final report Work Assignment 5-03. 18 p.
- ERG, Eastern research group inc. (2007) Collection and Analysis of Acrolein using Compendium Method TO-15. 13 p.
- Feron VJ, Kruyssen A, Til HP, Immel HR. (1978) Repeated exposure to acrolein vapour: subacute studies in hamsters, rats and rabbits. *Toxicology.* 1978 Feb;9(1-2):47-57.
- Gilbert, N. L., M. Guay, *et al.* (2005). Levels and determinants of formaldehyde, acetaldehyde, and acrolein in residential indoor air in Prince Edward Island, Canada. *Environmental Research* 99(1): 11-17.
- INRS, Institut National de Recherche et de Sécurité pour la prévention des accidents du travail et des maladies professionnelles (2007) Métropol 001 Aldéhydes. 18p.
- IPCS (International Programme on Chemical Safety) (2005) Harmonization Project Document No. 2 Chemical-specific adjustment factors for interspecies differences and human variability: guidance document for use of data in dose/concentration assessment. (OMS, Genève) 100p.
- Liu, W., J. Zhang, *et al.* (2006). Estimating contributions of indoor and outdoor sources to indoor carbonyl concentrations in three urban areas of the United States. *Atmospheric Environment.* 40(12): 2202-2214.
- 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 DNPH et dosage par chromatographie en phase liquide CLPH
- OEHHA, Office of Environmental Health Hazard Assessment (OEHHA) (2008) Acrolein Reference Exposure Level. Appendix D1. Technical Support Document. Air Toxics Hot Spots Program Technical Support Document for the Derivation of Noncancer Reference Exposure Levels p42-67 (OEHHA, Oakland, California) 131p.
- OQAI, Observatoire de la qualité de l'air intérieur (2006). Campagne nationale Logements : État de la qualité de l'air dans les logements français, Rapport final référencé DDD/SB-2006-57, Kirchner S., Arenes J-F., Cochet C. *et al.* ; Novembre 2006 – 165 pages
- OMS, Organisation Mondiale pour la santé (2002) Concise International Chemical Assessment Document 43. Acrolein. (OMS, Genève) 52p.
- Santé Canada (1987) Directives d'exposition concernant la qualité de l'air des résidences. Rapport du Comité consultatif fédéral-provincial de l'hygiène du milieu et du travail. (Santé Canada, Ottawa, Ontario) 26 p.
- Sheldon LS, Clayton A, Jones B, *et al.* (1992). Indoor Pollutant Concentrations and Exposures. Final report. Sacramento, CA: California Air Resources Board. 338 p.
- Seaman V. Y., Bennett D. and Cahill T. M. (2007). Origin, occurrence, and source emission rate of acrolein in residential indoor air. *Environ. Sci. Technol.* 41 : 6940-6946
- Seaman, V. Y., Bennett D. H., *et al.* (2009). Indoor acrolein emission and decay rates resulting from domestic cooking events. *Atmospheric Environment* 43(39): 6199-6204.

- US EPA, US Environmental Protection Agency (1999) TO-15 Compendium of Methods for the Determination of Toxic Organic Compounds in ambient Air, second edition :Compendium method TO-15 : Determination of Volatile Organic compounds (VOCs) in air collected in specially prepared canisters and analysed by gas chromatography /mass spectrometry (GC/MS) Ref EPA/625/R-96/010b
- 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.
- US OSHA, US Occupational Safety and Health administration (1989) Method n° 52 Sampling and analytical methods : Acrolein and/or Formaldehyde. Disponible en ligne : <http://www.osha.gov/dts/sltc/methods/organic/org052/org052.html>
- US Environmental Protection Agency (US EPA) (2003) Toxicological review od acrolein (CAS No. 107-02-8) in support of Summary Information on the Integrated Risk Information System (IRIS). EPA/635/R-03/003. May 2003. (US EPA, Washington DC) 98 p.
- Weber-Tschopp A, Fischer T, Gierer R, Grandjean E. (1977) [Experimentally induced irritating effects of acrolein on men (author's transl)]. *Int Arch Occup Environ Health*. 40(2):117-30. German.



---

## **Propositions de Valeurs Guides de qualité de l’Air intérieur**

**Acroléine**

---

**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»**

**Mars 2013**

## Mots clés

---

Recommandations, valeurs guides, qualité, air intérieur, acroléine, 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 (Centre scientifique et technique du bâtiment) – évaluation des risques sanitaires - expologie

#### Membres

M. Hafid BELHADJ-TAHAR – Praticien Hospitalier, responsable de la recherche clinique (Centre Hospitalier Spécialisé "Fondation Bon sauveur d'Alby") – toxicologie - qualité de l'air

Mme Myriam BLANCHARD – chargée de projet PSAS (Institut de veille sanitaire) – épidémiologie - chimie et biologie de l'atmosphère

Mme Nathalie BONVALLOT – enseignant-chercheur (Ecole des hautes études en santé publique) – pharmacie - toxicologie - construction des VTR (intégration le 14 septembre 2010)

M. Pierre-André CABANES – adjoint au directeur (Service des études médicales d'EDF) – médecine - évaluation des risques sanitaires

M. Denis CAILLAUD – chef de service (Centre hospitalier universitaire Clermont-Ferrand) – pneumo-allergologie - épidémiologie - biocontaminants

Mme Brigitte ENRIQUEZ – enseignant-chercheur (Ecole nationale vétérinaire d'Alfort) – vétérinaire - toxicologie expérimentale

Mme Ghislaine GOUPIL – responsable de la section air et mesures (Laboratoire central de la préfecture de police de Paris) – 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 (Service des études médicales d'EDF) – évaluation des risques sanitaires - études d'impacts sanitaires

Mme Juliette LARBRE – Chargée de mission (Laboratoire d'hygiène de la ville de Paris) – pharmacie – qualité de l'air intérieur

Mme Nathalie LECLERC – responsable projet air intérieur (Association pour la surveillance et l'étude de la pollution atmosphérique en Alsace) – métrologie - qualité de l'air intérieur

Mme Caroline MARCHAND – ingénieur (Institut national de l'environnement industriel et des risques) – métrologie - qualité de l'air intérieur (intégration le 14 septembre 2010)

M. Maurice MILLET – professeur des universités (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

Mme Corinne SCHADKOWSKI – directrice (Association pour la Prévention de la Pollution Atmosphérique Nord-Pas-de-Calais) – physico-chimie de l'atmosphère - chimie analytique – épidémiologie (démission le 31 octobre 2012)

M. Ludovic TUDURI – enseignant chercheur (Université de Bordeaux) – chimie analytique - systèmes de prélèvement

## RAPPORTEURS

---

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

## 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 – le 31 mai 2012, 25 octobre 2012, 7 février 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 GLORENNEC – 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 26 mars 2013.

- Ces travaux d'expertise ont également fait l'objet d'une présentation au CES « Evaluation des risques liés aux substances chimiques » le 19 décembre 2012.

## **PARTICIPATION ANSES**

---

### **Coordination scientifique**

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

Mme Marion KEIRSBULCK – Chef de projet scientifique – Anses

### **Contribution scientifique**

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
Sigles et abréviations .....	19
Liste des tableaux.....	22
Liste des figures .....	23
Liste des annexes .....	23
<b>1 Contexte, objet et modalités de traitement de la saisine.....</b>	<b>24</b>
1.1 Contexte.....	24
1.2 Objet de la saisine.....	25
1.3 Modalités de traitement : moyens mis en œuvre et organisation.....	26
<b>2 Introduction .....</b>	<b>27</b>
<b>3 Informations générales.....</b>	<b>28</b>
3.1 Identification de la substance .....	28
3.2 Réglementation .....	28
3.3 Propriétés physico-chimiques .....	29
3.4 Sources d'émission .....	29
3.4.1 Sources liées au milieu intérieur .....	30
3.4.2 Sources liées au milieu extérieur .....	30
3.5 Données de concentrations dans l'air .....	31
3.5.1 Concentrations dans l'air intérieur .....	31
3.5.1.1 Concentrations dans l'habitat .....	31
3.5.1.2 Concentrations dans l'air intérieur liées aux activités de cuisson et au tabagisme.....	33
3.5.1.3 Concentrations dans les écoles.....	34
3.5.2 Concentrations dans l'air extérieur .....	34
3.5.3 Ratio des concentrations intérieures/extérieures .....	35
3.6 Contribution des différents milieux et voies dans l'exposition globale .....	36
<b>4 Synthèse des données toxicologiques.....</b>	<b>38</b>
4.1 Toxicocinétique.....	38
4.2 Effets non cancérogènes.....	39
4.2.1 Effets aigus .....	39
4.2.2 Effets subchroniques et chroniques.....	45
4.2.3 Effets reprotoxiques .....	53
4.3 Effets cancérogènes .....	53
4.3.1 Génotoxicité .....	53
4.3.2 Cancérogenèse.....	54

<b>4.4 Mécanisme d'action .....</b>	<b>54</b>
<b>4.5 Transposition animal-Homme .....</b>	<b>56</b>
<b>4.6 Populations sensibles .....</b>	<b>56</b>
<b>4.7 Seuils olfactifs.....</b>	<b>57</b>
<b>5 Recueil de valeurs guides et valeurs toxicologiques de référence .....</b>	<b>58</b>
<b>5.1 Valeurs Guides .....</b>	<b>58</b>
5.1.1 Valeurs guides établies par des instances supranationales ou lors d'expertises nationales récentes .....	58
5.1.2 Autres valeurs guides .....	58
<b>5.2 Valeurs toxicologiques de référence par inhalation.....</b>	<b>61</b>
5.2.1 VTR pour des expositions aiguës .....	63
5.2.1.1 VTR de l'ATSDR .....	63
5.2.1.2 VTR de l'OEHHA.....	63
5.2.2 VTR pour des expositions intermédiaires .....	65
5.2.2.1 VTR de l'ATSDR .....	65
5.2.2.2 VTR de l'OEHHA.....	65
5.2.3 VTR pour des expositions chroniques .....	66
5.2.3.1 VTR de l'US EPA .....	66
5.2.3.2 VTR de l'OEHHA.....	68
5.2.3.3 VTR de Santé Canada et Environnement Canada.....	69
5.2.3.4 VTR de l'OMS .....	70
<b>6 Proposition de VGAI françaises.....</b>	<b>71</b>
<b>6.1 Choix de l'effet critique.....</b>	<b>71</b>
<b>6.2 Analyse des différentes VGAI et VTR .....</b>	<b>71</b>
<b>6.3 Construction de VGAI long terme .....</b>	<b>73</b>
6.3.1 Choix de l'effet critique.....	73
6.3.2 Choix de l'étude source et de la dose critique .....	73
6.3.3 Ajustement temporel.....	74
6.3.4 Ajustement allométrique .....	74
6.3.5 Choix des facteurs d'incertitude.....	74
6.3.6 Synthèse de la VGAI long terme .....	75
<b>6.4 Synthèse des VGAI françaises .....</b>	<b>75</b>
<b>7 Problématique des mélanges pour les valeurs guides de l'acroléine .....</b>	<b>76</b>
<b>8 Accompagnement des VGAI françaises .....</b>	<b>78</b>
<b>8.1 Méthodes de mesure et stratégie d'échantillonnage de l'acroléine dans l'air intérieur.....</b>	<b>78</b>
8.1.1 Méthodes de mesure dans l'air intérieur.....	78
8.1.1.1 Recensement des protocoles et méthodes disponibles pour l'acroléine .....	78
8.1.1.2 Description des méthodes, données de validation, performances et caractéristiques .....	79
8.1.1.3 Méthodes de mesure de l'acroléine issues de la littérature .....	80

8.1.1.4 Mécanismes réactionnels de dérivatisation de l'acroléine .....	82
8.1.2 Classement des méthodes selon les performances annoncées et les données de validation .....	86
8.1.3 Examen des méthodes de mesure identifiées dans la littérature .....	92
8.1.3.1 Méthode de mesure par prélèvement actif .....	93
8.1.3.2 Méthode de mesure par prélèvement passif .....	98
8.1.4 Orientations concernant la stratégie d'échantillonnage .....	101
8.1.5 Conclusions .....	101
8.1.5.1 Recommandations pour la comparaison à la valeur guide court terme .....	101
8.1.5.2 Recommandations pour la comparaison à la valeur guide long terme : .....	102
<b>8.2 Mise en perspective et premiers éléments pouvant permettre la quantification de l'impact sanitaire .....</b>	<b>102</b>
<b>9 Conclusion .....</b>	<b>104</b>
<b>10 Bibliographie.....</b>	<b>105</b>
<b>ANNEXES .....</b>	<b>112</b>
Annexe 1 : Classification et étiquetage de l'acroléine .....	113
Annexe 2 : Description des VTR subchroniques .....	115
Annexe 3: Description des agents de dérivatisation ou hydrazine .....	116
Annexe 4: Principaux critères et exigences de la norme NF EN 482 : 2006.....	117
Annexe 5: : Description des méthodes, données de validation, performances et caractéristiques.....	118
Annexe 6: Liens mentionnés dans les déclarations publiques d'intérêts des experts.....	128

---

## Expertise collective : synthèse et conclusions

---

### Relatives à la proposition de valeurs guides de qualité d'air intérieur pour l'acroléine

---

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)<sup>1</sup> 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.

#### 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

---

<sup>1</sup>L'Anses a été créée le 1<sup>er</sup> juillet 2010, Agence reprenant les missions de l'Agence française de sécurité sanitaire de l'alimentation (Afsa) et l'Agence française de sécurité sanitaire de l'environnement et du travail (Afsset)

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.

## 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'acroléine repose sur les étapes suivantes :

1. 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 ;
2. 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 :
  - 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.

## 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 la séance du 26 mars 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 19 décembre 2012 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'acroléine dans l'air intérieur

Les sources d'acroléine dans l'environnement intérieur sont multiples et résultent principalement des processus de combustion de matières organiques (cuisson des aliments, chauffage domestique au bois, tabagisme). Les produits de consommation nécessitant une combustion par exemple les bougies, l'encens et les spirales anti-moustiques peuvent également émettre de l'acroléine.

### Données toxicologiques

- Toxicocinétique

Par inhalation, l'acroléine réagit directement au point de contact avec l'organisme, notamment avec les groupements thiols du glutathion et les groupements amines primaires et secondaires des acides aminés et des acides nucléiques. Cette forte réactivité *in situ* entraîne une distribution systémique limitée.

Les informations sur le métabolisme de l'acroléine sont limitées. L'acroléine est rapidement métabolisée dans les tissus entraînant la formation de métabolites conjugués (conjugaison avec le glutathion) dont le potentiel toxique est fortement réduit par rapport à celui de l'acroléine. Les métabolites sont retrouvés principalement dans les urines. L'acroléine peut également être éliminée par voie respiratoire sous forme de dioxyde de carbone (CO<sub>2</sub>) ou par les fèces, mais les métabolites fécaux ne sont pas connus.

- Effets aigus

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

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

(0,35 mg.m<sup>-3</sup>) et une diminution significative de la fréquence respiratoire au bout de 35 minutes (1,4 mg.m<sup>-3</sup>).

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

- Effets chroniques et subchroniques

### **Effets respiratoires**

Les différentes études chez l'animal indiquent que l'appareil respiratoire est l'organe cible. Les muqueuses nasales sont la cible la plus sensible. La sévérité des effets respiratoires s'accroît avec la concentration en acroléine. Des effets irritants et inflammatoires sur l'appareil respiratoire et des modifications histopathologiques sont aussi bien observés chez le rat (à partir de 0,9 mg.m<sup>-3</sup>), le hamster, le cochon d'Inde (à partir de 1,6 mg.m<sup>-3</sup>) que chez le lapin (à partir de 1,6 mg.m<sup>-3</sup>). Le rat apparaît comme l'espèce la plus sensible parmi toutes les espèces y compris l'Homme avec une apparition des effets dès les plus faibles doses au niveau de la cavité nasale.

Deux études épidémiologiques relatives à la pollution de l'air intérieur suggèrent un lien entre l'exposition à l'acroléine et la survenue d'effets respiratoires.

### **Effets oculaires**

Les effets oculaires observés dans les études animales sont qualitativement similaires à ceux observés chez l'Homme après une exposition aiguë. L'exposition chronique à des vapeurs d'acroléine (4 - 8 mg.m<sup>-3</sup>) entraîne des irritations oculaires chez le chien et le singe se manifestant par des larmoiements et la fermeture des paupières. Les rats et les cochons d'Inde semblent moins sensibles.

### **Effets cancérigènes et génotoxiques**

L'acroléine est faiblement mutagène *in vitro* en l'absence d'activation métabolique dans des tests bactériens et non mutagène en présence d'activation métabolique. La génotoxicité semble se manifester par l'apparition de lésions de l'ADN : l'acroléine se lie à l'ADN, forme des liaisons entre les protéines et l'ADN et induit des ruptures monocaténares dans les fibroblastes humains et les cellules épithéliales bronchiques.

Le Centre international de recherche sur le cancer (CIRC) en 1995 et l'agence américaine de protection de l'environnement (US EPA) en 2003 ont évalué les effets cancérigènes de l'acroléine et ont considéré que les données étaient insuffisantes pour caractériser son potentiel cancérigène chez l'Homme (CIRC : groupe 3).

## **Mécanismes d'action**

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

## **Populations sensibles**

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

## **Proposition de VGAI françaises**

### **Choix de l'effet critique**

Le groupe de travail « VGAI » retient comme effet critique les effets irritants sur l'appareil respiratoire supérieur.

### **Analyse des valeurs guides et valeurs toxicologiques de référence**

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

Une analyse des valeurs guides proposées par les principaux organismes et institutions reconnus au niveau national ou supranational, et d'autre part, les VTR par inhalation disponibles dans les bases de données toxicologiques a alors été réalisée.

## **Pour une exposition aiguë**

La VTR de l'Agency for toxic substances and disease registry (ATSDR) de  $6,9 \mu\text{g}\cdot\text{m}^{-3}$  pour une exposition aiguë, jugée de bonne qualité, a été retenue. Cette valeur a été établie à partir des données de l'étude de Weber-Tschopp *et al.* (1977). Dans cette étude, des volontaires sains ont été exposés dans différentes conditions d'exposition (2 expériences à concentration croissante de 0 à  $1,4 \text{ mg}\cdot\text{m}^{-3}$  ; un essai à concentration constante de  $0,7 \text{ mg}\cdot\text{m}^{-3}$ ). Une LOAEC (lowest observed adverse effect concentration) de  $0,7 \text{ mg}\cdot\text{m}^{-3}$  (0,3 ppm) a été déterminée. Plusieurs points sur la méthode de construction de cette valeur ont été discutés par les membres du groupe de travail « VGAI » :

- L'application d'un facteur d'incertitude de 10 pour l'utilisation d'une LOAEC ( $\text{UF}_L$ ) n'est pas clairement explicitée dans le rapport de l'ATSDR mais le groupe de travail a considéré que cet  $\text{UF}_L$  de 10 pouvait être justifié puisque des effets apparaissent à des doses inférieures à la LOAEC retenue dans l'étude de Weber-Tschopp *et al.* menée à concentration croissante (irritation oculaire dès 0,09 ppm ( $0,21 \text{ mg}\cdot\text{m}^{-3}$ )).
- L'éventuelle application d'un ajustement temporel réalisé par l'application de la loi de Haber simplifiée. Selon cette loi, la concentration et le temps sont considérés comme des paramètres d'influence équivalente sur la toxicité. Ceci conduit à considérer que l'incidence et/ou la sévérité d'un effet dépend de l'exposition totale à une substance potentiellement toxique sans faire de distinction entre les pics d'exposition et les expositions plus étalées

dans le temps. Cependant, il est communément admis que les effets irritants sensoriels seraient dépendants de la concentration plutôt que de la dose totale et/ou de la durée d'exposition. Ainsi, il ne serait pas nécessaire d'appliquer un ajustement temporel. La VTR de l'ATSDR étant basée sur des irritations nasales et de la gorge, l'ATSDR n'a donc pas à juste titre appliqué d'ajustement temporel.

Comme des effets sont observés chez des volontaires sains en l'espace de 60 minutes, le GT VGAI retient un pas de temps d'une heure pour la VGAI court terme.

### **Pour une exposition intermédiaire**

Les mêmes constatations que précédemment (effets locaux et absence de pertinence d'application de la loi de Haber) amènent à ne pas retenir une VTR subchronique, la VTR chronique protégeant des effets subchroniques.

### **Pour une exposition chronique**

Une analyse approfondie a permis de conclure à l'absence de VTR jugée de bonne qualité scientifique parmi les quatre VTR chroniques par inhalation disponibles, proposées par l'OEHHA (2008), l'US EPA (2003), Santé Canada (1998) et l'OMS (2002). L'étude source ou la méthode de construction de ces valeurs présentent en effet des limites qui ne permettent pas leur exploitation pour la proposition d'une VGAI long terme.

#### 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.

##### *Choix de l'étude clé et de la dose critique*

Deux études, Dorman *et al.* (2008) et Feron *et al.* (1978), sont jugées de bonne qualité et ont été également choisies par des organismes internationaux reconnus dans le cadre de la construction de VTR. L'étude de Dorman *et al.* (2008) a été retenue par le groupe de travail « VGAI » de façon préférentielle par rapport à celle de Feron *et al.* (1978).

L'étude de Feron *et al.* (1978) a été réalisée chez les 2 sexes et sur plusieurs espèces (rat, hamster, cochon d'Inde) indiquant que le rat est l'espèce la plus sensible. Les résultats de cette étude, et principalement ceux rapportés chez le rat, permettent de supporter le choix de l'étude de Dorman *et al.* (2008) comme étude source.

Ainsi, l'étude de **Dorman *et al.* (2008)** et la **NOAEC** (no observed adverse effect concentration) de **0,5 mg.m<sup>-3</sup> (0,2 ppm)** proposée par les auteurs ont été retenues.

##### *Ajustement temporel*

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

##### *Ajustement allométrique*

Une NOAEC équivalente chez l'Homme (NOAEC<sub>HEC</sub>) a été calculée à partir de la NOAEC issue de l'étude source pour tenir compte des différences dosimétriques entre l'espèce animale et l'Homme. L'acroléine est considérée comme un gaz de catégorie 1, qui selon l'US EPA entraîne des effets respiratoires avec une localisation extra-thoracique<sup>2</sup>.

---

<sup>2</sup> NOAEC<sub>HEC</sub> = NOAEC × Regional Gas Dose Ratio = NOAEC × (V<sub>A</sub>/SA<sub>A</sub>)/(V<sub>H</sub>/SA<sub>H</sub>) = 0,027 ppm (0,062 mg.m<sup>-3</sup>)

Avec : NOAEC<sub>HEC</sub> = NOAEC chez l'Homme

NOAEC = NOAEC chez l'animal ; V<sub>A</sub> = taux de ventilation chez le rat = 0,20 m<sup>3</sup>/j, SA<sub>A</sub> = surface de la région extra-thoracique des rats = 15 cm<sup>2</sup> ; V<sub>H</sub> = taux de ventilation chez l'Homme = 20 m<sup>3</sup>/j, SA<sub>H</sub> = surface de la région extra-thoracique chez l'Homme = 200 cm<sup>2</sup>

### Choix des facteurs d'incertitude

- Variabilité inter-espèces (UF<sub>A</sub>)

Pour tenir compte de la variabilité toxicocinétique, un ajustement allométrique a été réalisé et a permis de calculer une dose équivalente humaine, à l'aide de l'équation précédemment citée.

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'International Programme on Chemical Safety (IPCS, 2005) et sur la base des pratiques de l'Anses.

#### UF<sub>A-TD</sub> = 2,5 (variabilité inter-espèce)

- Variabilité intra-espèce (UF<sub>H</sub>)

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

#### UF<sub>H</sub> = 10 (variabilité intra-espèce ou interindividuelle)

- Transposition d'une exposition subchronique à chronique et manque de données (UF<sub>S/D</sub>)

L'insuffisance de données relatives aux effets liés à une exposition chronique a conduit à réaliser une extrapolation à partir d'effets subchroniques. 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.

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

#### UF<sub>S/D</sub> = 3

### Synthèse de VGAI

VGAI court terme			
Références	Effet critique	VGAI	Durée d'exposition
ATSDR, 2007 (Weber-Tschopp <i>et al.</i> , 1977)	Irritation nasale et de la gorge, diminution de la fréquence respiratoire	6,9 µg.m <sup>-3</sup> (3 ppb)	1 heure

VGAI long terme			
Références	Effet critique	VGAI	Durée d'exposition
Dorman <i>et al.</i> , 2008	Lésions de l'épithélium respiratoire supérieur	0,8 µg.m <sup>-3</sup> (0,35 ppb)	Annuelle

**Accompagnement des valeurs guides de qualité d'air intérieur****→ Recommandations sur les méthodes existantes et orientations sur la stratégie d'échantillonnage**

Trois méthodes de référence pour la mesure de l'acroléine ont été recensées.

N° Références	Méthode
1 VDI 3862 Protocole OSHA 52	Prélèvement actif par pompage sur tube contenant un support imprégné de 2-(hydroxyméthyl)-pipéridine (2-HMP) Désorption toluène Analyse par chromatographie en phase gazeuse et détection par spectrométrie de masse (CPG/SM)
2 TO-15	Prélèvement par canister Préconcentration Analyse par CPG/SM
3 NF X 43-264 Métropol 001 US EPA TO-11A	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)

L'acroléine est un aldéhyde insaturé qui a fait l'objet d'au moins une vingtaine de publications concernant le développement de méthodes de mesure dans l'air intérieur. La revue des techniques de mesure de l'acroléine est large mais repose principalement sur la mesure indirecte des composés formés par dérivatisation. Les développements proposés découlent des problèmes de stabilité de ces dérivés formés. En effet, des limites concernant la dégradation des dérivés à la fois sur le support de prélèvement et dans la solution de désorption pour les méthodes de mesure classiquement mises en œuvre reposant sur la réaction de l'acroléine avec la 2,4-dinitrophénylhydrazine (DNPH) sont documentées dans la littérature.

Les méthodes alternatives pour le prélèvement et l'analyse de l'acroléine et d'autres aldéhydes insaturés ont permis d'identifier des pistes intéressantes à étudier pour la normalisation d'une méthode de mesure de l'acroléine dans l'air intérieur. Elles sont basées sur la réaction de l'acroléine 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, il existe très peu de dispositifs de prélèvement disponibles sur le marché.

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

**La méthode de mesure (2) par prélèvement par canister avec une préconcentration et une analyse par chromatographie en phase gazeuse et détection par spectrométrie de masse (CPG/SM) est recommandée.** Compte tenu des données spécifiques établies pour l'acroléine (ERG, 2005; ERG, 2007), l'analyse devrait être réalisée le plus tôt possible après le prélèvement et en dessous de 4 semaines.

La méthode de mesure par pompage sur support imprégné de DNPH et analyse en différé (méthode 3) peut aussi être adaptée pour ce type de mesure. Les limites associées à cette

méthode, mentionnées précédemment, ont amené la formulation des recommandations suivantes par le groupe de travail :

- réalisation de la désorption le plus rapidement possible (i.e. quelques heures au plus après la fin du prélèvement) ;
- préparation des solutions étalons parallèlement à cette désorption ;
- prise en compte des pics chromatographiques associés aux différents dérivés formés ;
- analyse par chromatographie en phase liquide à haute performance couplée à spectrométrie de masse pour une identification spécifique.

En termes de stratégie d'échantillonnage, les concentrations en acroléine 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'acroléine.

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, les méthodes de mesure identifiées dans la littérature présentent un certain nombre de limites (domaine de concentrations et de durées de prélèvement non adaptées ou 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 proposée à 0,8 µg.m<sup>-3</sup>.**

Le recours à des prélèvements répétés de courte durée a été discuté. L'absence de données concernant la variabilité temporelle des concentrations en acroléine et la non validation des techniques de mesure adaptée à la VGAI long terme de 0,8 µg.m<sup>-3</sup> n'a pas permis de préciser les modalités de mesure pour la comparaison à la VGAI long terme. Ce point mériterait d'être approfondi sur la base de nouvelles données spécifiques à l'acroléine.

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

Concernant l'exposition court terme à l'acroléine, en présence de sources intérieures, les niveaux de concentrations peuvent être très élevés dans des logements, notamment en lien avec des activités de cuisson et au tabagisme. Des concentrations atteignant au maximum 8,8 µg.m<sup>-3</sup> correspondant à une activité de cuisson ont été renseignées et jusqu'à 64,5 µg.m<sup>-3</sup> liée à des activités de friture. Ces données, mises au regard de la VGAI court terme recommandée à 6,9 µg.m<sup>-3</sup>, soulignent que la situation peut être préoccupante dans certains cas.

Concernant l'exposition long terme, l'acroléine a été mesurée au cours de la campagne nationale « Logements » réalisée par l'OQAI (2003-2005). La concentration médiane en acroléine mesurée en air intérieur sur 7 jours est de 1,1 µg.m<sup>-3</sup>. Toutefois, la mesure de ce composé a reposé sur la méthode basée sur la réaction avec la DNPH au niveau du prélèvement et une analyse par chromatographie liquide à haute performance et détection par ultraviolet (CLHP-UV). Les limites identifiées dans la littérature concernant cette méthode sous-entendent une possible sous-estimation de la concentration en acroléine dans l'air intérieur. La médiane des concentrations observées dans les logements français est du même ordre de grandeur que celles retrouvées

dans d'autres campagnes de mesures conduites dans d'autres pays (Sheldon *et al.*, 1992 ; Gilbert *et al.*, 2005 ; Liu *et al.*, 2006 et Seaman *et al.*, 2007) qui ont eu recours, dans certains cas, à des méthodes de mesure alternatives sur des pas de temps différents. Ces données dépassent la VGAI long terme recommandée à  $0,8 \mu\text{g.m}^{-3}$ .

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

L'exposition à l'acroléine est souvent simultanée à des expositions à d'autres substances chimiques, en particulier des aldéhydes. Du fait de leurs similitudes structurales, les aldéhydes, tels que l'acroléine, le formaldéhyde ou l'acétaldéhyde, ont un comportement toxicodynamique similaire au niveau du **tractus respiratoire supérieur, en particulier le nez, qui est connu pour être leur cible principale**. Ils peuvent interagir les uns avec les autres et entraîner une modification de la toxicité respiratoire. Les mécanismes d'action de ces interactions ne sont pas connus et émettre l'hypothèse qu'une exposition simultanée (cumulée) devrait avoir des conséquences lésionnelles sur les sites de contact avec une intensité et une répartition variable suivant les caractères toxicocinétiques propres de chaque aldéhyde est possible.

Certains organismes ont mis en place des mesures de gestion pour prendre en compte les mélanges d'aldéhydes comme par exemple Santé Canada pour le formaldéhyde, l'acétaldéhyde et l'acroléine.

## Conclusions et recommandations de l'expertise collective

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

### VGAI court-terme

- **$6,9 \mu\text{g.m}^{-3}$  pour une durée d'exposition de 1 heure.**

### VGAI long-terme

- **$0,8 \mu\text{g.m}^{-3}$  pour une durée d'exposition supérieure ou égale à un an.**

Concernant la VGAI court terme, la revue des méthodes de mesure a permis de recommander la méthode reposant sur un système de prélèvement par canister avec une préconcentration suivie d'une analyse par chromatographie en phase gazeuse et détection par spectrométrie de masse (CPG/SM) pour la comparaison des mesures avec la valeur proposée à  $6,9 \mu\text{g.m}^{-3}$  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 actuellement recommandée pour la comparaison de mesures avec la valeur proposée à  $0,8 \mu\text{g.m}^{-3}$ . Le développement d'une méthode de mesure adaptée à la VGAI long terme de  $0,8 \mu\text{g.m}^{-3}$  est nécessaire au vu des données collectées.

La réalisation d'études prenant en compte l'exposition à un mélange d'aldéhydes (évaluation des expositions) et ses conséquences sanitaires est encouragée compte-tenu des sources communes d'émissions de ces aldéhydes.

Par analogie avec le formaldéhyde et l'acétaldéhyde, il est recommandé de porter une attention particulière sur l'éventuelle cancérogénicité de cette substance et du mécanisme d'action associé, notamment l'existence d'un seuil.

**Date de validation de la synthèse par le comité d'experts spécialisé : 26 mars 2013**

## Sigles et abréviations

AAL	Acceptable Ambient Level
AAS	Ambient Air Standard
ACGIH	American Conference of Governmental Industrial Hygienists
ADN	acide désoxyribonucléique
ADP	Adénosine diphosphate
ADQ	Air quality Division
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 <sup>er</sup> juillet 2010)
AGC	Ambient Guideline Concentration
ARN	acide ribonucléique
ATSDR	Agency for Toxic Substances and Disease Registry
B20	Biodiesel à 20 %
BMC	Benchmark concentration
BMCL	Limite inférieure de l'intervalle de confiance de la BMC
CA	Concentration admissible
CE	Commission européenne
CEMA	acide S-(2-carboxyéthyl)mercapturique
CES	Comité d'Experts Spécialisé
CIRC	Centre international de recherche sur le cancer (Agency for Research on Cancer (IARC))
CITEPA	Centre interprofessionnel technique d'études de la pollution atmosphérique
CL <sub>50</sub>	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
COPERT	COmputer Program to calculate Emission from Road Transport
COV	Composés Organiques Volatils
COX-2	cyclooxygénase-2
CPG-SM	chromatographie en phase gazeuse et détection par spectrométrie de masse
DAF	Facteur d'Ajustement Dosimétrique
DEHP	Di-2-éthylhexylphtalate
DG SANCO	Direction Générale de la Commission Européenne pour la santé et la protection des consommateurs
2,4 DNPH	2,4-dinitrophénylhydrazine
DNSH	Dansylhydrazine
EHC	Environmental Health Criteria
ERG	Eastern Research Group
GSH	glutathion

HEAST	Health Effects Assessment Summary Tables
HEC	Human equivalent concentration (= Concentration équivalente humaine)
HEI	Health Effects Institute
2-HMP	2-(hydroxyméthyl)-piperidine
HPMA	acide S-(3-hydroxypropyl)mercapturique
HQE	Haute Qualité Environnementale
IC	Intervalle de confiance
INRS	Institut national de recherche et de sécurité pour la prévention des maladies professionnelles et des accidents du travail
ISAAC	International Study of Asthma and Allergies in Childhood
ISO	International standard organisation
ITSL	Initial Threshold Screening Level
LD	Limite de détection
LQ	Limite de quantification
LOAEC	Lowest Observed Adverse Effect Concentration (= Concentration minimale entraînant un effet néfaste observé)
LOAEC <sub>ADJ</sub>	LOAEC ajusté au temps
MPR	Maximum Permissible Risk
MRL	Minimum Risk Level
NF	Norme française
NO <sub>3</sub> <sup>-</sup>	radicaux nitrates
NOAEC	No Observed Adverse Effect Concentration (= Concentration maximale n'entraînant pas d'effet néfaste observé)
NOAEC <sub>ADJ</sub>	NOAEC ajusté au temps
NOEC	No Observed Effect Concentration
NRC	National Research Council
OEHHA	Office of Environmental Health Hazard Assessment
OMS	Organisation Mondiale de la Santé
OQAI	Observatoire de la Qualité de l'Air Intérieur
OR	Odds ratio
PFPH	pentafluorophénylhydrazine
PNSE	Plan National Santé Environnement
RD <sub>50</sub>	Concentration qui entraîne une diminution de 50 % de la fréquence respiratoire
REL	Risk Exposure Level
RfC	Reference Concentration
RIOPA	Relationship of Indoor, Outdoor, and Personal Air
RIVM	Rijksinstituut voor Volksgezondheid en Milieu (Institut national hollandais pour la santé publique et l'environnement)
SBM	Syndrome des Bâtiments Malsains (en anglais : sick building syndrome (SBS))
TC	Tolerable concentration
UF	Facteur d'incertitude (« uncertainty factor »)
UF <sub>A</sub>	Facteur d'incertitude inter-espèce

UF <sub>A-TK</sub>	Composante toxicocinétique du facteur d'incertitude inter-espèce
UF <sub>A-TD</sub>	Composante toxicodynamique du facteur d'incertitude inter-espèce
UF <sub>H</sub>	Facteur d'incertitude intra-espèce
UF <sub>S</sub>	Facteur d'incertitude pour l'adaptation d'une étude subchronique à des résultats chroniques
UF <sub>L</sub>	Facteur d'incertitude pour l'utilisation d'un LOAEC au lieu d'un NOAEC
UF <sub>D</sub>	Facteur d'incertitude pour le manque de donnée
US EPA	United States Environmental Protection Agency
TBARS	Thiobarbiturics acide reactive substances
TCEQ	Texas Commission on Environmental Quality
TLV	Threshold Limit Value
VGAI	Valeur Guide de qualité d'Air Intérieur
VGPI	Valeur guide dans les poussières intérieures
VLEP	Valeur limite d'exposition professionnelle
VTR	Valeur Toxicologique de Référence

## Liste des tableaux

Tableau I : Identification de l'acroléine .....	28
Tableau II : Propriétés physico-chimiques.....	29
Tableau III : Exemples de sources d'émission de l'acroléine.....	30
Tableau IV : Concentrations en acroléine dans l'air dans divers pays.....	32
Tableau V : Concentrations intérieures en acroléine mesurées dans des écoles françaises.....	34
Tableau VI : Pourcentage et répartition des logements par rapport aux ratios intérieur/extérieur des concentrations en acroléine (OQAI, 2006) .....	35
Tableau VII : Irritation oculaire (Darley <i>et al.</i> , 1960).....	40
Tableau VIII : Résumé des effets de l'étude Weber-Tschopp <i>et al.</i> , 1977.....	41
Tableau IX : Relation dose-effet mise en évidence dans l'étude de Plotnikova (1957).....	42
Tableau X : RD <sub>50</sub> chez le rat et la souris (US EPA, 2003).....	44
Tableau XI : Principales études de toxicité subchronique.....	47
Tableau XII : Valeurs guides de l'OMS proposées pour l'acroléine (OMS, 2000) .....	58
Tableau XIII : Extrait du document « Ontario air standards for acrolein », december 2009 (Ontario Ministry of the Environment, 2009 ; TCEQ, 2010) .....	59
Tableau XIV : Valeurs limites atmosphériques pour l'acroléine proposées par le RIVM .....	61
Tableau XV : Tableau récapitulatif des VTR existantes pour l'acroléine .....	62
Tableau XVI : VTR aiguë par inhalation établie par l'ATSDR (2007).....	63
Tableau XVII : VTR aiguë par inhalation établie par l'OEHHA (2008) .....	64
Tableau XVIII : VTR intermédiaire par inhalation établie par l'ATSDR (2007).....	65
Tableau XIX : VTR intermédiaire par inhalation établie par l'OEHHA (2008) .....	66
Tableau XX : VTR chronique par inhalation établie par l'US EPA (2003).....	67
Tableau XXI : VTR chronique par inhalation établie par l'OEHHA (2008) .....	69
Tableau XXII : VTR chronique par inhalation établie par Santé Canada et Environnement Canada (2000) .	70
Tableau XXIII : VTR chronique par inhalation établie par l'OMS (2002).....	70
Tableau XXIV : VGAI long terme élaborée par l'Anses (2012) .....	75
Tableau XXV : Méthodes de référence pour la mesure de l'acroléine.....	79
Tableau XXVI : Méthodes de mesure alternatives reposant sur un prélèvement actif identifiées dans la littérature .....	81
Tableau XXVII : Méthodes de mesure alternatives reposant sur un prélèvement passif identifiées dans la littérature .....	82
Tableau XXVIII : Description et classement des méthodes de référence pour la mesure de l'acroléine .....	89
Tableau XXIX : Données de validation et avis du groupe de travail sur les méthodes alternatives de mesure de l'acroléine reposant sur un prélèvement actif décrites dans la littérature.....	93
Tableau XXX : Données de validation et avis du groupe de travail sur les méthodes alternatives de mesure de l'acroléine reposant sur un prélèvement passif décrites dans la littérature.....	98
Tableau XXXI : Classification et étiquetage de l'acroléine (n°CAS : 107-02-8) selon la Directive 2001/59/CE portant vingt-huitième adaptation au progrès technique de la Directive 67/548/CEE .....	113
Tableau XXXII : Classification et étiquetage de l'acroléine (n°CAS : 107-02-8) selon le règlement CLP ....	113

## Liste des figures

---

Figure 1 : Concentrations en acroléine mesurées lors de la campagne nationale dans les logements français entre 2003 et 2005 (OQAI, 2006) .....	32
Figure 2 : Concentrations en acroléine, en $\mu\text{g.m}^{-3}$ mesurées en extérieur, lors de la campagne « Logements » de l'OQAI (OQAI, 2006).....	35
Figure 3 : Métabolisme de l'acroléine (INRS, 1999 ; CE, 2001).....	39
Figure 4 : Réaction d'un composé carbonyle avec la 2,4 DNPH qui amène la formation d'un dérivé hydrazone (Schulte <i>et al.</i> , 2001).....	83
Figure 5 : Formation du dimère d'acroléine (Herrington <i>et al.</i> , 2005) .....	83
Figure 6 : Représentation des mécanismes réactionnels de l'acroléine avec la DNHP décrits dans la littérature .....	84
Figure 7 : Réaction de l'acroléine avec le réactif DNSH et ses différentes étapes (Herrington <i>et al.</i> , 2005)..	86
Figure 8 : Etapes de réaction entre l'hydrazine PFPH et un composé carbonyle (Ho <i>et al.</i> , 2004).....	86

## Liste des annexes

---

Annexe 1 : Classification et étiquetage de l'acroléine .....	113
Annexe 2 : Description des VTR subchroniques .....	115
Annexe 3: Description des agents de dérivatisation ou hydrazine.....	116
Annexe 4: Principaux critères et exigences de la norme NF EN 482 : 2006. ....	117
Annexe 5: : Description des méthodes, données de validation, performances et caractéristiques .....	118
Annexe 6: Liens mentionnés dans les déclarations publiques d'intérêts des experts .....	128

# 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 collèges (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)<sup>3</sup> 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'acroléine 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

---

<sup>3</sup> L'Anses a été créée le 1<sup>er</sup> 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).

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. 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).

### 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'acroléine 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 pertinente et de qualité ;
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.

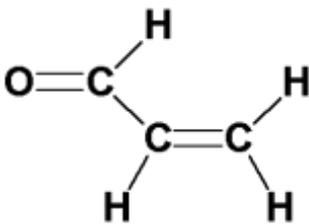
Au final, des VGAI sont proposées pour le ou les effets critiques retenus, le ou les mécanismes d'action établis et la ou les durées d'exposition pertinentes. Par ailleurs, les VGAI sont accompagnées par des recommandations pour les méthodes de mesure et la stratégie d'échantillonnage. Enfin, une mise 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'acroléine est un aldéhyde  $\alpha,\beta$ -insaturé.

Tableau I : Identification de l'acroléine

Numéro CAS, EINECS, etc.	CAS : 107-02-8 EINECS : 203-453-4 INDEX : 605-008-00-3
Nom	Acroléine
Synonymes	Acrylaldéhyde Allylaldéhyde 2-propenal Aldéhyde acrylique Aldéhyde allylique
Formule brute	C <sub>3</sub> H <sub>4</sub> O
Formule développée	

#### 3.2 Réglementation

Dans le cadre de la réglementation européenne préexistante concernant l'évaluation et le contrôle des risques présentés par les substances existantes, régie par le règlement n° 793/93, l'acroléine a fait l'objet d'une évaluation des risques.

L'acroléine n'est pas classée en tant que substance cancérigène, mutagène et toxique pour la reproduction (selon la directive 67/548/CEE et le règlement 1272/2008, appelé règlement CLP). 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'acroléine sont présentés dans l'Annexe 1.

La directive 2010/5/UE a modifié la directive 98/8/CE du 16 février 1998 concernant la mise sur le marché des produits biocides afin d'ajouter l'acroléine en tant que substance active à **l'Annexe 1 pour les produits antimoisissures (type de produit TP 12)**. Il s'agit de la première étape pour l'évaluation des substances actives biocides aboutissant ou non à leur inscription sur une liste positive européenne. Ensuite les produits doivent être soumis à une autorisation nationale de mise sur le marché avec des exigences communes au niveau européen. La date limite de dépôt des demandes pour les produits biocides était fixée au 1<sup>er</sup> septembre 2010 (la date d'expiration de l'inscription est fixée au 31 août 2020). S'agissant d'une nouvelle substance active, les produits doivent être autorisés avant d'être mis sur le marché. Aucune période transitoire ne s'applique dans ce cas (arrêté du 19 mai 2004 modifié).

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

### 3.3 Propriétés physico-chimiques

A température ambiante, l'acroléine est un liquide transparent et incolore qui a une odeur forte. Les propriétés physico-chimiques disponibles dans la littérature sont les suivantes (CE, 2001 ; HSDB, 2009 ; US EPA, 2003 ; INRS 1999) : l'acroléine est un composé organique volatil (COV) hautement inflammable.

La réactivité de cette substance (condensation, dimérisation, polymérisation, oxydation et réduction) est très importante et peut être attribuée à la structure de cette molécule, notamment le groupement carbonyle (fonction aldéhyde) associé à un groupement vinylique, présentée dans le Tableau I (CE, 2001).

**Tableau II : Propriétés physico-chimiques**

Forme physique	Liquide incolore ou légèrement jaunâtre
Poids moléculaire	56,06 g.mol <sup>-1</sup>
Point d'ébullition	53°C à 1013 hPa
Point de fusion	- 87°C
Pression de vapeur	29,3 kPa à 20°C
Densité	phase vapeur (par rapport à l'air) : 1,9
Facteurs de conversion	Dans l'air : 1 ppm = 2,29 mg/m <sup>3</sup> à 25°C, 1 ppm = 2,33 mg/m <sup>3</sup> à 20°C Dans les milieux aqueux : 1 ppm = 1 mg/L
Solubilité dans l'eau	206-270 g/L à 20°C
Solubilité dans les solvants organiques	Soluble dans l'éthanol, l'éther, l'acétone Faiblement soluble dans le chloroforme
LogKow	- 0,01
LogKoc	0,5
Constante de Henry	3,1 Pa.m <sup>3</sup> /mol à 20°C
BCF	/
BAF	/
Produits de dégradation environnementale	/
Point d'éclair	-26°C
Température d'auto-inflammation	234°C
Limites d'explosivité dans l'air	2,8-31%

### 3.4 Sources d'émission

Les émissions d'acroléine sont principalement liées au processus de combustion de matière organique qu'il soit naturel ou anthropique. Des exemples sont fournis dans le Tableau III. L'acroléine fait partie des composants volatils d'huiles essentielles extraites de bois de chêne (Santé Canada et Environnement Canada, 2000).

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

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

### 3.4.1 Sources liées au milieu intérieur

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

L'acroléine étant une substance active autorisée par la réglementation européenne sur les produits biocides (cf. paragraphe 3.2), une demande de mise sur le marché pour les produits antimoisissures pourrait être déposée et évaluée au niveau national ; cet emploi pourrait constituer une source supplémentaire d'acroléine dans le milieu intérieur.

### 3.4.2 Sources liées au milieu extérieur

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

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

Par ailleurs, l'acroléine étant produite lors du réchauffement ou de la combustion d'acides gras insaturés, la question se pose de savoir si le développement des biocarburants augmente les émissions d'aldéhydes dans l'air, en particulier d'acroléine. Plusieurs études se sont penchées sur l'évolution des émissions d'aldéhydes en lien avec l'utilisation de biodiesel. Certaines montrent des concentrations plus faibles d'aldéhydes (et d'acroléine) pour le biodiesel par rapport au diesel. Par exemple, Peng *et al.* (2008) ont étudié l'influence du biodiesel (B20 : 20 % d'huile de cuisine utilisée – 80 % de diesel) sur les émissions de composés carbonyles dont l'acroléine d'un bus brésilien et ont montré des émissions légèrement plus faibles (de 15,4 à 26,9 mg.bhp<sup>-1</sup>.h<sup>-1</sup>) pour le

<sup>4</sup> Unité exprimée en gramme par kilo watt heure (grams per brake horsepower-hour (g.bhp.h<sup>-1</sup>)) correspondant à une unité de consommation par unité de puissance

biodiesel par rapport au diesel (de 21,3 à 26,9 mg.bhp<sup>-1</sup>.h<sup>-1</sup>), à l'exception de l'acroléine pour laquelle les émissions sont proches (respectivement à 0,7 mg.bhp<sup>-1</sup>.h<sup>-1</sup> pour le biodiesel et 0,6 mg.bhp<sup>-1</sup>.h<sup>-1</sup> pour le diesel). D'autres études ont montré des résultats différents avec de plus fortes émissions d'acroléine pour plusieurs biodiesels par rapport au diesel (Machado Corrêa et Arbilla, 2008 ; Turrio-Baldassarri *et al.*, 2004 ; Graboski et Mc Cormick, 1998). Graboski et Mc Cormick relie ces résultats aux glycérides du biodiesel.

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

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

### 3.5 Données de concentrations dans l'air

La stabilité de l'acroléine dans l'air est limitée. Elle réagit en phase gazeuse avec les radicaux hydroxyles et l'ozone (la demi-vie calculée est d'environ 1 jour) et conduit à la formation de formaldéhyde, dioxyde de carbone, glyoxal, monoxyde de carbone, glycolaldéhyde, carbométhène et acryloylperoxynitrate (CE, 2001). D'autres voies de dégradation sont considérées comme moins importantes comme celles des radicaux nitrates (NO<sub>3</sub>) ou la photolyse.

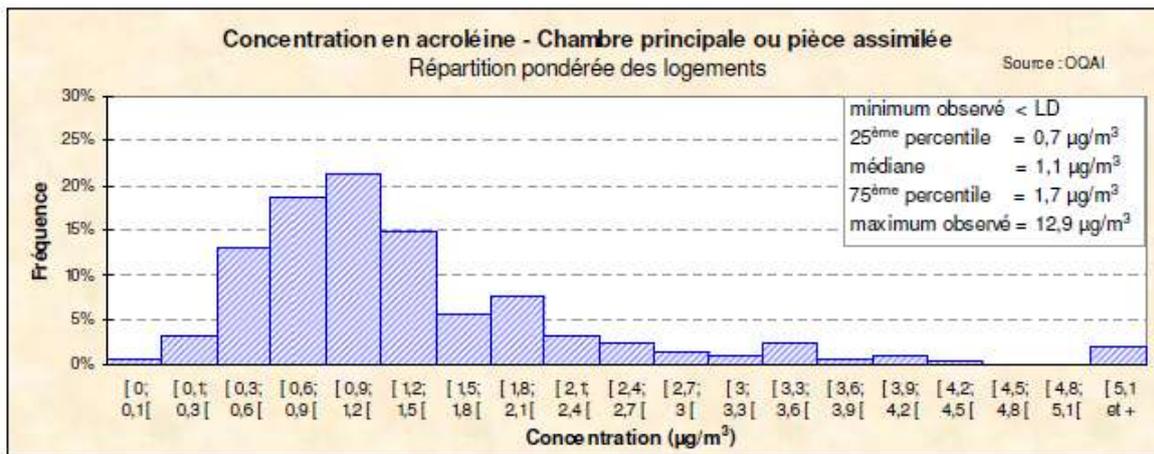
Les données de concentrations dans l'air intérieur qui ont été recensées dans la littérature sont peu nombreuses : quatre publications ont été recensées. Il est important de noter que les niveaux de concentration renseignés sont à considérer en regard de la méthode de mesure (système de prélèvement et d'analyse) mise en œuvre. En effet, compte tenu des limites existantes relatives à la mesure de l'acroléine présentées dans le chapitre 8.1, il convient de rester prudent dans l'utilisation des données de concentration rapportées dans la littérature.

#### 3.5.1 Concentrations dans l'air intérieur

##### 3.5.1.1 Concentrations dans l'habitat

L'acroléine a été mesurée 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 acroléine dans la chambre principale (ou pièce assimilée) est égale à 1,1 µg.m<sup>-3</sup> avec un maximum à 12,9 µg.m<sup>-3</sup> (OQAI, 2006).**

La Figure 1 rapporte les distributions 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.



<sup>1</sup> LD : Limite de détection (= 0,1 µg.m<sup>-3</sup>), <sup>2</sup>LQ : Limite de Quantification (= 0,3 µg.m<sup>-3</sup>)

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

La même tendance a été observée dans les pays Nord-Américains. Le Tableau IV synthétise les études rapportant des concentrations en acroléine mesurées dans l'air intérieur de logements.

**Tableau IV : Concentrations en acroléine dans l'air 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 DNP Extraction acétonitrile Analyse CLHP-UV	n=59 1 µg.m <sup>-3</sup> (médiane) [0,1 – 4,9]
Liu <i>et al.</i> , 2006	Elizabeth (Californie) et Houston (Texas) (USA)	119 maisons (sur les 234 de l'étude RIOPA) 2 séries de mesures par maison, à plus de 3 mois d'intervalle 1999-2001	Prélèvement passif (Passive Aldehydes and Ketones Sampler (PAKS) pendant 48 h Analyse CLHP-UV	n=353 0,59 µg.m <sup>-3</sup> (médiane) P <sub>95</sub> = 5,54 µg.m <sup>-3</sup>
Seaman <i>et al.</i> , 2007	3 comtés de Californie (USA)	9 maisons occupées 6 maisons neuves non occupées dont 4 aménagées Janvier 2006	2 prélèvements actifs de 2h sur une période de 24 h (entre 7-9h et 17-19h) 2 chambres à brouillard en série contenant une solution de bisulfite de sodium. Dérivatisation après prélèvement au PFBHA pendant 4 jours Extraction hexane Analyse CPG-SM	<i>Maisons occupées</i> n=18 5 µg.m <sup>-3</sup> (moyenne) [2,1 – 12,2] <i>Maisons neuves non occupées</i> n=6 4 µg.m <sup>-3</sup> (moyenne) [3 – 5,5]

Étude Source	Ville/Pays	Description de l'étude	Données sur la technique de prélèvement	Concentration mesurée
Sheldon <i>et al.</i> 1992	Woodland (Californie) (USA)	128 logements Juin 1990	Prélèvement actif pendant 24h Canister Désorption thermique Analyse CPG-SM	n= 59 4,1 $\mu\text{g.m}^{-3}$ (médiane) [NQ – 29]  NQ : 2 $\mu\text{g.m}^{-3}$

2,4 DNPH : 2,4 dinitrophénylhydrazine ; PFBHA : O-(2,3,4,5,6-pentafluorobenzyl) hydroxylamine

Les concentrations médianes ou moyennes dans l'air intérieur sont comprises entre 0,5 et 5  $\mu\text{g.m}^{-3}$ . Ces résultats sont en accord avec les données de l'OQAI.

Des concentrations mesurées comprises entre <0,05 et 29  $\mu\text{g.m}^{-3}$  avec des concentrations plus élevées dans des lieux « fumeurs » aux États-Unis sont documentées dans le rapport de l'ATSDR (2007). Une concentration moyenne à 3  $\mu\text{g.m}^{-3}$  a été mesurée dans une campagne dans des habitations de l'Ontario réalisée entre 1991 et 1992 (maximum à 8,1  $\mu\text{g.m}^{-3}$ ). Des concentrations intérieures plus élevées ont été mesurées dans la région de Toronto dans une campagne réalisée en 1997 où l'acroléine a été détectée dans uniquement 3 échantillons sur 35 (limite de détection à 0,43  $\mu\text{g.m}^{-3}$ ) et quantifiée à des niveaux allant de 16 à 23  $\mu\text{g.m}^{-3}$  (Faroon *et al.*, 2008). Des niveaux similaires mesurés dans d'autres pays sont rapportés en lien avec des sources de combustion (Santé Canada et Environnement Canada, 2000).

### 3.5.1.2 Concentrations dans l'air intérieur liées aux activités de cuisson et au tabagisme

Seaman *et al.* (2007) ont effectué un suivi journalier de la concentration en acroléine en lien avec les **activités de chauffage et de cuisson** dans 1 logement (prélèvement actif toutes les 2 heures). Les concentrations ont varié entre 4,8 et 8,8  $\mu\text{g.m}^{-3}$  avec une augmentation nette des concentrations coïncidant avec l'activité de cuisson. Il a été aussi montré que les concentrations en acroléine étaient significativement plus élevées l'après-midi que le matin ( $p < 0,003$ ) principalement dues à l'activité de cuisine.

Une concentration en acroléine atteignant 1100  $\mu\text{g.m}^{-3}$  dans la zone de cuisson où était chauffée de l'huile de tournesol à 160-170°C est renseignée dans le rapport d'évaluation européenne des risques (CE, 2001).

En 2009, Seaman *et al.* ont étudié les émissions en acroléine issue des activités de friture. Les tests ont été réalisés dans un studio ventilé avec un ventilateur avant et pendant l'essai. Les mesures de la concentration en acroléine ont été réalisées selon la méthode décrite dans le Tableau IV (Seaman *et al.*, 2007) au niveau de la table de la salle à manger (à 6 m de la zone de cuisson et 1 m du sol) et ont porté sur 4 huiles de cuisson végétales différentes utilisées pour la friture de beignets, ainsi que sur la friture de 4 aliments différents pour une même huile de cuisson à 185 °C. La concentration en acroléine après l'activité de friture est comprise entre 26,4 et 64,5  $\mu\text{g.m}^{-3}$ . **Les résultats montrent que l'acroléine fait partie des aldéhydes ayant les émissions les plus élevées** (avec l'acétaldéhyde, l'hexanal et l'heptanal). Le type d'aliment frit n'a pas d'influence sur les taux d'émission par rapport à l'huile de cuisson seule dans cette étude. Une demi-vie de 14,4 h pour l'acroléine dans l'air intérieur a été établie.

L'article de Katragadda *et al.* (2010) a porté sur la mesure des taux d'émissions ( $\text{mg.h}^{-1} \cdot \text{L}_{\text{huile}}$ ) 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 acroléine augmentent avec la température de cuisson et sont

déjà quantifiables à 180 C. L'huile de carthame présente les émissions en acroléine les plus élevées, et l'huile d'olive les plus faibles.

**Concernant le tabagisme**, l'étude de Gilbert *et al.* (2005) a mis en évidence une association significative ( $p < 0,05$ ) entre la concentration moyenne en acroléine dans des logements (mesure pendant 24h) et la présence de fumeurs, ainsi qu'avec la mesure du dioxyde de carbone et de l'humidité relative.

L'acroléine est un constituant gazeux de la fumée de cigarette et a été détectée à des niveaux allant de 3 à 228  $\mu\text{g}$  émis/cigarette fumée, la quantité dépendant du type de cigarette et des conditions du tabagisme (OMS, 1992 ; ATSDR, 2007). L'acroléine proviendrait principalement des glucides ajoutés au tabac pour masquer le goût acre : le glycérol générerait de l'acroléine par combustion.

Des données plus récentes ont montré des concentrations en acroléine allant de 18 à 36  $\mu\text{g}$  émis dans l'air par cigarette fumée en moyenne avec un maximum à 44  $\mu\text{g}$ /cigarette fumée (3 marques testées) (Uchiyama *et al.*, 2010). L'étude de Daher *et al.* (2010) a comparé les émissions de la fumée de cigarettes et celles de pipes à eau. Les émissions en acroléine mesurées pour la pipe à eau sont plus élevées ( $1135 \pm 297$   $\mu\text{g}$ /pipe à eau) que celles pour la cigarette ( $144 \pm 21$   $\mu\text{g}$ /cigarette) d'environ un facteur 8.

Selon l'OMS (1992), la fumée d'une cigarette entrainerait des concentrations d'acroléine dans la phase gazeuse de la fumée comprises entre 450 à 840  $\mu\text{g.m}^{-3}$ . Des concentrations en acroléine dans l'air intérieur sont renseignées dans le rapport européen d'évaluation des risques (CE, 2001) et peuvent atteindre 3 030  $\mu\text{g.m}^{-3}$ , en distinguant le type de mesure réalisé : fumée secondaire inhalée par les non-fumeurs (« side-stream smoke ») ou fumée inhalée par les fumeurs (« mainstream smoke »),

### 3.5.1.3 Concentrations dans les écoles

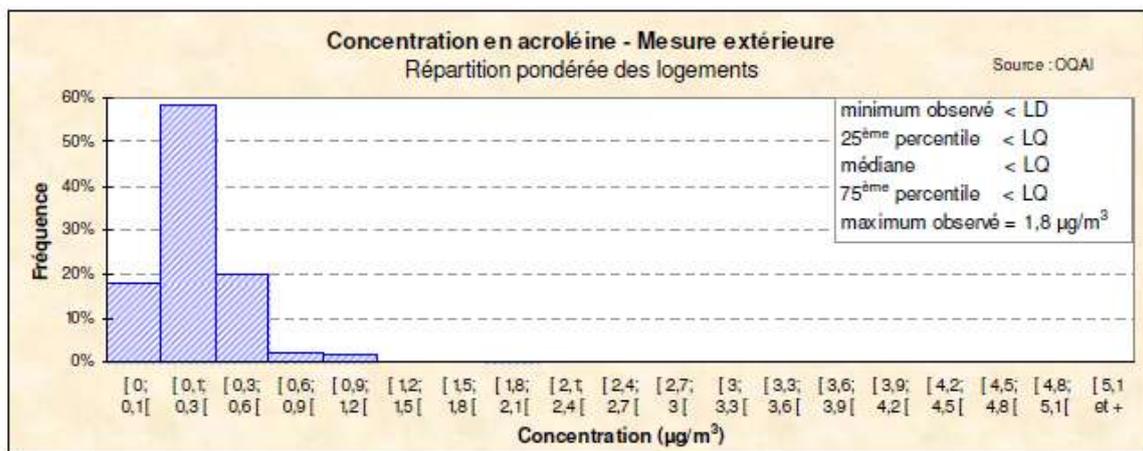
Une étude française, étude ISAAC, a documenté des concentrations en acroléine dans l'air intérieur de 109 écoles primaires de 6 villes (Bordeaux, Clermont-Ferrand, Créteil, Marseille, Strasbourg et Reims) (Banerjee and Annesi-Maesano 2012). Les mesures ont été réalisées entre mars 1999 et décembre 2000 par prélèvement passif sur 5 jours du lundi au vendredi dans 408 classes sur les 109 établissements scolaires en été.

**Tableau V : Concentrations intérieures en acroléine mesurées dans des écoles françaises**

Étude source	Ville/Pays	Description de l'étude	Données sur la technique de prélèvement	Concentration mesurée
Banerjee and Annesi-Maesano 2012	Bordeaux, Clermont-Ferrand, Créteil, Marseille, Strasbourg et Reims /France	plus de 400 classes de 109 écoles primaires mars 1999 et décembre 2000	Prélèvement passif (radiello®) sur 5 jours	n = 457 1,45 $\mu\text{g.m}^{-3}$ (moyenne) SD = 2,34 $\mu\text{g.m}^{-3}$

### 3.5.2 Concentrations dans l'air extérieur

D'après l'OQAI (Figure 2), la médiane des concentrations mesurées en extérieur lors de la campagne nationale « Logements » est inférieure à la limite de quantification ( $0,3 \mu\text{g.m}^{-3}$ ) et le maximum est à  $1,8 \mu\text{g.m}^{-3}$ .



LD : Limite de détection (= 0,1 µg.m<sup>-3</sup>), LQ : Limite de Quantification (= 0,3 µg.m<sup>-3</sup>)

**Figure 2 : Concentrations en acroléine, en µg.m<sup>-3</sup> mesurées en extérieur, lors de la campagne « Logements » de l'OQAI (OQAI, 2006)**

A proximité du trafic routier, des concentrations en acroléine plus élevées pourraient être attendues en lien avec les émissions issues des gaz d'échappement. Aucune donnée française n'est disponible.

Le rapport d'évaluation européenne des risques fournit quelques données de concentrations en acroléine mesurées en Suède et aux Pays-Bas (CE, 2001). Dans des rues très fréquentées de Stockholm, les concentrations sont comprises entre 0,35 et 27 µg.m<sup>-3</sup>. Il est à noter que ces données sont anciennes (années 80).

En zone urbaine au Canada, des concentrations moyennes en général inférieures à 0,2 µg.m<sup>-3</sup> sont rapportées (Environnement Canada, 2000) ; le maximum étant de 2,47 µg.m<sup>-3</sup>. Les niveaux en zone périurbaine (1,85 µg.m<sup>-3</sup>) et rurale (0,33 µg.m<sup>-3</sup>) mesurés étaient inférieurs à ceux mesurés en zone urbaine.

Aux États-Unis, l'acroléine dans l'air ambiant atteint des concentrations de 0,5 à 3,186 ppbv (soit 0,22 à 1,4 µg.m<sup>-3</sup>) (ATSDR, 2007 ; Faroon *et al.*, 2008).

### 3.5.3 Ratio des concentrations intérieures/extérieures

Le Tableau VI présente le pourcentage et la répartition des logements par rapport aux ratios entre les concentrations intérieures et extérieures en acroléine, mesurées lors de la campagne nationale « Logements » de l'OQAI entre 2003 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. Dans plus de 80 % des logements français, la concentration intérieure est supérieure ou égale à la concentration mesurée à l'extérieur.

**Tableau VI : Pourcentage et répartition des logements par rapport aux ratios intérieur/extérieur des concentrations en acroléine (OQAI, 2006)**

Nombre de logements pris en compte pour le calcul du ratio	Effectif en national représenté	% de logements pour lesquels C <sub>int</sub> < LD* / C <sub>ext</sub> < LD	% de logements pour lesquels C <sub>int</sub> < LD / C <sub>ext</sub> ≥ LD	% de logements pour lesquels C <sub>int</sub> ≥ LD / C <sub>ext</sub> < LD	Répartition pondérée des logements (%) en fonction de la valeur du ratio C <sub>int</sub> / C <sub>ext</sub>			
					] 0 ; 1 [	[ 1 ; 5 [	[ 5 ; 50 [	> 50
523	22 331 876	0,4	0,3	17,9	1,2	44,3	35,9	0

Au Canada, le rapport d'Environnement Canada et Santé Canada (2000) indique que les concentrations intérieures sont de 2 à 20 fois plus élevées que dans l'air extérieur (Santé Canada et Environnement Canada, 2000).

A partir des données de l'étude américaine RIOPA (Relationship of Indoor, Outdoor, and Personal Air) du Health Effects Institute (HEI), Liu *et al.* (2006) ont présenté un diagramme de dispersion des couples de concentrations intérieures et extérieures montrant un ratio intérieur/extérieur des concentrations en acroléine pratiquement égal à 1. La sélection des maisons pour l'étude RIOPA intégrait un critère d'absence de fumeurs. Les auteurs soulignent l'importance du transfert de l'air extérieur vers l'intérieur pour l'acroléine (contribution >90%).

### 3.6 Contribution des différents milieux et voies dans l'exposition globale

L'exposition de la population générale à l'acroléine a été caractérisée dans le rapport européen d'évaluation des risques (2001). L'exposition via l'air considérée pour le calcul des doses d'exposition en vue de l'évaluation des risques est proposée pour les scénarios suivants pris en compte à partir des données de concentrations mesurées :

- en lien avec une activité industrielle,
- en zone urbaine (« in streets »),
- en lien avec une activité de friture (« heated fat »),
- en lien avec la combustion d'un produit du tabac.

Il est conclu à l'issue de la caractérisation du risque pour ces scénarios que plus d'informations ou de mesures sont nécessaires. Il est souligné que, dans ces scénarios d'exposition notamment en lien avec le tabagisme, les risques pour la santé humaine ne peuvent être écartés.

L'ingestion d'aliments contenant de l'acroléine est l'une des voies d'exposition pour la population générale prise en compte dans le rapport européen d'évaluation des risques.

L'acroléine est présente dans les aliments suite au mûrissement des fruits, à la fermentation et à la cuisson par friture. La principale source d'acroléine dans les aliments est due à la déshydratation du glycérol, provenant de l'hydrolyse des glycérides, principaux constituants des lipides présents dans tous les aliments gras (lard, beurre, huiles végétales). L'autre source d'acroléine dans l'alimentation est la dégradation des polyamines présentes dans les tissus des mammifères telles que la spermidine, ainsi que l'irradiation UV des triglycérides des acides gras insaturés au niveau de la peau (CE, 2001).

Les aliments dans lesquels la présence naturelle d'acroléine est attendue sont les fruits, légumes, fromages, boissons alcoolisées, œufs, poissons et viandes. La concentration en acroléine augmente à hautes températures en lien avec la dégradation du sucre, des protéines et de la graisse présents dans les aliments (Gosetti *et al.*, 2011).

Le rapport de l'ATSDR (2007) documente de petites quantités d'acroléine détectées dans des produits alimentaires (fèves de cacao, huiles végétales, vin, whisky, bière blonde,...) à des concentrations inférieures à  $40 \mu\text{g.g}^{-1}$ , avec la majorité des concentrations inférieures ou égales à  $1 \mu\text{g.g}^{-1}$  d'aliment. Le rapport de Santé Canada et Environnement Canada (2000) renseigne, à partir de la littérature, peu de données de concentrations d'acroléine supérieures à  $1 \mu\text{g.g}^{-1}$  dans des produits alimentaires provenant d'autres pays. Il s'agit de données relatives à une huile végétale chauffée, l'affinage du fromage Domiati égyptien et du vin rouge. Des concentrations dans les fruits variant de moins de  $0,01$  à  $0,05 \mu\text{g.g}^{-1}$  d'aliment et une concentration maximale de  $0,59 \mu\text{g.g}^{-1}$  d'aliment pour des choux, carottes, pommes de terre et tomates sont documentées.

D'après le rapport de Santé Canada et d'Environnement Canada (2000), l'acroléine peut également être issue de la dégradation thermique des films de cellophane et de polystyrène

utilisés pour l'emballage des aliments mais il n'existe pas de données portant sur une possible migration de l'acroléine des matériaux d'emballage aux aliments.

Comme indiqué dans le chapitre 3.5.1.2, l'acroléine est produite lors du chauffage des graisses à haute température. Gosetti *et al.* (2011) a mesuré l'acroléine dans 4 aliments (saumon fumé, steak, saucisse de Francfort, côtelette de porc) avec des modes de cuisson différents (grillade, cuisson au beurre, cuisson à l'huile) à l'exception du saumon fumé déjà cuisiné. Les résultats montrent que l'acroléine est présente à des concentrations allant de 51 à 93  $\mu\text{g.g}^{-1}$  d'aliment pour les aliments grillés alors qu'il n'est pas détecté avec les autres modes de cuisson à l'exception du steak cuit au beurre. Le saumon fumé a une teneur en acroléine de 57  $\mu\text{g.g}^{-1}$  d'aliment.

Les données de concentrations en acroléine dans les aliments restent parcellaires. Ainsi, la part relative de cette source d'exposition est difficilement évaluable.

De manière générale, dans l'environnement, l'acroléine est peu ou pas retrouvée dans les cours d'eau, les eaux usées, l'eau de surface et l'eau souterraine aux USA (ATSDR, 2007).

Ces données permettent de considérer en dehors de situations exceptionnelles de forte contamination des aliments (*via* la cuisson) qui sont peu documentées, que l'inhalation reste la voie d'exposition prédominante.

## 4 Synthèse des données toxicologiques

### 4.1 Toxicocinétique

L'acroléine est faiblement absorbée par inhalation. Des études chez le chien indiquent que l'acroléine est retenue dans le tractus respiratoire supérieur (75-80 %). Environ 20 % de la concentration inhalée atteint l'arbre respiratoire inférieur. Par inhalation, l'acroléine réagit directement au point de contact avec l'organisme, notamment avec les groupements thiols du glutathion et les groupements amines primaires et secondaires des protéines et des acides nucléiques. Cette forte réactivité entraîne une distribution systémique limitée (ATSDR, 2007 ; Ontario Ministry of the Environment, 2009 ; NRC, 2010). La distribution locale de l'acroléine au sein de la cavité nasale jusqu'au nasopharynx doit dépendre comme pour les autres gaz très réactifs (catégorie 1<sup>5</sup>), de la surface de contact, de la répartition du flux d'air inspiré dans les différentes zones rencontrées du nez vers le poumon, de la résistance à l'écoulement dans ces différents compartiments (Corley *et al.*, 2012). Une modélisation de type PK/PD, comme proposé par Kimbell et Subramaniam pour le formaldéhyde, permettrait, transposée à l'acroléine, de prédire sa répartition au sein des différents tissus et ainsi, au moins en partie, la localisation des lésions (Kimbell et Subramaniam, 2001). D'après l'étude de Dorman *et al.* (2008), plus la durée d'exposition est longue, plus les lésions s'étendent des zones rostrales vers les zones caudales avec une répartition diffuse et un développement plus lent des lésions, [ce qui suggérerait un déplacement « non laminaire » de l'acroléine]. On déduit également des résultats de cette étude que la gravité des lésions dépend de la concentration d'exposition en acroléine, de la sensibilité différentielle des tissus rencontrés (l'épithélium olfactif étant plus sensible que l'épithélium respiratoire) et que le facteur temps (durée d'exposition) ne joue que sur le niveau d'extension des lésions et le temps nécessaire au recouvrement de l'état initial des tissus (réversibilité des lésions).

Les informations sur le métabolisme de l'acroléine sont limitées. L'acroléine est rapidement métabolisée (Figure 3). Les métabolites conjugués ont un potentiel toxique fortement réduit par rapport à l'acroléine. La principale voie d'élimination est la conjugaison avec le glutathion (GSH) dans les tissus. Cette conjugaison serait suivie par un clivage enzymatique des résidus d'acide  $\gamma$  glutamique et de glycine puis d'une N-acétylation. L'aldéhyde obtenu subit alors soit une réduction pour former l'acide S-(3-hydroxypropyl)mercapturique (HPMA), le principal métabolite retrouvé dans les urines, soit une oxydation pour former l'acide S-(2-carboxyéthyl)mercapturique (CEMA) (Stevens et Maier, 2008). D'autres voies métaboliques minoritaires existent. L'acroléine peut être oxydée en acide acrylique. De plus, une époxydation de l'acroléine entraîne la formation de glycidaldéhyde instable qui peut soit réagir avec de l'eau pour former du glycéraldéhyde, soit former un conjugué avec le GSH (Stevens et Maier, 2008),

L'acroléine ne s'accumule pas dans l'organisme. Les métabolites sont retrouvés principalement dans les urines. L'acroléine peut également être éliminée sous forme de CO<sub>2</sub> ou par les fèces mais les métabolites fécaux ne sont pas connus. Il s'agirait de polymères d'acroléine ou d'adduits polysaccharidiques ou protéiniques dus à la réaction de l'acroléine avec les aliments dans le tractus gastro-intestinal (INRS, 1999 ; NRC, 2010).

---

<sup>5</sup> Selon l'US EPA (1994), un gaz de catégorie 1 est un gaz fortement soluble dans l'eau et/ou ayant une réactivité rapide et irréversible sur le tractus respiratoire.

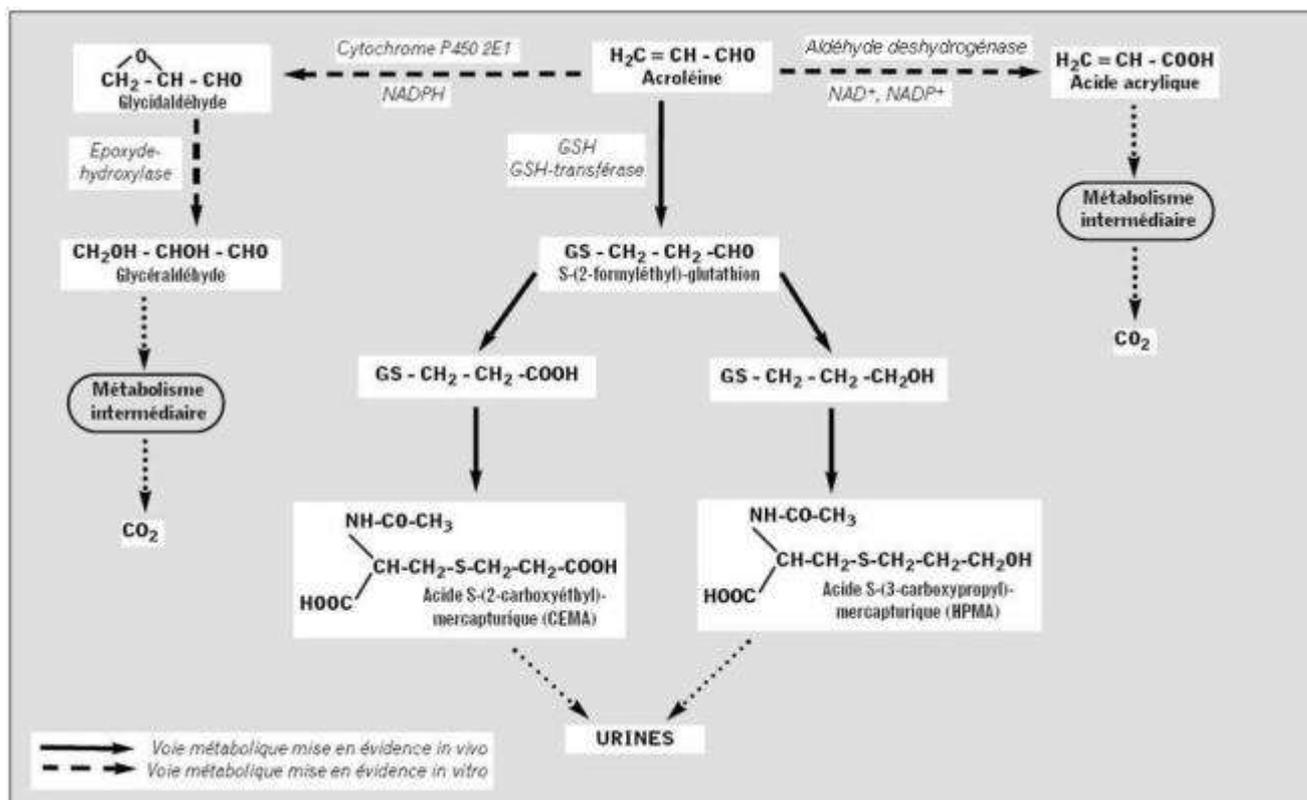


Figure 3 : Métabolisme de l'acroléine (INRS, 1999 ; CE, 2001)

## 4.2 Effets non cancérogènes

### 4.2.1 Effets aigus

#### – Chez l'Homme

Les informations concernant les **effets létaux** dus à l'inhalation d'acroléine sont limitées. Des données anciennes (Prentiss, 1937 cité dans Ontario Ministry of the Environment, 2009) ont rapporté un décès suite à une exposition de 10 min à 150 ppm d'acroléine (349,5 mg.m<sup>-3</sup>). Gosselin *et al.* (1979) ont décrit les décès d'un enfant de 2 ans et de son frère de 4 ans morts par asphyxie 24 heures après une exposition de 2 heures à des vapeurs d'acroléine issues d'une poêle surchauffée (concentration inconnue). L'autopsie chez l'enfant le plus âgé a indiqué une desquamation cellulaire massive au niveau des bronches, des débris cellulaires dans la lumière bronchique et de multiples infarctus pulmonaires (Gosselin *et al.*, 1979 cité dans NRC, 2010 et OEHHA, 2008).

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

Des volontaires sains (36 étudiants volontaires, 26 hommes et 10 femmes) ont été exposés « en aveugle » par séquences de 5 minutes à 0,06 ; 1,3-1,6 et 2,0-2,3 ppm d'acroléine (0,14 ; 3,0-3,7 et 4,7-5,4 mg.m<sup>-3</sup>) dans une chambre d'exposition (Darley *et al.*, 1960). Afin que seuls les yeux soient exposés, les volontaires portaient un appareil de protection respiratoire (charbon actif). Toutes les 30 secondes, les volontaires ont évalué l'intensité de leur irritation oculaire (nulle = 0, moyen = 1, sévère = 2) afin de déterminer un score d'irritation et d'évaluer la relation dose-réponse. La LOAEC (Lowest Observed Adverse Effect Concentration) pour l'irritation oculaire a été estimée à 0,06 ppm (140 µg.m<sup>-3</sup>) pour une exposition de 5 minutes. Une irritation oculaire modérée à sévère a été rapportée chez les volontaires exposés 5 min à 3 mg.m<sup>-3</sup> (Tableau VII).

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

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

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

Suite à l'exposition continue à des concentrations croissantes en acroléine, une irritation oculaire importante a été observée au bout de 5 minutes à 0,09 ppm (0,21 mg.m<sup>-3</sup>) ( $p < 0,01$ ) ainsi qu'une augmentation de la fréquence de clignement des yeux à 0,26 ppm (0,61 mg.m<sup>-3</sup>) au bout de 15 minutes (expérience A). Une exposition discontinue entraîne une irritation oculaire à partir de 0,3 ppm (0,70 mg.m<sup>-3</sup>) (Tableau VIII).

Une concentration constante de 0,3 ppm (0,70 mg.m<sup>-3</sup>) entraîne une irritation oculaire dont l'intensité augmente rapidement les 20 premières minutes et atteint un plateau au bout de 40 minutes (expérience C). Après 10 minutes, un doublement des clignements des yeux est observé chez 66 % des sujets.

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

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

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

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

D'autres effets oculaires ont également été rapportés :

- une augmentation de la sensibilité à la lumière suite à une exposition pendant 10 minutes à 0,6 mg.m<sup>-3</sup> (0,26 ppm) (Plotnikova, 1987 cité dans Ontario Ministry of the Environment, 2009) ;
- une faible irritation conjonctivale suite à une exposition pendant 3 minutes à 1 mg.m<sup>-3</sup> (0,43 ppm) (Plotnikova, 1987 cité dans Ontario Ministry of the Environment, 2009) ;
- une augmentation du volume des larmes et une modification du pH et de l'activité des lysozymes dans les larmes (Harada, 1977 cité dans Ontario Ministry of the Environment, 2009).

Des **effets sur l'arbre respiratoire** ont également été observés chez l'Homme. Champeix *et al.* (1966) ont rapporté le cas d'un employé de 36 ans d'une usine chimique intoxiqué accidentellement à des vapeurs d'acroléine (concentration inconnue). Celui-ci présentait, 20 heures après l'exposition, un syndrome pulmonaire sur-aigu avec une dyspnée marquée, une oppression thoracique, une cyanose et une toux accompagnée d'expectorations spumeuses. 18

mois après l'accident, il présentait encore une pneumopathie chronique et une dyspnée persistante (Champeix *et al.*, 1966 cité dans INERIS, 2008a ; ATSDR, 2007 ; NRC, 2010). Bauer *et al.* décrivent des effets respiratoires similaires chez un homme de 21 ans exposé à des vapeurs issues d'une casserole surchauffée pendant 6 h (Bauer *et al.*, 1977 cité dans NRC, 2010).

Dans l'étude de Weber-Tschopp *et al.* décrite ci-dessus, une exposition continue à des concentrations croissantes d'acroléine entraîne au bout de 10 minutes une irritation nasale (0,15 ppm, soit 0,35 mg.m<sup>-3</sup>) et au bout de 35 minutes une diminution significative de la fréquence respiratoire (0,6 ppm, soit 1,4 mg.m<sup>-3</sup>). Lorsque l'exposition est discontinuée, une irritation de la gorge est observée à partir de 0,45 ppm (1,0 mg.m<sup>-3</sup>) et une irritation nasale à partir de 0,6 ppm. Une exposition constante à 0,7 mg.m<sup>-3</sup> (0,3 ppm) entraîne une irritation nasale qui augmente les 20 premières minutes rapidement et atteint un plateau au bout de 40 minutes. Après 10 minutes, une diminution de la fréquence respiratoire de 10 % est observée chez 47 % des volontaires (Weber-Tschopp *et al.*, 1977).

Une irritation du nez et de la gorge ont été observées après 20 secondes chez des hommes volontaires exposés à 1,9 mg.m<sup>-3</sup> (0,82 ppm) et après 5 secondes chez ceux exposés à 2,8 mg.m<sup>-3</sup> (1,2 ppm) (Sim et Pattle, 1957 cité dans NRC, 2010).

Plotnikova a rapporté une sensation de brûlure au niveau du nez chez des volontaires exposés 3 minutes à 1 mg.m<sup>-3</sup>, des modifications du rythme et de l'amplitude des mouvements respiratoires à 1,5 mg.m<sup>-3</sup> (3 minutes) et une irritation nasale aiguë et des douleurs au niveau du nasopharynx à 4 mg.m<sup>-3</sup> (2-3 minutes) (Plotnikova, 1957 cité dans Ontario Ministry of the Environment, 2009) (Tableau IX).

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

Concentration en acroléine	Durée d'exposition	Effets
1 mg.m <sup>-3</sup>	3 minutes	sensation de brûlure au niveau du nez
1,5 mg.m <sup>-3</sup>	3 minutes	modifications du rythme et de l'amplitude des mouvements respiratoires
4 mg.m <sup>-3</sup>	2-3 minutes	irritation nasale aiguë et des douleurs au niveau du nasopharynx

#### – Chez l'animal

Les données expérimentales indiquent que la **toxicité respiratoire** est la principale cause de mortalité suite à une exposition à l'acroléine (obstruction de la trachée, œdème pulmonaire, hémorragie) et montrent une relation inverse entre la concentration et le temps avant le décès suite à une exposition aiguë à l'acroléine (ATSDR, 2007). Les CL<sub>50</sub><sup>6</sup> sont de 18 à 21 mg.m<sup>-3</sup> chez le rat exposé 4 heures, de 151 mg.m<sup>-3</sup> chez la souris exposée 6 heures, de 58 mg.m<sup>-3</sup> chez le cochon d'inde exposé 4 heures et de 344 mg.m<sup>-3</sup> chez le chien exposé 30 minutes (INRS, 1999 ; CE, 2001 ; Ontario Ministry of the Environment, 2009).

De fortes concentrations induisent chez le rat des perturbations de la coordination motrice, des convulsions (> 1214 mg.m<sup>-3</sup>), une baisse de la fréquence cardiaque, une diminution de la pression sanguine (2500-5000 mg.m<sup>-3</sup>), une cyanose des extrémités (> 22 900 mg.m<sup>-3</sup>) et une asphyxie (INRS, 1999).

A des concentrations plus faibles, l'acroléine induit des effets locaux oculaires ou/et respiratoires. Les effets oculaires sont qualitativement similaires à ceux observés chez l'Homme. Lyon *et al.* (1970) ont mis en évidence que l'acroléine (4,12-8,47 mg.m<sup>-3</sup>) entraîne des irritations oculaires chez le chien et le singe. Le rat et le cochon d'inde semblent moins sensibles (absence d'effet notable à 8,47 mg.m<sup>-3</sup>). D'autres études mettent également en évidence des écoulements

<sup>6</sup> Concentration létale provoquant 50 % de décès.

oculaires chez des animaux exposés à l'acroléine (Murphy *et al.*, 1964 ; Skog, 1950 cités dans Ontario Ministry of the Environment, 2009).

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

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

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

L'irritation sensorielle<sup>8</sup> peut être quantifiée en mesurant la diminution de la fréquence respiratoire suite à l'inhalation de différentes concentrations d'un irritant. La mesure du RD<sub>50</sub>, concentration qui entraîne une diminution de 50 % de la fréquence respiratoire, est communément utilisée pour prédire l'irritation sensorielle chez l'Homme. Un RD<sub>50</sub> a été déterminé entre 1,03 et 2,9 ppm (2,4 – 6,8 mg.m<sup>-3</sup>) chez la souris et entre 4,6 à 9,2 ppm (11 - 21 mg.m<sup>-3</sup>) chez le rat (US EPA, 2003 ; Cassee *et al.*, 1996a et c) (Tableau X). Les souris semblent plus sensibles que les rats à l'irritation sensorielle. La fréquence respiratoire, diminuée suite à l'exposition à l'acroléine, revient à la normale rapidement, habituellement dans les 10 minutes. Ainsi, Cassee *et al.* ont rapporté que 24 heures après une exposition de rats Wistar à 1,7 – 11,1 et 31,9 ppm (3,9 – 25,4 et 73 mg.m<sup>-3</sup>), les paramètres respiratoires étaient comparables à ceux d'avant exposition indiquant que l'effet n'est pas persistant (Cassee *et al.*, 1996b).

<sup>7</sup> Volume gazeux mobilisé lors d'une inspiration ou d'une expiration normale.

<sup>8</sup> Il n'existe pas de consensus sur la définition du terme d'« irritation sensorielle », traduit de l'anglais *sensory irritation*. Celle-ci peut se définir comme un effet chimio-sensoriel, c'est-à-dire une interaction entre la substance chimique et les terminaisons nerveuses du nerf trijumeaux. Cette irritation sensorielle pourrait être une composante de 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).

Tableau X : RD<sub>50</sub> chez le rat et la souris (US EPA, 2003)

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

L'augmentation de la sécrétion de mucus est une réponse normale à l'exposition à des irritants respiratoires. Cependant, l'hypersécrétion bronchique est impliquée dans le développement de pathologies respiratoires obstructives chroniques. Borchers *et al.* (1998) ont montré que l'exposition de rats Sprague Dawley mâles à 3 ppm (7 mg.m<sup>-3</sup>) d'acroléine pendant 2 semaines (6 heures/jour, 5 jours/semaine) est associée à l'hypersécrétion de mucus dans des préparations de trachée isolée où a été mise en évidence une augmentation de l'expression des gènes impliqués dans la production de mucines<sup>9</sup> (Borcher *et al.*, 1998 cité dans OEHHA, 2008 et US EPA, 2003). La même équipe a exposé des souris mâles FVB/N à 3 ppm (7,0 mg.m<sup>-3</sup>) d'acroléine pendant 3 semaines (6 heures/jour, 5 jours/semaine) et ont mis en évidence une augmentation significative et persistante des macrophages dans le liquide de lavage broncho-alvéolaire et que cette accumulation de macrophages induite par l'acroléine était associée à une hypersécrétion de mucus (Borchers *et al.*, 1999b cité dans OEHHA, 2008 et US EPA, 2003).

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

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

<sup>9</sup> Glycoprotéine du mucus, responsable des propriétés visco-élastique et gélifiante de celui-ci. Elle se comporte comme un filtre arrêtant les grosses particules et ralentissant les plus petites. La partie polypeptidique est codée par différents gènes MUC.

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

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

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

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

#### 4.2.2 Effets subchroniques et chroniques

- Effets respiratoires

- Chez l'Homme

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 acroléine, formaldéhyde, dioxyde d'azote (NO<sub>2</sub>), acétaldéhyde et particules fines (PM<sub>2,5</sub>) ont été réalisées à l'aide de capteurs du lundi au vendredi. Selon leur niveau d'exposition, les enfants ont été répartis en 3 groupes (exposition faible, moyenne, forte) selon les tertiles des concentrations mesurées sur 5 jours. Pour l'acroléine, les tertiles étaient les suivants : niveau faible = limite de détection (LD), niveau moyen : > LD à ≤ 1,55 µg.m<sup>-3</sup> et niveau élevé : > 1,55 µg.m<sup>-3</sup>. 71,7 % des enfants sont exposés au niveau faible, 14,2 % au niveau moyen et 14,1% au niveau élevé.

Une visite médicale a été réalisée comprenant des tests cutanés pour 10 allergènes courants et un test de course pour détecter un éventuel asthme à l'effort. Sur la base d'un questionnaire de santé standardisé rempli par les parents, les enfants étaient considérés comme présentant un asthme et/ou une rhino-conjonctivite<sup>10</sup> sur la base d'un symptôme durant les 12 derniers mois. L'asthme était considéré comme atopique lorsque l'enfant présenté au moins un test cutané positif.

Après ajustement sur les facteurs de confusion, la prévalence d'asthme à l'effort dans les 12 derniers mois était plus élevée chez les enfants des salles de classe avec les niveaux les plus élevés en acroléine (> 1,55 µg.m<sup>-3</sup>) (niveau élevé : OR = 1,22 ; IC<sub>95%</sub> = 1,09-1,38). Les facteurs de confusion pris en compte étaient l'âge, le sexe, le tabagisme passif et les antécédents d'asthme ou

---

<sup>10</sup> 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 ».

d'autres allergies chez les parents. Des résultats similaires ont été observés après la prise en compte de l'origine géographique et du statut socio-économique.

En stratifiant les populations sur l'atopie, les auteurs ont montré une association significative entre une forte exposition à l'acroléine et le risque d'asthme atopique<sup>11</sup>, association non retrouvée chez les non atopiques. Après stratification sur la saison à laquelle ont été effectuées les mesures, l'association entre exposition à l'acroléine et l'asthme dans l'année précédente était retrouvé uniquement avec les mesures réalisées pendant la saison « chaude » (OR = 1,37 ; IC<sub>95%</sub> = 1,14 - 1,66).

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

#### – Chez l'animal

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

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

Les principales études décrivant des effets sur l'appareil respiratoire sont décrites dans le tableau ci-dessous :

---

<sup>11</sup> Les auteurs ont classé un asthme comme allergique lorsqu'il était accompagné d'un prick-test positif à au moins un allergène.

Tableau XI : Principales études de toxicité subchronique

Référence	Espèces	Exposition	Résultats
Lyon <i>et al.</i> , 1970	Rat Sprague-Dawley (n=15) Cochon d'Inde Princeton ou Harley (n=15) Singe écureuil mâle (n=9) Chien Beagle (n=4)	0,7 – 3,7 ppm (1,6 ou 8,6 mg.m <sup>-3</sup> ) (vapeur) 8h/j, 5j/sem, 6 semaines Exposition corps entier	<u>1,6 mg.m<sup>-3</sup></u> : modifications histopathologiques inflammatoires (infiltration interstitielle de leucocytes), emphysème occasionnel modéré, atteinte pulmonaire chez toutes les espèces (+ prononcé chez chien et singe) <u>8,6 mg.m<sup>-3</sup></u> : – mortalité chez le singe (n=2) – signes cliniques de toxicité chez le chien et le singe (salivation augmentée, irritation oculaire) – modifications inflammatoires non spécifiques au niveau des poumons, du foie et des reins chez toutes les espèces – ↘ significative du poids corporel chez le rat – effets histopathologiques au niveau de la trachée chez le chien et le singe (métaplasie squameuse, hyperplasie cellulaire basale) et niveau du poumon chez le singe (bronchite nécrosante, bronchiolite avec métaplasie squameuse)

Référence	Espèces	Exposition	Résultats
		0 – 0,22 – 1,0 – 1,8 ppm (0 - 0,5 – 2,3 – 4,2 mg.m <sup>-3</sup> ) 90 jours	<p><b>Chez le singe et le chien</b></p> <p><u>0,5 mg.m<sup>-3</sup></u>: effets histopathologiques au niveau poumons (emphysème modéré, congestion aigue, vacuolisation focale dans les cellules épithéliales bronchiolaires ; n=2) et thyroïde (hyperplasie, n=2) (chien)</p> <p><u>2,3 mg.m<sup>-3</sup></u>:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>– écoulement nasal et oculaire</li> <li>– modification morphologique au niveau de la trachée (singe) et des poumons (chien)</li> <li>– modifications inflammatoires non spécifiques au niveau des poumons, du foie et des reins</li> </ul> <p><u>4,2 mg.m<sup>-3</sup></u>:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>– irritation sévère (salivation, écoulement oculaire)</li> <li>– métaplasie squameuse, hyperplasie cellulaire basale (singe)</li> <li>– bronchopneumonie (chien, n=2)</li> </ul> <p><b>Chez le rat et cochon d'inde</b></p> <p><u>2,3 mg.m<sup>-3</sup></u>:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>– ↘ gain de poids (rat)</li> <li>– inflammation pulmonaire (cochon d'inde), hémorragie pulmonaire occasionnelle (rat, n=3)</li> <li>– nécrose hépatique focale</li> </ul> <p><u>4,2 mg.m<sup>-3</sup></u>:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>– ↘ gain de poids (rats)</li> <li>– modifications inflammatoires non spécifiques au niveau du cerveau, du cœur, des poumons, du foie et des reins</li> </ul>
Feron <i>et al.</i> , 1978	Rat Wistar (n=24) Lapin Dutch (n=8) Hamster syrien (n=40)	0 – 0,4 -1,4 - 4,9 ppm (0 - 0,9 – 3,3 – 11,5 mg.m <sup>-3</sup> ) (vapeur) 6h/j, 5j/semaine, 13 semaines	<p><b>Chez le rat</b></p> <p><u>0,9 mg.m<sup>-3</sup></u>:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>– faible ↘ du poids du cœur,</li> <li>– faibles lésions histopathologiques nasales (modifications inflammatoires et métaplasiques ; 1/12) et modifications histopathologiques modérées au niveau nasal, larynx, trachée, bronches, poumon</li> </ul> <p><u>3,3 mg.m<sup>-3</sup></u>: ↘ gain de poids, métaplasie squameuse + infiltration neutrophile de muqueuse</p>

Référence	Espèces	Exposition	Résultats
		Exposition corps entier	<p><u>11,5 mg.m<sup>-3</sup></u> :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- mortalité (n=6)</li> <li>- yeux fermés la plupart du temps, poils hérissés</li> <li>- gain de poids, ↘ consommation alimentaire</li> <li>- ↗ poids relatif poumons, cœur, reins et glande surrénale</li> <li>- lésions nasales : rhinite nécrosante dans la région nasomaxillaire (occasionnelle) + épithélium remplacé par épithélium squameux stratifié avec parfois kératinisation + infiltration neutrophile de muqueuse (toujours) avec chez quelques animaux une importante exsudation neutrophile dans lumière)</li> <li>- lésions au niveau du larynx : épithélium métaplasique, occurrence épithélium squameux stratifié kératinisé),</li> <li>- lésions de la trachée (sévères)</li> <li>- lésions au niveau des bronches et des poumons : hémorragies, œdème alvéolaire et périvasculaire, bronchopneumonie, bronchite, bronchiolite, hyper et métaplasie de épithélium bronchique et bronchiolaire, ↗ nombre de cellules produisant du mucus dans bronchioles, accumulation macrophages alvéolaires, pneumonite interstitielle)</li> </ul> <p><b>Chez le hamster</b></p> <p><u>3,3 mg.m<sup>-3</sup></u> : inflammation légère au niveau nasal</p> <p><u>11,5 mg.m<sup>-3</sup></u> :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Yeux fermés la plupart du temps, salivation et écoulement nasal</li> <li>- ↘ gain de poids, ↗ poids relatif poumons, cœur et reins</li> <li>- ↘ leucocytes neutrophiles, ↗ globules rouges, hémocrite, hémoglobine et lymphocytes</li> <li>- modifications histopathologiques légères à sévères au niveau :</li> <li>- nasal (rhinite nécrosante dans la région nasomaxillaire (occasionnel) + épithélium remplacé par épithélium squameux stratifié avec parfois kératinisation + infiltration neutrophile de muqueuse (toujours) avec chez quelques animaux importante exsudation neutrophile dans lumière),</li> <li>- larynx (faible épaissement épithélium ; qqs ♀),</li> <li>- trachée (hyperplasie focal et métaplasie de l'épithélium (qqs ♂, ttes ♀) + stratification épithélium)</li> </ul> <p><b>Chez le lapin</b></p>

Référence	Espèces	Exposition	Résultats
			<p><u>0,9 mg.m<sup>-3</sup></u> : faible retard croissance</p> <p><u>3,2 mg.m<sup>-3</sup></u> : quelques étternuements, ↘ gain de poids</p> <p><u>11,2 mg.m<sup>-3</sup></u> :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- yeux fermés la plupart du temps, étternuements, respirent avec difficulté</li> <li>- ↗ poids relatif poumons, ↘ gain de poids +++, ↘ consommation alimentaire</li> <li>- modifications histopathologiques : légères à modérées au niveau nasal (rhinite nécrosante dans la région nasomaxillaire (occasionnel) + épithélium remplacé par épithélium squameux stratifié avec parfois kératinisation + infiltration neutrophile de muqueuse (toujours) avec chez qq animaux importante exsudation neutrophile dans lumière),</li> <li>- modifications histopathologiques au niveau de la trachée (épithélium paraît hyperplasique + ↗ nombre cellules produisant du mucus),</li> <li>- modifications histopathologiques au niveau des bronches et poumons (Lésions broncho-pulmonaires similaires à celles observées chez le rat mais moins sévères)</li> </ul>
Kutzman <i>et al.</i> , 1985 ; Costa <i>et al.</i> , 1986	Rats ♂ Fisher F344 (n=50/dose)	<p>0 – 0,4 – 1,4 – 4 ppm (0 – 0,93 – 3,3 – 9,3 mg.m<sup>-3</sup>) pendant 62 jours (6h/j, 5j/semaines)</p> <p>Exposition corps entier</p>	<p><u>0,93 mg.m<sup>-3</sup></u> : ↗ modifications histologiques au niveau de la cloison nasale (métaplasie de épithélium squameux, infiltration neutrophiles) et rhinite (non attribuable à l'acroléine)</p> <p><u>3.3 mg.m<sup>-3</sup></u> : ↗ index de collagène pulmonaire ; lésions pulmonaires non attribuables à l'acroléine (n=3) (nécrose de l'épithélium bronchiolaire, desquamation de cellules dans la lumière, ↗ nombre macrophages alvéolaires → hyperplasie cellule de type II, + pneumonie chronique ou alvéolite subaigüe focale)</p> <p><u>9,3 mg.m<sup>-3</sup></u> :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- mortalité (56%, broncho-pneumonie sévère aiguë chez les mâles uniquement)</li> <li>- ↘ poids corporel</li> <li>- ↗ poids relatif des poumons et trachée, cœur, reins, cerveau et testicules</li> <li>- lésions (sévérité variable n=6/9) : nécrose de épithélium bronchiolaire et desquamation, œdème bronchiolaire avec macrophages, œdème pulmonaire</li> </ul>

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

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

- **Effets oculaires**

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

- **Autres effets**

Daimon *et al.* ont montré que les niveaux urinaires d'« adduits acroléine » étaient significativement augmentés chez les personnes présentant un diabète de type 2 par rapport aux non diabétiques ( $2,316 \pm 0,221$  vs  $2,051 \pm 0,201$  log(nmol/mg de créatinine),  $p < 0,001$ ) et étaient significativement corrélés aux niveaux de glycémie (Daimon *et al.*, 2003).

L'acroléine serait également impliquée dans le développement de maladies neurologiques telles que la maladie d'Alzheimer, la maladie de Parkinson, la sclérose latérale amyotrophique ou encore la sclérose en plaque. Plusieurs études ont en effet mis en évidence une augmentation des niveaux d'acroléine dans plusieurs régions du cerveau de personnes atteintes de ces maladies et dans la moelle épinière de souris (Lovell *et al.*, 2001 ; Lopachin *et al.*, 2008 ; Leung *et al.*, 2011).

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

### 4.2.3 Effets reprotoxiques

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

Chez l'animal, l'acroléine administrée par voie orale ou inhalée n'agit ni sur la fertilité, ni sur le développement des fœtus à des doses non toxiques pour la mère car l'acroléine ne peut atteindre sa cible par voie générale du fait de sa grande réactivité locale. Cependant, lorsqu'elle est administrée directement au contact de l'embryon ou du fœtus, elle induit des effets embryotoxiques et tératogènes (études *in vivo* par injection intraveineuse ou intra-amniotique chez rat et lapin). L'acroléine injectée directement au niveau des embryons de lapin (10, 20 ou 40 µL, GD9) augmente significativement, à partir de 20 µL, le nombre d'avortements et de malformations (colonne vertébrale déformée et asymétrique, spina bifida ouverte, côtes fusionnées et manquantes, segments du sternum soudés). Le nombre de fœtus et la croissance fœtale restent normaux. Une injection intraveineuse d'acroléine chez les lapines gestantes (3 – 4,5 – 6 mg/kg) entraîne des effets embryolétaux de manière dose-dépendante. Dans une seconde étude *in vivo*, l'acroléine est injectée dans le liquide amniotique de rat (0,1-100 µg/fœtus, 13<sup>ème</sup> jour de gestation). Une augmentation des avortements et de la foetolétalité est observée à toutes les doses. Des malformations (œdème, micrognathie, défauts des pattes, hydrocéphalie) sont également mises en évidence en fonction de la dose jusqu'à 5 µg/fœtus (peu de survivants aux doses supérieures). Plusieurs études sur des embryons de rongeurs en culture ont montré que l'acroléine administrée par injection intra-amniotique pouvait entraîner des retards de croissance, une embryolétalité et des malformations (CE, 2001 ; INRS, 1999 ; US EPA, 2003 ; OMS, 1992).

## 4.3 Effets cancérogènes

### 4.3.1 Génotoxicité

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

L'acroléine est faiblement mutagène *in vitro* en absence d'activation métabolique dans des tests bactériens (*Salmonella typhimurium* et *Escherichia coli*) et non mutagène en présence d'activation métabolique (ATSDR, 2007).

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

- des échanges entre chromatides sœurs sans activation métabolique dans les cellules ovariennes de hamster chinois (OHC) et les lymphocytes humains de culture (5, 15 et 20 µM mais pas aux plus faibles doses testées),
- des cassures simple-brin dans des hépatocytes de rat et des cellules Namalva<sup>12</sup>,
- des liaisons croisées acide désoxyribonucléique (ADN)-protéines dans des thymus de veau (25 µM), de la muqueuse respiratoire nasale de rat (4,6 mg.m<sup>-3</sup>) et des cellules humaines de lymphome de Burkitt (> 150 µM),
- une absence d'aberration chromosomique et de mutation génique (US EPA, 2003).

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

La génotoxicité semble se manifester par l'apparition de lésions de l'ADN : l'acroléine se lie à l'ADN, forme des liaisons entre les protéines de l'ADN et induit des ruptures monocaténares dans les fibroblastes humains et les cellules épithéliales bronchiques.

Selon l'US EPA, l'acroléine est fortement cytotoxique et mutagène dans quelques systèmes d'essai. La sensibilité aux effets mutagènes est augmentée par les agents diminuant les stocks de glutathion et diminuée par l'activation métabolique, indiquant que l'acroléine est un génotoxique

---

<sup>12</sup> Lignée cellulaire humaine lymphoblastoïde pauvre en enzyme de désactivation, en glutathion et avec une faible activité GST.

direct. Bien que l'acroléine soit capable d'alkyler l'ADN et l'acide ribonucléique (ARN) et d'inhiber l'activité des méthylases de l'ADN dans le foie et la vessie, l'acroléine pourrait ne jamais atteindre les tissus cibles chez des animaux entiers du fait de sa forte réactivité (US EPA, 2003).

#### 4.3.2 Cancérogenèse

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

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

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

En 2003, l'US EPA a évalué l'acroléine et a considéré que les données étaient insuffisantes pour étudier le potentiel cancérogène de l'acroléine chez l'Homme que ce soit par inhalation ou par ingestion (US EPA, 2003). En 1995, le CIRC a également évalué l'acroléine et a conclu qu'il n'existait pas de preuve de la cancérogénicité de l'acroléine chez l'Homme ou l'animal (groupe 3) (CIRC, 1995).

Il a été mis en évidence que le glycidaldéhyde, un des métabolites de l'acroléine, est un cancérogène au niveau du site d'application. Le glycidaldéhyde a été classé 2B par le CIRC en 1999.

Il est cependant important de noter que l'acroléine en tant que composant de la fumée de cigarette pourrait jouer un rôle dans les cancers pulmonaires en combinaison avec d'autres cancérogènes (Hecht, 1999). L'acroléine peut former des adduits avec l'ADN du gène suppresseur de tumeur P53 isolé à partir de tumeurs pulmonaires chez des fumeurs et induit majoritairement des transversions (G → T) ce qui tend à montrer que l'acroléine contribue aux mutations *TP53* observées dans certains cancers pulmonaires induits par le tabac (Bein et Leikauf, 2011).

La fumée de cigarette et le traitement par la cyclophosphamide ou l'ifosfamide sont considérés comme des agents causaux de cancers de la vessie. L'acroléine, aussi bien en tant que composant de la fumée de cigarette que métabolite du cyclophosphamide et de l'ifosfamide, pourrait jouer un rôle dans l'induction de cancer de la vessie (Cohen *et al.*, 1992).

#### 4.4 Mécanisme d'action

L'acroléine, comme les autres aldéhydes (acétaldéhyde, formaldéhyde) est un composé présentant une forte hydrosolubilité ainsi qu'une forte réactivité chimique reconnue.

La majorité des effets de l'acroléine est due à des réactions avec les groupements SH (NRC, 2010). En effet, l'acroléine présente une affinité importante avec les groupements thiols. De ce fait, elle se lie rapidement et irréversiblement avec les macromolécules possédant un groupement SH

formant ainsi des thiols éthers qui peuvent induire des effets toxiques. L'acroléine dénature les protéines et interfère avec la synthèse des acides nucléiques. Bien que de nombreuses molécules réagissent dans les conditions physiologiques avec l'acroléine, le produit de réaction le plus important provient de l'addition nucléophile sur le carbone éthylénique terminal avec pour conséquence, entre autre, une déplétion en glutathion cellulaire et une inhibition des protéines de fonction (enzymes) contenant des groupements SH (ATSDR, 2007). La désactivation des groupements SH des protéines de structure (cellulaires) pourrait aboutir à la perturbation du métabolisme, à l'inhibition de croissance cellulaire ou à la division et la mort cellulaire. L'irritation respiratoire de l'acroléine peut être due à la réactivité avec les groupements SH des protéines constitutives des récepteurs de la muqueuse nasale (Beauchamp *et al.*, 1985 cité dans le NRC, 2010). Ce mécanisme d'action est similaire à celui des autres aldéhydes menant à des symptômes liés à l'irritation des muqueuses oculaires et respiratoires associés à des lésions inflammatoires avec hyperplasie épithéliale, métaplasie squameuse, prolifération des cellules épithéliales nasales, dégénérescence de l'épithélium olfactif, perte de neurones olfactifs.

La co-exposition avec du glutathion ou d'autres composés contenant des groupements SH protège contre les effets biologiques de l'acroléine, et inversement, une déplétion en glutathion, provoquée par un autre xénobiotique par exemple, augmente la toxicité de l'acroléine (ATSDR, 2007 ; Moretto *et al.*, 2012).

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

L'acroléine peut se former de manière endogène à partir d'acides aminés hydroxyles ou suite à une peroxydation des lipides pour former des adduits protéiques impliqués dans certaines maladies. Ainsi, l'acroléine conjuguée avec des résidus de lysine issue de lipoprotéines de faible densité serait un facteur dans le développement de l'athérosclérose (CE, 2001 ; Uchida *et al.* 1998b cité dans ATSDR, 2007). L'acroléine augmente le stress oxydatif via une inactivation de la thioredoxine, la stimulation de l'expression de la cyclooxygénase-2 (COX-2) et l'augmentation de la synthèse des prostaglandines sur des cellules endothéliales humaines isolées à partir de la veine de cordon ombilical. Ainsi, l'acroléine pourrait également jouer un rôle dans le développement de l'athérosclérose via une réponse inflammatoire impliquant l'expression de la COX-2 (Park *et al.*, 2008). De même, des adduits protéiques sont impliqués dans la dégénérescence neurofibrillaire<sup>13</sup> et l'induction de l'hyperphosphorylation de la protéine tau, deux marqueurs de la maladie d'Alzheimer (ATSDR, 2007). L'acroléine jouerait aussi un rôle dans la maladie de Parkinson en modifiant l' $\alpha$ -synucléine dans la substance noire contenant la neuromélanine chez les patients atteints de Parkinson (Shamoto-Nagai *et al.*, 2007). L'acroléine pourrait initier un processus continu de modification et d'agrégation de protéines, dont l' $\alpha$ -synucléine<sup>14</sup>, et diminuer le système de protéolyse qui entraîne la mort des neurones dans la maladie de Parkinson.

---

<sup>13</sup> Présence dans les corps cellulaires de filaments pathologiques qui sont composés de protéines tau hyperphosphorylées.

<sup>14</sup> La maladie de Parkinson est une affection neurodégénérative sévère qui affecte la motricité. Les malades subissent une perte massive des neurones qui produisent la dopamine, essentiellement situés dans la « substance noire ». Cette dégénérescence est associée à la présence de corps de Lewy, inclusions protéiques dans le cytoplasme des cellules qui survivent dans le tronc cérébral, et qui sont composées d'une protéine, l' $\alpha$ -synucléine. L' $\alpha$ -synucléine est relarguée par la membrane, s'accumule dans le cytoplasme et forme les corps de Lewy.

Dans la famille des aldéhydes, les connaissances les plus précises concernent le formaldéhyde, composé fortement électrophile comme l'acroléine. Le formaldéhyde peut réagir avec les groupements amines, thiols et hydroxyles des macromolécules de l'organisme (sites nucléophiles des protéines, des petites et moyennes molécules (cystéine, glutathion) et de l'ADN). Il forme des adduits à l'ADN et ADN-protéines dans les cellules avec lesquelles il est en contact, réponse qui serait dose-dépendante et non linéaire. L'hypothèse admise actuellement au sein de la communauté scientifique est une augmentation de la prolifération régénératrice des cellules épithéliales de la muqueuse nasale résultant de la cytotoxicité, étape clé de l'induction du cancer par le formaldéhyde. Cette prolifération induit une augmentation du nombre de répliquations de l'ADN, donc de la probabilité de formation d'adduits à l'ADN et ADN-protéines. Cette réaction en chaîne conduit à des erreurs plus fréquentes de répliquation, 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. Ces données permettent de conclure à l'existence d'un seuil pour les effets cancérogènes du formaldéhyde au niveau du nasopharynx (cytotoxicité associée à une prolifération régénérative, génotoxicité aux doses cytotoxiques) (Afsset, 2008).

L'acétaldéhyde réagit avec l'ADN pour former des adduits à l'ADN. Il semble être un génotoxique direct. La possibilité pour l'acétaldéhyde de réagir avec l'ADN épithélial (et d'autres composants cellulaires) dans les voies respiratoires supérieures pourrait dépendre des concentrations de thiols intracellulaires (notamment le glutathion et la cystéine), qui empêchent la liaison de l'acétaldéhyde avec les groupes sulfhydryle des protéines, des peptides et de l'ADN. Le mode d'action mis en jeu est la cytotoxicité qui cause des lésions tissulaires récurrentes à fortes concentrations, et pourrait être le principal déterminant dans la cancérogénicité de cette substance lors de son passage dans la cavité nasale. L'acétaldéhyde présente un caractère cancérogène pour le système respiratoire dans des essais biologiques sensibles de l'inhalation. Même si le mécanisme exact est encore inconnu, l'induction de tumeurs par l'acétaldéhyde semble comme le formaldéhyde attribuable à la fois à une cytotoxicité, réaction proliférative régénérative et à des liaisons transversales des protéines de l'ADN au site de contact.

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

## 4.5 Transposition animal-Homme

Les propriétés irritantes de l'acroléine ont été observées aussi bien dans des études chez l'animal que chez l'Homme. Les études *in vivo* chez l'animal et *in vitro* dans des cultures cellulaires animales ou humaines ont rapporté un mécanisme d'action commun : la réactivité de l'acroléine menant à sa fixation sur les groupements thiols et à la déplétion en glutathion. Les niveaux d'exposition d'acroléine sont comparables entre l'apparition de modifications cellulaires chez l'animal (Cassee *et al.*, 1996) et l'apparition de l'irritation nasale chez l'Homme (Weber-Tschopp *et al.*, 1977). Il est donc raisonnable d'extrapoler les effets de l'acroléine chez l'animal à l'Homme (ATSDR, 2007).

## 4.6 Populations sensibles

Certaines populations semblent être plus sensibles à l'acroléine, telles que les très jeunes enfants du fait de l'immaturation de leurs voies respiratoires. Deux cas cliniques liés à une exposition accidentelle ont été décrits. Le premier est celui d'un enfant de 27 mois hospitalisé pour insuffisance respiratoire aiguë suite à une exposition d'environ une heure à de probables concentrations d'acroléine (et d'autres substances) provenant de fumées d'huiles végétales brûlant sur une plaque électrique chaude. L'enfant était cyanosé avec une respiration pénible et crépitante et présentait une acidose respiratoire sévère. Dix-huit mois après l'exposition, un épaississement

des bronches, une distension, un emphysème et une bronchectasie<sup>15</sup> étaient encore observés (Mahut *et al.*, 1993 cité dans OEHHA, 2008). Le second cas est celui d'un enfant de 4 ans et demi également hospitalisé pour une défaillance respiratoire aiguë avec obstruction de la trachée et de multiples infarctus pulmonaires suite à l'inhalation pendant 2 heures de vapeurs d'acroléine issues d'une poêle surchauffée (concentration inconnue) (Gosselin *et al.*, 1979 cité dans NRC, 2010).

Cependant, selon l'ATSDR, l'irritation au point de contact étant le principal effet de l'acroléine, il est peu probable que les enfants soient plus sensibles que les adultes aux effets de l'acroléine. Malgré les incertitudes liées aux différences d'architecture pulmonaire, de surface et de fréquence respiratoire liées à l'âge, une modélisation des doses pour un gaz de catégorie 1 suggère qu'il n'y a pas de différence significative entre les adultes et les jeunes enfants suite à une exposition par inhalation (ATSDR, 2007).

Les personnes présentant certaines pathologies (oculaires, cutanées, respiratoires, allergies, asthme) pourraient également être plus sensibles à l'acroléine. L'hyper-réactivité bronchique, l'augmentation des médiateurs de l'inflammation et les marqueurs de l'hypersécrétion bronchique suite à une exposition à l'acroléine ont été rapportés dans plusieurs études animales *in vivo* et *in vitro* (Leikauf, 1991 ; Leikauf *et al.*, 1989a et b ; Borchers *et al.*, 1998 ; Borchers *et al.*, 1999 cités dans US EPA, 2003 ; OEHHA, 2008). Ces données suggèrent que l'acroléine exacerbe l'asthme. La prévalence de l'asthme chez les enfants est plus importante que chez les adultes (Delmas *et al.*, 2008). Les épisodes asthmatiques étant plus sévères (voies respiratoires plus petites) et entraînant plus d'hospitalisations chez les enfants que chez les adultes, les enfants sont plus impactés par l'asthme que les adultes. Les enfants pourraient être donc plus impactés par la toxicité de l'acroléine.

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

## 4.7 Seuils olfactifs

Odeur désagréable :

- Seuil de perception d'odeur (sujets sensibles) 0,07 mg.m<sup>-3</sup> (CE, 2001)
- Seuil de reconnaissance de l'odeur (Majorité) 0,48 mg.m<sup>-3</sup> (CE, 2001).

---

<sup>15</sup> Augmentation irréversible du calibre des bronches, le plus souvent secondaire à une maladie du système respiratoire, et qui provoque la destruction de leur charpente musculaire et une expectoration mucopurulente abondante.

## 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

L'OMS propose une valeur guide court terme pour l'air ambiant de  $50 \mu\text{g.m}^{-3}$  issue de l'EHC (Environmental Health Criteria) de 1992 sur l'acroléine<sup>16</sup>, l'effet associé à cette valeur guide est une irritation oculaire (OMS, 1992 ; OMS, 2000). L'OMS indique les seuils d'effets suivants pour l'acroléine :

- $70 \mu\text{g.m}^{-3}$  pour la perception de l'odeur,
- $130 \mu\text{g.m}^{-3}$  pour l'irritation oculaire,
- $300 \mu\text{g.m}^{-3}$  pour l'irritation nasale et les clignements des yeux,
- $700 \mu\text{g.m}^{-3}$  pour la diminution de la fréquence respiratoire.

Compte tenu des concentrations en acroléine observées dans l'air ambiant urbain ou l'air des restaurants enfumés, l'OMS considère une concentration seuil de  $50 \mu\text{g.m}^{-3}$  protégeant la majorité de la population des effets sur la santé. Cependant, dans les zones urbaines polluées et les pièces enfumées, l'acroléine est présente en combinaison avec d'autres aldéhydes irritants.

Tableau XII : Valeurs guides de l'OMS proposées pour l'acroléine (OMS, 2000)

Effet critique	LOAEL	UF	Valeur guide	Durée	Source
Irritation oculaire chez l'Homme	$130 \mu\text{g.m}^{-3}$	2,6 (non précisé par OMS)	$50 \mu\text{g.m}^{-3}$	30 min	OMS, 1992 (EHC, 127)
Odeur désagréable	$70 \mu\text{g.m}^{-3}$	NA	-	30 min	

NA : non applicable

#### 5.1.2 Autres valeurs guides

A titre indicatif, les valeurs proposées par d'autres pays sont présentées ci-dessous de façon succincte.

Le Tableau XIII introduit ces valeurs guides issues d'un rapport du Ministère de l'environnement de l'Ontario publié en 2009. Aucune information actualisant ces valeurs n'a pu être collectée dans la littérature.

<sup>16</sup> Pour quelques composés avec des effets critiques non cancérogènes, l'OMS n'a pas jugé nécessaire de remettre à jour les valeurs guides de qualité de l'air (OMS, 2000). Ces valeurs guides ont été reprises des Environmental Health Criteria (EHC) et des CICAD (Concise International Chemical Assessment Documents)

**Tableau XIII : Extrait du document « Ontario air standards for acrolein », december 2009 (Ontario Ministry of the Environment, 2009 ; TCEQ, 2010)**

Pays/Organisation	Valeur guide	Durée	Date	Bases de la valeur
Ontario (MOE)	1,2 $\mu\text{g.m}^{-3}$	30 min	2009	Lésions au niveau des voies respiratoires supérieures suite à une exposition chronique Dérivé de la valeur chronique sur 24h
	4,5 $\mu\text{g.m}^{-3}$	1h	2009	Irritation (oculaire, respiratoire, membrane muqueuse) suite à une exposition aiguë (Darley <i>et al.</i> , 1960 ; étude chez Homme) LOAEC 0,06 ppm (140 $\mu\text{g.m}^{-3}$ ) UF 30 (UF <sub>L</sub> 3, UF <sub>H</sub> 10 : protection des populations sensibles, exacerbation asthme)
	0,4 $\mu\text{g.m}^{-3}$	24h	2009	Lésions au niveau des voies respiratoires supérieures suite à une exposition chronique (Dorman <i>et al.</i> , 2008 ; étude chez rat) LOAEC 0,6 ppm NOAEC 0,2 ppm (466 $\mu\text{g.m}^{-3}$ ) NOAEC <sub>HEC</sub> 11 $\mu\text{g.m}^{-3}$ UF 30 (UF <sub>A</sub> 3 (Homme + sensible que animal) ; UF <sub>H</sub> 10 (protection des populations sensibles, exacerbation asthme) ; UF <sub>S</sub> 1)
Louisiane (DEP)	5,40 $\mu\text{g.m}^{-3}$	8h	1997	À partir de la TLV-TWA de l'ACGIH
Massachusetts (DEP)	-	-	-	-
Michigan (DEQ)	5 $\mu\text{g.m}^{-3}$	"Initial Threshold Screening Level" 1h	2000	Air quality Division (AQD)
	0,02 $\mu\text{g.m}^{-3}$	"Initial Threshold Screening Level" annuel	2000	Air quality Division (AQD)
New Jersey (DEP)	0,02 $\mu\text{g.m}^{-3}$	RfC	2001	À partir de la RfC de l'US EPA
New York (DEC)	0,19 $\mu\text{g.m}^{-3}$		2000	À partir de la REL acute de l'OEHHA
	0,02 $\mu\text{g.m}^{-3}$	RfC	2000	À partir de la RfC de l'US EPA
Caroline du Nord (DENR)	80 $\mu\text{g.m}^{-3}$	1h	1987	A partir de la TLV-TWA de l'ACGIH
Texas (NRCC)	3,2 $\mu\text{g.m}^{-3}$	1h	2010	Irritation oculaire (Weber-Tschopp <i>et al.</i> , 1977 ; étude chez Homme ; confortée par Dorman <i>et al.</i> , 2008) LOAEC 0,3 ppm UF = 63 (UF <sub>L</sub> 6,3 ; UF <sub>H</sub> 10) ReV = 11 $\mu\text{g.m}^{-3}$ (4,8 ppb) pour HQ=1 ESL acute = 0,3 * ReV pour HQ = 0,3

Pays/Organisation	Valeur guide	Durée	Date	Bases de la valeur
Texas (NRCC)	0,15 $\mu\text{g}\cdot\text{m}^{-3}$	chronique	2010	Hyperplasie modérée et rétablissement de l'intégrité de l'épithélium respiratoire (Dorman <i>et al.</i> , 2008 ; étude chez rat) LOAEC 0,6 ppm / NOAEC 0,2 ppm NOAEC <sub>ADJ</sub> 0,03571 ppm NOAEC <sub>HEC</sub> 0,006678 ppm UF = 30 (UF <sub>A</sub> 3, UF <sub>H</sub> 10) ReV = 0,5 $\mu\text{g}\cdot\text{m}^{-3}$ (0,22 ppb) pour HQ=1 ESL acute = 0,3 * ReV pour HQ = 0,3

ESL = Effects Screening Levels, ReV = Reference Value, HQ = Hazard Quotient

En 2009, le Ministère de l'environnement de l'Ontario a proposé 3 valeurs guides de l'air intérieur pour 30 minutes, 1 heure et 24 heures.

Pour l'État de Louisiane, l'« Ambient Air Standard » (AAS) est également basée sur la valeur de l'ACGIH à laquelle a été appliqué un facteur d'incertitude de 42 pour obtenir une valeur sur 8 heures.

Le Michigan et le New Jersey ont adopté la RfC de l'US EPA respectivement comme leur ITSL annuel et leur concentration de référence. Pour l'Etat de New York, l'« Ambient Guideline Concentration » (AGC) annuel est basée sur les valeurs listées par l'Health Effects Assessment Summary Tables (HEAST) qui est basée sur les RfC de l'US EPA.

En ce qui concerne l'« Acceptable Ambient Level » (AAL) de la Caroline du Nord, la construction est basée sur la valeur professionnelle de l'American conference of governmental industrial hygienists (ACGIH) de 230  $\mu\text{g}\cdot\text{m}^{-3}$  (0,1 ppm) à laquelle a été appliqué un facteur d'incertitude non précisé pour aboutir à une valeur de 80  $\mu\text{g}\cdot\text{m}^{-3}$ . La TLV-15 min (Threshold Limit Value) de l'ACGIH de 230  $\mu\text{g}\cdot\text{m}^{-3}$  est basée sur l'irritation et l'œdème pulmonaire. Plusieurs études ont permis de dériver cette valeur :

- des études humaines mettant en évidence une irritation des membranes muqueuses à 0,25 ppm (583  $\mu\text{g}\cdot\text{m}^{-3}$ ),
- l'étude subchronique de Lyon *et al.* (1970) qui rapporte à 0,22 ppm (513  $\mu\text{g}\cdot\text{m}^{-3}$ ) des emphysèmes et de l'inflammation chez des animaux,
- des études rapportant des RD<sub>50</sub> pour l'acroléine.

Le Texas s'est basé sur une LOAEC de 0,3 ppm pour des effets irritants oculaires (Weber-Tschopp *et al.*, 1977) pour établir sa valeur guide sur 1h (ESL). Après application de facteur d'incertitude et multiplication par un quotient de danger de 0,3, la valeur guide obtenue est de 3,2  $\mu\text{g}\cdot\text{m}^{-3}$  (1,4 ppb) (TCEQ, 2010). Le Texas a également élaboré une valeur guide chronique basée sur des effets respiratoires. Cette valeur guide est élaborée à partir d'une NOAEC (Dorman *et al.*, 2008). Après ajustement temporel et allométrique, application de facteurs d'incertitude et multiplication par un quotient de danger de 0,3, la valeur guide est de 0,15  $\mu\text{g}\cdot\text{m}^{-3}$  (0,066 ppb).

Les **Pays-Bas** ont établi un « Maximum Immission Concentration » (MIC) de 1,7  $\mu\text{g}\cdot\text{m}^{-3}$  pour l'air ambiant. Le RIVM indique dans son rapport de 2007 plusieurs valeurs pour l'acroléine et d'autres aldéhydes (Tableau XIV) (RIVM, 2007). Le RIVM précise que l'exposition par inhalation à ces substances n'a pas été suffisamment évaluée et que les données disponibles devraient être étudiées plus précisément. L'ensemble de ces substances entraîne des effets irritatifs au niveau du tractus respiratoire. Le RIVM souhaiterait proposer dans le futur une valeur guide combinée incluant les différentes substances en fonction de leur effet potentiel.

**Tableau XIV : Valeurs limites atmosphériques pour l'acroléine proposées par le RIVM**

Durée	Valeur	Sources
30 minutes	25 $\mu\text{g}\cdot\text{m}^{-3}$	OMS/CICAD, EU existing substances, US EPA IRIS, ATSDR
Valeur cible	0,01 $\mu\text{g}\cdot\text{m}^{-3}$	
Moyenne annuelle	MPR 0,5 $\mu\text{g}\cdot\text{m}^{-3}$ *	

\* MPR : Maximum Permissible Risk

## 5.2 Valeurs toxicologiques de référence par inhalation

Le tableau ci-dessus décrit les VTR par inhalation de l'acroléine établies par différents organismes internationaux aussi bien pour une exposition court terme, intermédiaire que chronique (Tableau XV).

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

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

REL: Risk Exposure Level, MRL: Minimum Risk Level, TC: Tolerable concentration, TI: Tolerable intake, RfC: Reference Concentration, DAF: Facteur d'Ajustement Dosimétrique, CA : concentration admissible

## 5.2.1 VTR pour des expositions aiguës

### 5.2.1.1 VTR de l'ATSDR

En 2007, l'ATSDR a proposé un MRL (Minimal Risk Level) pour une exposition aiguë (14 jours maximum) de **6,9  $\mu\text{g}\cdot\text{m}^{-3}$**  (0,003 ppm) (ATSDR 2007).

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

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

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

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

Organisme (année)	Effet critique étude source	Espèce	Dose critique	UF	Valeur
ATSDR (2007)	Irritation nasale et de la gorge, diminution de la fréquence respiratoire  Weber-Tschopp <i>et al.</i> , 1977	Homme (volontaire)	LOAEC 0,3 ppm	100  UF <sub>H</sub> 10 UF <sub>L</sub> 10	<b>MRL = 6,9 <math>\mu\text{g}\cdot\text{m}^{-3}</math></b> (3 ppb)

### 5.2.1.2 VTR de l'OEHHA

En 2008, l'OEHHA a construit un REL (Reference Exposure Level) pour une exposition aiguë par inhalation (1 heure) de **2,5  $\mu\text{g}\cdot\text{m}^{-3}$**  (1,1 ppb).

L'étude de Darley *et al.* (1960) a été sélectionnée comme étant la meilleure étude pour une exposition aiguë par inhalation chez l'Homme (36 volontaires sains). Cette étude a montré des signes d'irritation oculaire (LOAEC = 0,06 ppm). L'OEHHA considère que l'irritation oculaire serait également le reflet d'une irritation du tractus respiratoire supérieur. En effet, les muqueuses oculaire et nasale sont innervées par le même nerf, le nerf crânien V (nerf trijumeau). De plus, Doty *et al.* indiquent que de nombreuses études utilisant des alcools, cétones, alkylbenzènes, terpènes, butylacétate et toluène reportent des seuils du même ordre de grandeur pour l'irritation oculaire et respiratoire suggérant que les tests d'irritation oculaire et respiratoire ont des sensibilités équivalentes pour les composés les plus volatils (Doty *et al.*, 2004 cité dans OEHHA, 2008).

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

- 1 pour la variabilité inter-espèce,

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

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

Dans l'étude de Weber-Tschopp *et al.* (1977), 54 volontaires sains ont été exposés à des concentrations croissantes d'acroléine pendant 40 minutes. Une irritation oculaire importante a été mise en évidence suite à une exposition de 0,07 ppm. En considérant cette dose comme un LOAEC et l'application d'un facteur d'incertitude global de 60, la VTR serait de  $2,7 \mu\text{g}\cdot\text{m}^{-3}$  (1,2 ppb).

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

Les études de Darley *et al.* et de Weber-Tschopp *et al.* ont mis en évidence les mêmes effets à des concentrations du même ordre de grandeur. L'OEHHA a retenu comme REL la moyenne géométrique des REL calculés à partir de ces 2 études, soit un REL aigu de  $2,5 \mu\text{g}\cdot\text{m}^{-3}$ .

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

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

Organisme (année)	Effet critique Étude source	Espèce	Dose critique	UF	VTR
OEHHA (2008)	Irritation oculaire  Darley <i>et al.</i> , 1960 ; Weber- Tschopp <i>et al.</i> , 1977	Hommes (volontair es sains)	LOAEC <sub>Darley</sub> 0,06 ppm LOAEC <sub>Weber-Tschopp</sub> 0,07 ppm  Moyenne géométrique des REL calculés à partir des 2 études	60  UF <sub>A</sub> 1 UF <sub>H</sub> 10 UF <sub>L</sub> 6	<b>REL acute=</b> <b><math>2,5 \mu\text{g}\cdot\text{m}^{-3}</math></b> (1,1 ppb)

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

## 5.2.2 VTR pour des expositions intermédiaires

### 5.2.2.1 VTR de l'ATSDR

En 2007, l'ATSDR a défini un MRL pour une exposition intermédiaire (15-364 jours) de  $0,09 \mu\text{g}\cdot\text{m}^{-3}$  ( $4\cdot 10^{-5}$  ppm) (ATSDR 2007).

Aucune donnée n'est disponible chez l'Homme pour une durée d'exposition intermédiaire. Chez l'animal, l'effet le plus sensible est une inflammation bronchique et une métaplasie de l'épithélium nasal. Ces effets ont été observés chez le rat à 0,4 ppm (Feron *et al.*, 1978 ; Kutzman *et al.*, 1984).

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

Un ajustement temporel a été réalisé :

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

Un ajustement allométrique a été réalisé afin de calculer une dose équivalente humaine en considérant l'acroléine comme un gaz de catégorie 1<sup>17</sup> chez le rat et l'Homme :

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

Avec  $\text{RGDR}_{\text{ET}}$  = Regional gas dose ratio for the extrathoracic region

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

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

Tableau XVIII : VTR intermédiaire par inhalation établie par l'ATSDR (2007)

Organisme (année)	Effet critique Étude source	Espèce	Dose critique	UF	Valeur VTR
ATSDR (2007)	Modifications histologiques au niveau de l'appareil respiratoire  Feron <i>et al.</i> , 1978	Rat	LOAEC 0,4 ppm LOAEC <sub>ADJ</sub> 0,071 ppm LOAEC <sub>HEC</sub> 0,012 ppm	300 UF <sub>A</sub> 3 UF <sub>H</sub> 10 UF <sub>L</sub> 10	<b>MRL intermédiaire = <math>0,09 \mu\text{g}\cdot\text{m}^{-3}</math></b> (0,04 ppb)

### 5.2.2.2 VTR de l'OEHHA

En 2008, l'OEHHA a construit un REL intermédiaire (8 heures) de  $0,7 \mu\text{g}\cdot\text{m}^{-3}$  (0,3 ppb).

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

<sup>17</sup> Selon l'US EPA (1994), un gaz de catégorie 1 est un gaz fortement soluble dans l'eau et/ou ayant une réactivité rapide et irréversible sur le tractus respiratoire.

L'effet critique n'étant pas un effet irritant sensoriel, un ajustement temporel a été effectué ( $C \times T = K$ ) pour extrapoler l'exposition de 6 à 24 h et de 5 à 7 jours. L'exposition chronique a été convertie sur une durée de 8 h avec l'utilisation du taux de conversion du débit respiratoire sur 8h (20/10) :

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

A partir de cette  $\text{NOAEC}_{\text{ADJ}}$ , une dose équivalente humaine a été calculée ( $\text{NOAEC}_{\text{HEC}}$ ) en utilisant un facteur d'ajustement dosimétrique (DAF). Pour ce faire, l'OEHHA a utilisé un modèle de dynamique des fluides du formaldéhyde chez l'Homme, le rat et le singe rhésus (Kimbell *et al.* 2001 cité dans OEHHA, 2008) en considérant que l'acroléine et le formaldéhyde provoquent des effets localement au niveau de l'épithélium respiratoire et se déposent de la même manière dans les voies nasales :

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

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

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

**Tableau XIX : VTR intermédiaire par inhalation établie par l'OEHHA (2008)**

Organisme (année)	Effet critique	Espèce	Dose critique	UF	VTR
OEHHA (2008)	Lésion de l'épithélium respiratoire supérieur  Dorman <i>et al.</i> , 2008	Rat Fisher	LOAEC 0,6 ppm NOAEC 0,2 ppm  NOAEC <sub>ADJ</sub> 71 ppb NOAEC <sub>HEC</sub> 60 ppb	200  $\text{UF}_A$ $2 \times \sqrt{10}$ $\text{UF}_H$ 10 $\text{UF}_S \sqrt{10}$	<b>REL<sub>8h</sub> = 0,70 <math>\mu\text{g} \cdot \text{m}^{-3}</math></b> (0,30 ppb)

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

## 5.2.3 VTR pour des expositions chroniques

### 5.2.3.1 VTR de l'US EPA

En 2003, l'EPA a défini une VTR de  $0,02 \mu\text{g} \cdot \text{m}^{-3}$  basée sur une étude de toxicité subchronique de Feron *et al.* (1978). L'US EPA a considéré cette étude comme étant de meilleure qualité en comparaison avec l'étude court terme de Cassee *et al.* (1996a) pour les raisons suivantes :

- le plus grand nombre d'animaux par test (6 animaux/sexe vs 6 mâles),

- la durée de l'étude (13 semaines vs 3 jours),
- les tests réalisés sur plusieurs espèces et les 2 sexes,
- l'évaluation de nombreux endpoints et de la relation dose-réponse.

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

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

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

Une LOAEC équivalente chez l'Homme (LOAEL<sub>HEC</sub>) a été ensuite calculée à partir de la LOAEC ajustée chez l'animal (LOAEC<sub>ADJ</sub>) pour tenir compte des différences dosimétriques entre l'espèce animale expérimentée et l'homme, selon le calcul suivant (gaz de catégorie 1<sup>18</sup> selon l'US EPA entraînant des effets respiratoires avec une localisation extra-thoracique) :

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

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

Avec : LOAEC<sub>HEC</sub> = LOAEC chez l'Homme

LOAEC<sub>ADJ</sub> = LOAEC chez l'animal ajusté sur la durée d'exposition

V<sub>A</sub> = taux de ventilation chez le rat = 0,20 m<sup>3</sup>/j

SA<sub>A</sub> = surface de la région extra-thoracique des rats = 15 cm<sup>2</sup>

V<sub>H</sub> = taux de ventilation chez l'Homme = 20 m<sup>3</sup>/j

SA<sub>H</sub> = surface de la région extra-thoracique chez l'Homme = 200 cm<sup>2</sup>

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

- UF<sub>A</sub> : 3 pour la transposition de l'animal à l'homme (toxicodynamie),
- UF<sub>H</sub> : 10 pour la variabilité au sein de l'espèce humaine,
- UF<sub>S</sub> : 10 pour l'adaptation d'une étude subchronique à des résultats chroniques,
- UF<sub>L</sub> : 3 pour l'utilisation d'une LOAEC au lieu d'une NOAEC
- UF<sub>D</sub> : 1 car les études sur la toxicité du développement et de la reproduction et les investigations chez d'autres espèces animales sont considérées comme suffisantes.

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

Organisme (année)	Effet critique étude source	Espèce	Dose critique	UF	VTR
US EPA (2003)	Lésions nasales  Feron <i>et al.</i> , 1978	Rat	LOAEC 0,9 mg/m <sup>3</sup> LOAEC <sub>ADJ</sub> 0,16 mg/m <sup>3</sup> LOAEC <sub>HEC</sub> 0,02 mg/m <sup>3</sup>	1000  UF <sub>A</sub> 3 UF <sub>H</sub> 10 UF <sub>S</sub> 10 UF <sub>L</sub> 3 UF <sub>D</sub> 1	<b>RfC = 0,02 µg.m<sup>-3</sup></b> (0,08 ppb)

L'US EPA a fixé un niveau de confiance moyen à cette VTR, un niveau de confiance moyen ayant été attribué à l'étude clé. En effet, bien que l'étude principale (chez 3 espèces) ait

<sup>18</sup> Gaz de catégorie 1 : gaz ayant une action local au niveau du tractus respiratoire

examiné de nombreux « endpoints », plusieurs points faibles ont été soulignés par l'US EPA :

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

La confiance dans l'ensemble des données est faible à moyenne du fait du manque d'étude chronique par inhalation et de l'incertitude liée à l'incidence/sévérité des lésions nasales pour des niveaux d'exposition subchroniques/chroniques plus faible que 0,4 ppm (0,9 mg.m<sup>-3</sup>). La forte réactivité au point de contact, l'absence de distribution systémique démontrée dans des études chez le chien et le rat et l'absence d'effets dans les études par voie orale diminuent la priorité d'évaluation des effets sur la reproduction et le développement dans une étude 2 générations par inhalation. Une évaluation supplémentaire des effets immunologiques est concentrée sur la contribution potentielle de l'acroléine dans l'asthme ou la réponse respiratoire.

#### 5.2.3.2 VTR de l'OEHHA

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

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

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

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

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

Un facteur d'incertitude total de 200 a ensuite été appliqué au NOAEC<sub>HEC</sub>. Cet UF total se décompose de la manière suivante :

- UF<sub>A</sub> = √10 (toxicodynamie) + 2 (utilisation du modèle du formaldéhyde)
- UF<sub>H</sub> = 10 (exacerbation potentielle de l'asthme chez les enfants)
- UF<sub>S</sub> = √10 (exposition de 8-12% de la durée de vie).

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

Organisme (année)	Effet critique étude source	Espèce	Dose critique	UF	VTR
OEHHA (2008)	Lésion de l'épithélium respiratoire supérieur  Dorman <i>et al.</i> , 2008	Rat Fisher adulte	LOAEL 0,6 ppm NOAEC 0,2 ppm NOAEC <sub>ADJ</sub> 36 ppb NOAEC <sub>HEC</sub> 30 ppb	200  UF <sub>A</sub> 2x√10 UF <sub>H</sub> 10 UF <sub>L</sub> 1 UF <sub>S</sub> √10	<b>REL<sub>chronique</sub></b> <b>0,35 µg.m<sup>-3</sup></b> (0,15 ppb) =

Le REL est conforté par les études de Kutzman *et al.* (1985) et Feron *et al.* (1978). Une LOAEC de 0,4 ppm a été identifiée pour des lésions de l'épithélium respiratoire. L'effet critique n'étant pas un effet irritant sensoriel, un ajustement temporel a été effectué pour convertir l'exposition sur une durée de 8h (LOAEC<sub>ADJ</sub> = LOAEC x 6/24 x 5/7). Un ajustement allométrique a également été réalisé (LOAEC<sub>HEC</sub> = LOAEC<sub>ADJ</sub> x DAF avec DAF = 0,85). Un facteur d'incertitude total de 600 a ensuite été appliqué (UF<sub>A-TK</sub> = 2, UF<sub>A-TD</sub> = √10, UF<sub>H</sub> = 10, UF<sub>S</sub> = √10 et UF<sub>L</sub> = 3). Le REL calculé à partir de ces études est de 0,1 µg.m<sup>-3</sup> (0,04 ppb).

### 5.2.3.3 VTR de Santé Canada et Environnement Canada

En 2000, Santé Canada a calculé une Tolerable concentration ou TC de **0,4 µg.m<sup>-3</sup>** (Santé Canada et Environnement Canada, 2000)

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

Une concentration associée à une hausse de 5 % de la fréquence des lésions non néoplasiques dans l'épithélium nasal ou benchmark concentration BMC<sub>05</sub> a été calculée. La BMC<sub>05</sub> calculée de 0,14 mg.m<sup>-3</sup> a été retenue comme dose critique<sup>19</sup>.

Un ajustement temporel a été effectué pour tenir compte de l'extrapolation de l'exposition intermittente à une exposition continue bien qu'il n'ait pas été prouvé qu'une exposition continue aggrave les lésions : BMC<sub>05 ADJ</sub> = 0,14 x 6h/24h = 0,035 mg.m<sup>-3</sup>.

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

<sup>19</sup> Contrairement à d'autres valeurs proposées par Santé Canada, c'est bien la concentration associée à une hausse de 5% de la fréquence des lésions dans l'épithélium nasal qui a été utilisée et non la limite inférieure de l'intervalle de confiance de 95 % à cause de l'instabilité des données due à la petite taille des groupes expérimentaux.

Tableau XXII : VTR chronique par inhalation établie par Santé Canada et Environnement Canada (2000)

Organisme (année)	Effet critique Étude source	Espèce	Dose critique	UF	VTR
Santé Canada et Environnement Canada (2000)	Lésions nasales (désorganisation, nécrose, épaissement, desquamation et hyperplasie de l'épithélium respiratoire nasal)  Cassee <i>et al.</i> , 1996a	Rat	BMC <sub>05</sub> 0,14 µg/m <sup>3</sup> BMC <sub>0,5</sub> 0,035 mg/m <sup>3</sup> ADJ	100 UF <sub>A</sub> 10 UF <sub>H</sub> 10	CT = 0,4 µg.m <sup>-3</sup> (0,17 ppb)

Une VTR de 0,6 µg.m<sup>-3</sup> a également été calculée en se basant sur une LOAEC de 0,57 mg.m<sup>-3</sup> pour les lésions non néoplasiques de l'épithélium nasal observées dans l'étude de Cassee *et al.* (1996a). Un facteur d'incertitude de 1000 a été appliqué à la dose critique (LOAEC) pour tenir compte de la variabilité inter-espèces (UF<sub>A</sub> = 10), de la variabilité au sein de l'espèce humaine (UF<sub>H</sub> = 10), de l'utilisation d'une LOAEC au lieu d'une NOAEC et pour l'ajustement de l'exposition intermittente à l'exposition continue (UF<sub>L/S</sub> = 10). En l'absence de données sur l'aggravation des effets critiques avec l'augmentation de l'exposition, aucun facteur d'incertitude supplémentaire, pour tenir compte de l'attribution d'une VTR chronique à partir de l'exposition d'une étude à court terme, n'a été utilisé.

Selon Santé Canada, les 2 VTR sont jugées « prudentes » car des réductions de la teneur en glutathion ont été observées à des concentrations plus faibles chez d'autres lignées de rats.

#### 5.2.3.4 VTR de l'OMS

En 2002, l'OMS/CICAD<sup>20</sup> a suivi le même raisonnement que Santé Canada et retient donc une Tolerable Concentration provisoire de 0,4 µg.m<sup>-3</sup>.

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

Organisme (année)	Effet critique Étude source	Espèce	Dose critique	UF	VTR
OMS (2002)	Lésions de l'épithélium nasal (modification, nécrose, épaissement, desquamation, hyperplasie)  Cassee <i>et al.</i> , 1996a	Rat Wistar	BMC <sub>05</sub> 0,14 mg.m <sup>-3</sup> BMC <sub>05</sub> ADJ 0,035 mg.m <sup>-3</sup>	100 UF <sub>A</sub> 10 UF <sub>H</sub> 10	TC provisoire = 0,4 µg.m <sup>-3</sup> (0,17 ppb)

<sup>20</sup> Concise International Chemical Assessment Document

## 6 Proposition de VGAI françaises

### 6.1 Choix de l'effet critique

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

Le groupe de travail VGAI retient comme effet critique les effets irritants sur l'appareil respiratoire supérieur.

### 6.2 Analyse des différentes VGAI et VTR

- **VGAI et VTR aiguë**

Le groupe de travail VGAI **n'a pas retenu la valeur guide de l'OMS** établie en 1992 considérant que sa construction n'est pas suffisamment justifiée.

Deux VTR aiguës par inhalation sont disponibles : celle de l'OEHHA (2008) et celle de l'ATSDR (2007).

Le groupe de travail VGAI **n'a pas retenu la VTR de l'OEHHA**. Il a considéré la LOAEC issue d'une expérience réalisée avec des concentrations croissantes d'acroléine (Weber-Tschopp *et al.*, 1977) non fiable du fait de difficultés météorologiques.

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

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

**Le groupe de travail VGAI a retenu la VTR de l'ATSDR jugeant celle-ci de bonne qualité.**

Comme des effets sont observés chez des volontaires sains en l'espace de 60 minutes, le groupe de travail VGAI retient un pas de temps d'une heure pour la VGAI court terme.

- **VTR intermédiaire**

Pour les irritants sensoriels, il est communément admis que l'effet serait dépendant de la concentration plutôt que de la dose totale et/ou de la durée d'exposition. Selon l'Anses, plusieurs études sur le formaldéhyde, un aldéhyde au mode d'action proche de celui de l'acroléine, suggèrent que l'irritation locale serait dépendante de la concentration en formaldéhyde plutôt que de la dose totale et/ou du temps d'exposition, tant pour les symptômes ressentis que pour le score de gravité des lésions de la muqueuse nasale (Afsset, 2007b).

De plus, 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. La valeur moyenne de «  $n$  » est de 0,4 en considérant les 21 substances testées (min 0, max 1,26) ce qui permet de montrer que la loi de Haber n'est pas applicable de façon systématique. Parmi ces 21 cas, de nombreuses substances induisent une irritation du tractus respiratoire supérieur, pour lesquelles la valeur de «  $n$  » calculée est comprise entre 0 et 0,4. Ces effets seraient plus dépendants de la concentration que de la durée d'exposition ; la loi de Haber ne s'appliquerait pas. Dans le cas de l'acroléine, irritant du tractus respiratoire supérieur avéré, la valeur de «  $n$  » est plus élevée que pour les autres irritants ( $n = 0,75$ ) mais toujours inférieure à 1 signifiant que la toxicité serait plus dépendante de la concentration que de la durée d'exposition. Ainsi, il ne semble pas pertinent de retenir une VTR subchronique, la VTR chronique protégeant des effets subchroniques.

**De ce fait, le groupe de travail VGAI ne retient pas de VTR subchroniques.**

- **VTR chronique**

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

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

L'US EPA a retenu l'étude de Feron *et al.* (1978) qui ne met en évidence des effets à la LOAEC que chez 1 rat sur 12. Le groupe de travail VGAI considère qu'au vu du faible nombre de rats atteints et en absence d'étude statistique réalisée, cette concentration ne peut pas être considérée comme une LOAEC, mais apporte une indication de possibilité d'effet à une concentration proche de cette valeur. De plus, comme indiqué précédemment dans l'analyse des VTR intermédiaires, la toxicité serait plus dépendante de la concentration que de la durée d'exposition pour les irritants sensoriels tels que l'acroléine. De ce fait, le groupe de travail VGAI considère qu'il n'est pas indiqué d'appliquer un ajustement temporel. **La VTR chronique de l'US EPA n'est pas retenue.** La **VTR chronique de l'OEHHA**, pour laquelle un ajustement temporel a été appliqué, **ne peut être retenue** bien que basée sur une étude de bonne qualité.

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

## 6.3 Construction de VGAI long terme

### 6.3.1 Choix de l'effet critique

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

Le groupe de travail VGAI retient comme effet critique les effets irritants sur l'appareil respiratoire supérieur qui conduisent à une lésion de l'épithélium pour des expositions répétées.

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

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

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

**Le choix de l'étude de Dorman *et al.*** par le groupe de travail VGAI par rapport à celle de Feron *et al.* est basé sur différents paramètres :

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

Cependant, l'étude de Feron *et al.* a été réalisée chez les 2 sexes et sur plusieurs espèces (rat, hamster, cochon d'inde) indiquant que le rat est l'espèce la plus sensible. Les résultats de cette étude, et principalement ceux rapportés chez le rat, permettent de supporter le choix de l'étude de Dorman *et al.* comme étude source.

**Ainsi, le groupe de travail VGAI retient l'étude de Dorman *et al.* (2008).**

Dans l'étude de Dorman *et al.*, des rats mâles Fisher (360) ont été exposés 13 semaines (6h/j, 5j/semaine) par inhalation à des concentrations égales à 0 – 0,02 – 0,06 – 0,2 – 0,6 et 1,8 ppm. Les auteurs ont mis en évidence des lésions de l'épithélium respiratoire supérieur (hyperplasie, métaplasie squameuse, inflammation) dépendantes de la dose et de la

localisation suite à une exposition d'au moins 4 jours à des concentrations supérieures à 0,6 ppm. Une NOAEC de 0,2 ppm est indiquée par les auteurs.

**Le groupe de travail VGAI a décidé de retenir comme dose critique la NOAEC de 0,2 ppm proposée par les auteurs.**

### 6.3.3 Ajustement temporel

Comme explicité précédemment (chapitre 6.2, VTR intermédiaire), le groupe de travail VGAI décide de ne pas appliquer d'ajustement temporel en considérant que la toxicité serait plus dépendante de la concentration que de la durée d'exposition pour les irritants sensoriels tels que l'acroléine.

### 6.3.4 Ajustement allométrique

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

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

$$\text{NOAEC}_{\text{HEC}} = 0,2 \times [(0,2/15) / (20/200)] = 0,027 \text{ ppm } (0,062 \text{ mg.m}^{-3})$$

Avec : NOAEC<sub>HEC</sub> = NOAEC chez l'Homme

NOAEC = NOAEC chez l'animal

V<sub>A</sub> = taux de ventilation chez le rat = 0,20 m<sup>3</sup>/j

SA<sub>A</sub> = surface de la région extra-thoracique des rats = 15 cm<sup>2</sup>

V<sub>H</sub> = taux de ventilation chez l'Homme = 20 m<sup>3</sup>/j

SA<sub>H</sub> = surface de la région extra-thoracique chez l'Homme = 200 cm<sup>2</sup>

### 6.3.5 Choix des facteurs d'incertitude

- Variabilité inter-espèces (UF<sub>A</sub>)

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

**UF<sub>A-TD</sub> = 2,5 (variabilité inter-espèce)**

- Variabilité intra-espèce (UF<sub>H</sub>)

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

**UF<sub>H</sub> = 10 (variabilité intra-espèce ou interindividuelle)**

- Transposition d'une exposition subchronique à chronique et manque de données (UF<sub>S/D</sub>)

L'insuffisance de données relative aux effets liés à une exposition chronique a conduit à réaliser une extrapolation à partir d'effets subchroniques. La durée de l'étude clé sélectionnée, considérée en toxicologie comme « subchronique » (les animaux ont été exposés 5 jours par semaine pendant 13 semaines), correspond approximativement à 10 %

de la vie des animaux, ce qui, chez l'Homme, correspondrait à environ 7 ans d'exposition selon les conventions.

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

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

$$UF_{s/D} = 3$$

### 6.3.6 Synthèse de la VGAI long terme

Tableau XXIV : VGAI long terme élaborée par l'Anses (2012)

VGAI long terme				
Organisme (date)	Effet critique Étude source	Dose critique	UF	VGAI <sub>long terme</sub>
Anses (2012)	Lésion de l'épithélium respiratoire supérieur chez des rats Fisher adultes  Dorman <i>et al.</i> , 2008	LOAEC 0,6 ppm NOAEC 0,2 ppm NOAEC <sub>HEC</sub> 0,0266 ppm	75  UF <sub>A</sub> 2,5 UF <sub>H</sub> 10 UF <sub>s/D</sub> 3	<b>0,8 µg.m<sup>-3</sup></b> (3,5.10 <sup>-4</sup> ppm)

## 6.4 Synthèse des VGAI françaises

VGAI court terme			
Références	Effet critique	VGAI	Durée d'application
ATSDR, 2007 (Weber-Tschopp <i>et al.</i> , 1977)	Irritation nasale et de la gorge, diminution de la fréquence respiratoire	<b>6,9 µg.m<sup>-3</sup></b> (3 ppb)	<b>1 heure</b>

VGAI long terme			
Références	Effet critique	VGAI	Durée d'application
Dorman <i>et al.</i> , 2008	Lésion de l'épithélium respiratoire supérieur	<b>0,8 µg.m<sup>-3</sup></b> (0,35 ppb)	<b>Annuelle</b>

## 7 Problématique des mélanges pour les valeurs guides de l'acroléine

L'exposition en acroléine est souvent simultanée à des expositions à d'autres substances chimiques, en particulier des aldéhydes. Les aldéhydes appartiennent à un groupe de polluants de l'air omniprésents qui présentent un fort potentiel irritant sensoriel. Du fait de leurs similitudes structurales, les aldéhydes, tels que l'acroléine, le formaldéhyde ou l'acétaldéhyde, subissent des biotransformations similaires, *i.e.* l'oxydation par l'aldéhyde deshydrogénase et/ou la conjugaison avec le glutathion ou des groupements SH. **Le tractus respiratoire supérieur, en particulier le nez, est connu pour être leur cible principale.** Ils peuvent interagir les uns avec les autres et entraîner une modification de la toxicité respiratoire. Les mécanismes d'action de ces interactions ne sont pas connus. On peut émettre l'hypothèse qu'une exposition simultanée (cumulée) devrait avoir des conséquences lésionnelles sur les sites de contact avec une intensité et une répartition variable suivant les caractères toxicocinétiques propres de chaque aldéhyde (solubilité, réactivité, répartition entre phase aqueuse/ gazeuse, distribution anatomique, compétition de fixation au niveau cellulaire, modalités de transport au sein du tissu nasal et clairance).

Des études ont donc été conduites pour examiner les effets de l'acroléine avec une pré- ou une co-exposition à d'autres substances chimiques.

Babiuk *et al.* (1985) ont étudié les effets d'une pré-exposition à 15 ppm de formaldéhyde pendant 9 jours (6 heures/jour) suivie par une exposition à l'acroléine de 10 minutes. Le RD<sub>50</sub> était augmentée chez les rats pré-exposés par rapport aux témoins (29,6 ppm vs 6 ppm) suggérant que la pré-exposition à de faibles concentrations d'irritants sensoriels désensibilise les animaux aux effets de l'acroléine (US EPA, 2003 ; Ontario Ministry of the Environment, 2009).

La co-exposition de rats mâles Wistar à l'acroléine et d'autres irritants sensoriels (acétaldéhyde, formaldéhyde) entraîne une diminution plus prononcée de la fréquence respiratoire par rapport à une exposition aux aldéhydes seuls mais plus faible que la somme de la diminution de fréquence respiratoire observée pour chaque aldéhyde (Cassee *et al.*, 1996b), ce qui ne serait pas en faveur d'une additivité des doses. Kane et Alarie (1978) ont exposé des souris à des mélanges acroléine-formaldéhyde et montrent que la réponse respiratoire aux mélanges était moins prononcée que celle aux aldéhydes seuls (ATSDR, 2007). Des modifications histopathologiques et une prolifération cellulaire au niveau de l'épithélium nasal induites par le mélange acroléine-acétaldéhyde-formaldéhyde semblent plus sévères et plus étendues qu'après exposition par un aldéhyde seul pour des concentrations et durées d'exposition comparables (Cassee *et al.* 1996a). Pris dans leur ensemble, les observations de Cassee *et al.* (1996a) suggèrent qu'une exposition combinée aux aldéhydes, qui ont le même organe cible (cavité nasale) et exercent le même type d'effet néfaste (irritation nasale/cytotoxicité), mais ciblant différents sites anatomiques (différentes régions de la muqueuse nasale), n'est pas associée à une augmentation du risque comparée à une exposition aux substances prises individuellement, si et seulement si les niveaux d'exposition sont proches ou plus faibles que la dose sans effet (NOEC).

Heck *et al.* (1986) ont rapporté que des rats exposés à l'acroléine ( $\geq 0,1$  ppm ;  $233 \mu\text{g}\cdot\text{m}^{-3}$ ) présentaient une diminution des concentrations en groupements SH dans la muqueuse respiratoire. L'exposition en acroléine pourrait avoir un effet synergique sur la toxicité du formaldéhyde par déplétion en glutathion dans les tissus cibles, augmentant la formation de liaisons croisées ADN-protéines. Cela est confirmé par l'étude de Lam *et al.* (1985) qui rapporte que la co-exposition acroléine (2 ppm) - formaldéhyde (6 ppm) de rats mâles Fisher 344 potentialise la formation de liaisons croisées ADN-protéine induites par le formaldéhyde

et que la déplétion en glutathion induite par l'acroléine inhibe le métabolisme du formaldéhyde (Ontario Ministry of the Environment, 2009).

Cependant, malgré leur mode d'action similaire, il existe des différences de cytotoxicité et de formation de tumeurs induites par les aldéhydes qui peuvent être expliquées par des différences de propriétés physiques et de métabolisme. Par exemple, le formaldéhyde et l'acroléine agissent principalement sur la partie antérieure du nez, tandis que l'acétaldéhyde sur la partie postérieure.

Certains organismes ont mis en place des mesures de gestion pour prendre en compte les mélanges d'aldéhydes. Ainsi, Santé Canada propose, 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 (Santé Canada, 1987). Les valeurs de référence retenues ont été choisies pour être suffisamment faibles afin de minimiser les effets irritants additifs des aldéhydes considérés : elles sont de 5 à 10 fois plus faibles que les concentrations entraînant des effets irritants<sup>21</sup>.

**Aussi, le groupe de travail VGAI recommande que des études concernant l'exposition aux mélanges d'aldéhydes (évaluation des expositions) et les conséquences sanitaires de ces multi-expositions soient encouragées, compte-tenu des sources communes d'émission et des différences de potentiel toxique de ces aldéhydes.**

---

<sup>21</sup> La somme de  $\frac{c_1}{C_1} + \frac{c_2}{C_2} + \frac{c_3}{C_3}$  ne doit pas dépasser 1 avec :

$c_1$ ,  $c_2$  et  $c_3$  : concentrations de formaldéhyde, d'acroléine et d'acétaldéhyde mesurées pendant cinq minutes,

$C_1$  (formaldéhyde) = 120  $\mu\text{g}\cdot\text{m}^{-3}$  (0,10 ppm),

$C_2$  (acroléine) = 50  $\mu\text{g}\cdot\text{m}^{-3}$  (0,02 ppm),

$C_3$  (acétaldéhyde) = 9 000  $\mu\text{g}\cdot\text{m}^{-3}$  (5,0 ppm).

## 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'acroléine dans l'air intérieur

#### 8.1.1 Méthodes de mesure 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.

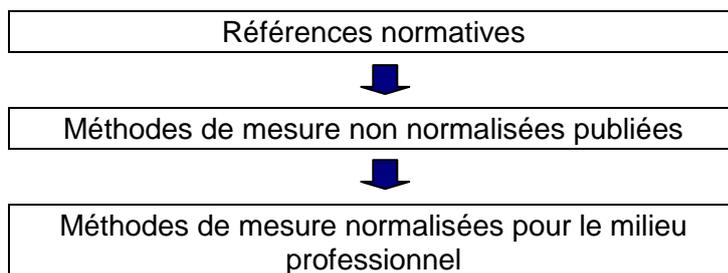
**Protocole** : ce terme désigne les modes opératoires publiés par des organismes reconnus.

##### 8.1.1.1 Recensement des protocoles et méthodes disponibles pour l'acroléine

Il s'agit d'identifier les différentes méthodes disponibles pour la mesure de l'acroléine 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

Au niveau des méthodes de références, trois (3) méthodes de mesure de l'acroléine ont été recensées :

Une méthode basée sur une référence normative allemande pour la mesure des émissions gazeuses de sources fixes (procédés de combustion industriels) :

- Prélèvement par pompage sur un support pré imprégné avec l'agent dérivatisant 2-(hydroxyméthyl)-pipéridine (2-HMP), désorption au toluène et analyse par chromatographie en phase gazeuse – détection par spectrométrie de masse (CPG-SM) (norme VDI 3862, 2008)

Une méthode américaine proposée par l'US EPA pour l'air ambiant :

- Prélèvement par canister avec préconcentration et analyse CPG/SM couplée à un mode d'acquisition SIM (US EPA TO-15 ; ERG, 2005 et 2007)

Une méthode basée sur une référence normative pour le milieu professionnel :

- 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 X 43-264, 2011)

Ces méthodes sont présentées de façon synthétique dans le Tableau XXV :

**Tableau XXV : Méthodes de référence pour la mesure de l'acroléine**

N°	Méthode
1 VDI 3862 Protocole OSHA 52	Prélèvement actif par pompage sur tube contenant un support imprégné de 2-HMP Désorption toluène Analyse CPG/SM
2 US EPA TO-15	Prélèvement par canister Préconcentration Analyse par CPG/SM
3 NF X 43-264 Métropol 001 US EPA TO-11A	Prélèvement actif par pompage sur tube contenant un support imprégné de 2,4 DNPH. Désorption acétonitrile Analyse CLHP/UV

Les tableaux détaillant le principe et les données de validation de chaque méthode selon les principaux critères décrits dans l'Annexe 4 sont présentés en Annexe 5.

Remarque : La **norme NF ISO 16000-3** révisée en décembre 2011 décrit la méthode par prélèvement actif classiquement mise en œuvre pour la mesure du formaldéhyde et d'autres composés carbonyles. Cette méthode repose sur le même principe de mesure que celui de la méthode 3 référencée dans le Tableau XXV. La norme NF ISO 16000-3 définit les composés pour lesquels la méthode de mesure est applicable, il s'agit de 12 composés carbonyles qui n'incluent pas l'acroléine.

Des limites concernant la dégradation des dérivés d'acroléine à la fois sur le support de prélèvement et dans la solution de désorption pour les méthodes de mesure reposant sur la réaction de l'acroléine avec la 2,4 DNPH sont documentées dans la littérature (Schulte-Ladbeck *et al.*, 2001 ; Ho *et al.*, 2011 ; Herrington and Hays, 2012). En raison de l'instabilité des dérivés formés et de leur réactivité, l'analyse doit être réalisée le plus rapidement possible après échantillonnage. Cette instabilité est constatée pour l'acroléine et est aussi mentionnée pour le crotonaldéhyde (Herrington and Hays, 2012) car il s'agit d'aldéhydes insaturés ; celle-ci n'est pas observée pour des aldéhydes saturés (formaldéhyde, acétaldéhyde etc.).

Une recherche bibliographique a été réalisée pour documenter les mécanismes réactionnels et les interférences identifiées pour la mesure de l'acroléine, ainsi que les méthodes alternatives pour le prélèvement et l'analyse de l'acroléine et d'autres aldéhydes insaturés.

Cette recherche a été menée à partir de la base de données SCOPUS sur la période allant de janvier 1990 à avril 2012 à partir des mots clés suivants : indoor air AND aldehyde OR acrolein. Une vingtaine d'articles a été identifiée. Le résultat de cette recherche est présenté dans les paragraphes ci-dessous.

#### 8.1.1.3 Méthodes de mesure de l'acroléine issues de la littérature

Des méthodes alternatives pour la mesure de l'acroléine reposant à la fois sur des systèmes de prélèvement actif et passif ont été recensées à partir de la littérature.

Le principe de chacune des méthodes est décrit dans les Tableau XXVI et Tableau XXVII, le premier portant sur les méthodes de mesure par prélèvement actif et le second sur celles par prélèvement passif. Une description des agents de dérivatisation est proposée en Annexe 3.

**Tableau XXVI : Méthodes de mesure alternatives reposant sur un prélèvement actif 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 <sub>18</sub> » 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 <sub>18</sub> » 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 and Yu, 2004
F	Pompage via chambre à brouillard contenant une solution de bisulfite de sodium (2 en série)	PFBHA après prélèvement	Hexane	CPG-SM	10 à 30 minutes	Seaman <i>et al.</i> , 2006 HEI, 2010
G	Pompage sur tube rempli d'adsorbant « C <sub>18</sub> » imprégné	DNSH	Acétonitrile	CLHP Fluorescence	30 minutes à 24 heures	Herrington and Zhang, 2008
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

**Tableau XXVII : Méthodes de mesure alternatives reposant sur un prélèvement passif identifiées dans la littérature**

N°	Mode d'échantillonnage	Agent dérivatisant	Désorption	Analyse	Durée de prélèvement	Références
<b>PASSIF</b>						
I	Diffusion axiale Badge GMD contenant un filtre en fibre de verre imprégné	2,4 DNPH + conditions optimisées	Acétonitrile	CLHP-UV	7 jours	Liu <i>et al.</i> , 2001
J	Diffusion radiale Tube Tenax imprégné	PFBHA	Hexane	CPG-SM ou CPG-ECD	8h	Tsai, 1999
K	Diffusion radiale et axiale Tube rempli d'un adsorbant C <sub>18</sub> (PAKS)	DNSH	Acétonitrile	CLHP fluorescence	1 à 2 jours	Zhang <i>et al.</i> 2000 Herrington <i>et al.</i> , 2005
L	Diffusion radiale Tube poreux en polyéthylène contenant du gel de silice imprégné	2,4 DNPH	Acétonitrile	CLHP-UV	7 jours	Uchiyama <i>et al.</i> , 2004
M	Diffusion axiale Badge imprégné	2-HMP	Toluène Ultrasons 60 min	CPG-SM	7 jours voire 14 jours	NRL 2006 NIOSH 2539

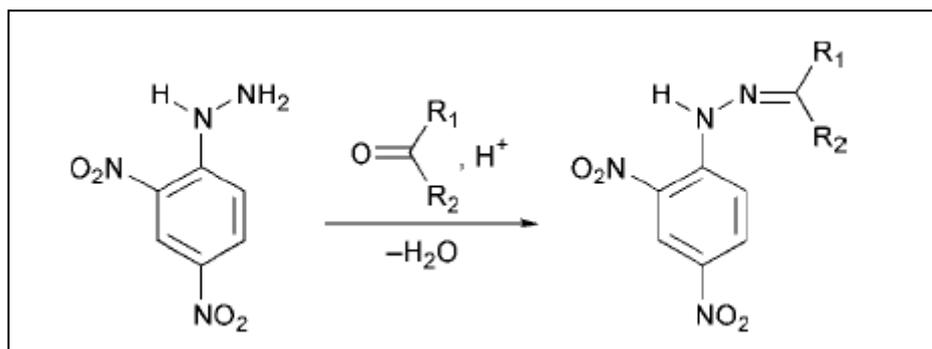
Remarque : La **norme NF ISO 16000-4** révisée en février 2012 porte sur le dosage du formaldéhyde dans l'air intérieur au moyen d'un échantillonneur passif, désorption par solvant, et analyse par chromatographie en phase liquide à haute performance et détection UV. Il s'agit de la même méthode que la méthode L référencée dans le Tableau XXVII proposée dans la publication de Uchiyama *et al.* (2004).

#### 8.1.1.4 Mécanismes réactionnels de dérivatisation de l'acroléine

Tous les dispositifs de prélèvements identifiés dans la littérature, à l'exception de celui proposé par l'équipe de Seaman *et al.* (méthode F), sont basés sur la réaction de l'acroléine avec un agent dérivatisant, imprégné sur un support, ou bien en solution.

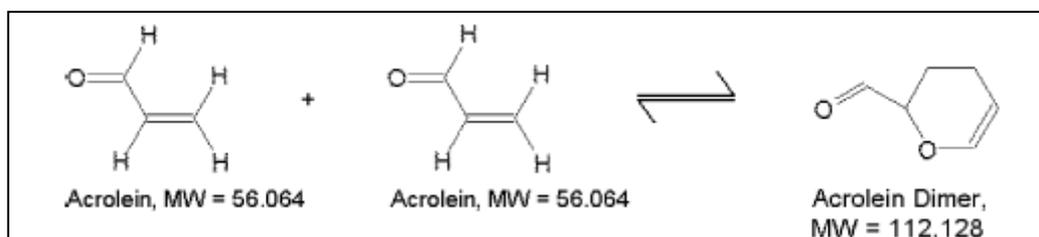
La dérivatisation, ou dérivation, consiste à substituer un groupement fonctionnel par un autre groupement pour faciliter son piégeage et sa détection (INERIS, 2008b).

Pour illustrer cette réaction, la figure 4 décrit la réaction d'un aldéhyde avec la 2,4 DNPH qui amène la formation d'un dérivé hydrazone détecté dans l'ultraviolet (UV).



**Figure 4 : Réaction d'un composé carbonylé avec la 2,4 DNPH qui amène la formation d'un dérivé hydrazone (Schulte *et al.*, 2001)**

Concernant l'acroléine, plusieurs articles documentent les mécanismes réactionnels avec différents agents dérivatisants ou hydrazine (Schulte *et al.*, 2001 ; Herrington *et al.*, 2005 et Herrington and Hays, 2012 ; Ho *et al.*, 2011). Avec un aldéhyde insaturé comme l'acroléine, une polymérisation est possible avant la réaction de dérivatisation (Figure 5). L'ajout d'un inhibiteur de polymérisation est généralement utilisé lors de la préparation du système de prélèvement imprégné (Herrington *et al.*, 2005).



**Figure 5 : Formation du dimère d'acroléine (Herrington *et al.*, 2005)**

Au niveau de la réaction de dérivatisation, plusieurs étapes ont été identifiées et sont représentées sur la Figure 6, amenant la formation de plusieurs dérivés de l'acroléine résultant par exemple de la réaction de l'hydrazone-acroléine avec la DNHP, ainsi que, dans certains cas, la formation d'isomères (E et Z) (Schulte *et al.*, 2001 ; Uchiyama *et al.*, 2010 ; Herrington and Hays, 2012). La réaction de dérivatisation est aussi réversible pouvant favoriser les autres étapes de réaction de dérivatisation. Dans ce cas, l'effet de l'acidité est de maximiser cette réaction (Herrington *et al.*, 2005). Ces éléments soulignent la complexité de la quantification de l'acroléine à partir de méthodes reposant sur une réaction de dérivatisation.

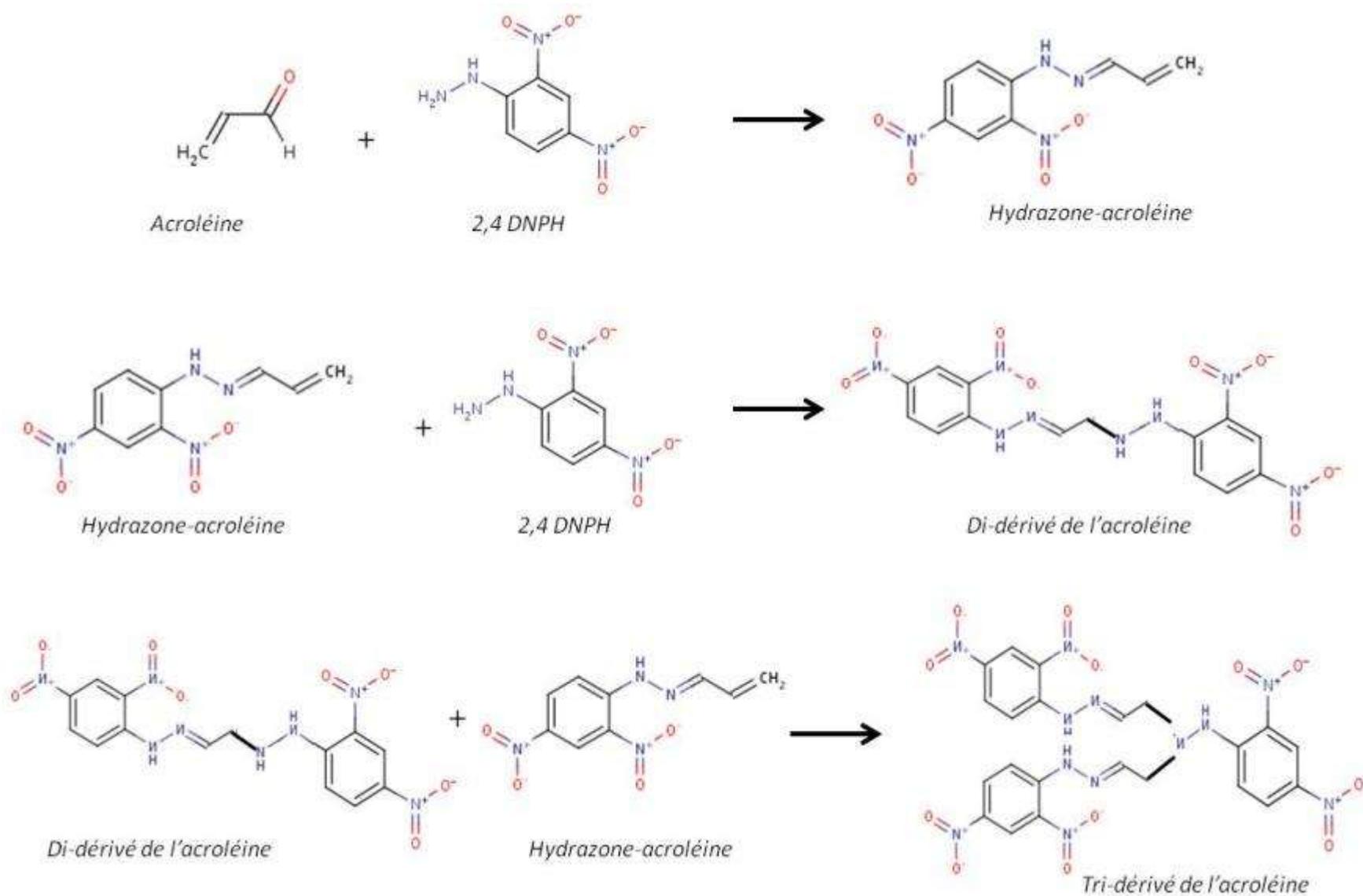


Figure 6 : Représentation des mécanismes réactionnels de l'acroléine avec la DNHP décrits dans la littérature

Schulte *et al.* (2001) ont montré la formation de 3 composés en plus de l'hydrazone-acroléine en fonction du temps, ainsi que d'isomères pour 2 d'entre eux. L'analyse par CLHP-SM<sup>22</sup> a permis d'identifier les dérivés, notés acroléine X et acroléine Y, correspondant à des multi-dérivés de la réaction de dérivatisation, mais aussi de confirmer la formation de 2 isomères. Il s'agit des composés présentés dans la Figure 6 : X étant le di-dérivé de l'acroléine et Y le tri-dérivé de l'acroléine. Le premier résulte de la réaction de l'hydrazone-acroléine avec la 2,4 DNPH et le deuxième de la réaction du di-dérivé de l'acroléine avec l'hydrazone-acroléine (Herrington and Hays, 2012).

Juste après la réaction de dérivatisation, le pic correspondant au di-dérivé de l'acroléine (X), apparaît, puis augmente au cours du temps et devient plus important que le pic d'hydrazone-acroléine. Le pic correspondant au tri-dérivé de l'acroléine (Y), puis celui d'un autre composé noté acroléine Z, non identifié, apparaissent également et augmentent avec le temps alors que le pic d'hydrazone-acroléine diminue.

Selon l'article de Schulte *et al.* (2001), la somme des aires des différents pics de dérivés (X, Y et Z) peut être recommandée pour une durée de prélèvement d'environ 5 heures pour une estimation du niveau en acroléine dans l'échantillon, mais pas une quantification précise de la concentration en acroléine. Il attire aussi l'attention sur les possibles problèmes de coélution avec d'autres hydrazones dans les mélanges complexes et dans ce cas une surestimation du niveau d'acroléine en faisant la somme des aires des différents pics. L'analyse par CLHP-SM permettrait d'identifier les dérivés formés ainsi que les composés qui coélueraient.

Ho *et al.* (2011) ont étudié la cinétique de réaction de dérivatisation sur une cartouche imprégnée de 2,4 DNPH par dopage de plusieurs aldéhydes insaturés. La cartouche a ensuite été conservée à 4°C. Pour l'acroléine, la formation de 2 isomères di-dérivés de l'acroléine, pour le di-dérivé de l'acroléine (correspondant au composé X de l'article de Schulte *et al.* (2001)), a été observée en grande quantité au bout de 6 heures, mais pas celle d'hydrazone-acroléine. Deux isomères du tri-dérivé de l'acroléine (correspondant au composé Y de l'article de Schulte *et al.* (2001)), sont observés 42 heures après, la quantité des 2 di-dérivés diminuant. Il est précisé que la détermination et la stabilisation des étapes de formation de ces dérivés ne peuvent pas être faites sans modifier les conditions de prélèvement. L'acidité et le ratio entre la quantité d'agents dérivatisants et d'aldéhydes influencent la quantité des multi-dérivés formés. Un équilibre a été atteint dans cette étude après 7 jours de stockage avec une coexistence des dérivés indiquant qu'un seul composé ne peut être recherché pour la quantification. Cette cinétique de réaction a aussi été investiguée à température ambiante en phase liquide, une formation plus lente des di et tri-dérivés a été observée. L'étude indique aussi que la cartouche en gel de silice joue un rôle dans la réactivité de l'acroléine. Des problèmes de coélution peuvent exister lorsque des composés ont des propriétés chromatographiques similaires (exemple des tri-dérivés de l'acroléine et l'hydrazone-glutaraldéhyde).

Ho *et al.* (2011) et Herrington and Hays (2012) concluent que la méthode de mesure des aldéhydes insaturés à partir de 2,4 DNPH n'est pas satisfaisante et recommandent le développement d'autres méthodes plus précises reposant sur des agents dérivatisants alternatifs.

Le schéma de la Figure 7 présente les différentes étapes supposées de réaction de l'acroléine avec la dansylhydrazine (DNSH) tiré de l'article de Herrington *et al.* (2005). Cette étude s'est attachée à approfondir l'analyse et l'identification des dérivés et à déterminer les conditions optimales de mesure de l'acroléine et du crotonaldéhyde. Les composés A1, A2 et B correspondant à trois pics ont pu être observés. Une analyse par CLHP et détection par

---

<sup>22</sup> en mode ionisation chimique à pression atmosphérique et détection par spectrométrie de masse en tandem

spectrométrie de masse en tandem (CLHP-SM-SM) a permis l'identification de ces composés correspondant aux isomères E (A1) et Z (A2) de l'hydrazone-acroléine avec la DNSH et du di-dérivé de l'acroléine avec la DNSH. Les auteurs précisent qu'ils n'ont pas observé la formation de tri-dérivé. La suite de cette étude s'est focalisée sur l'optimisation de la réaction de dérivation pour l'analyse du di-dérivé pour la mesure de l'acroléine.

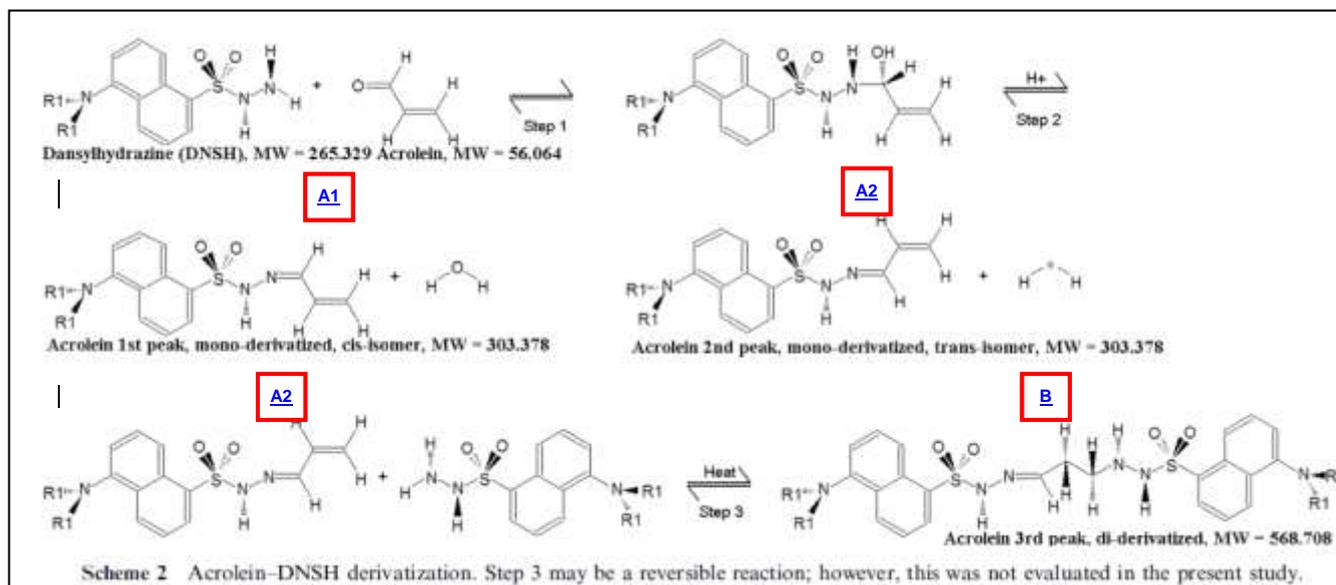


Figure 7 : Réaction de l'acroléine avec le réactif DNSH et ses différentes étapes (Herrington *et al.*, 2005)

L'étude de Ho *et al.* (2004) reposant sur la mesure de l'acroléine à partir de la réaction avec l'agent dérivationnant pentafluorophénylhydrazine (PFPH) (désorption thermique et analyse CPG-SM) a observé 2 étapes réactionnelles lentes représentées sur la Figure 8. En lien avec ces observations, une durée de stockage de 4 jours après prélèvement a été retenue.

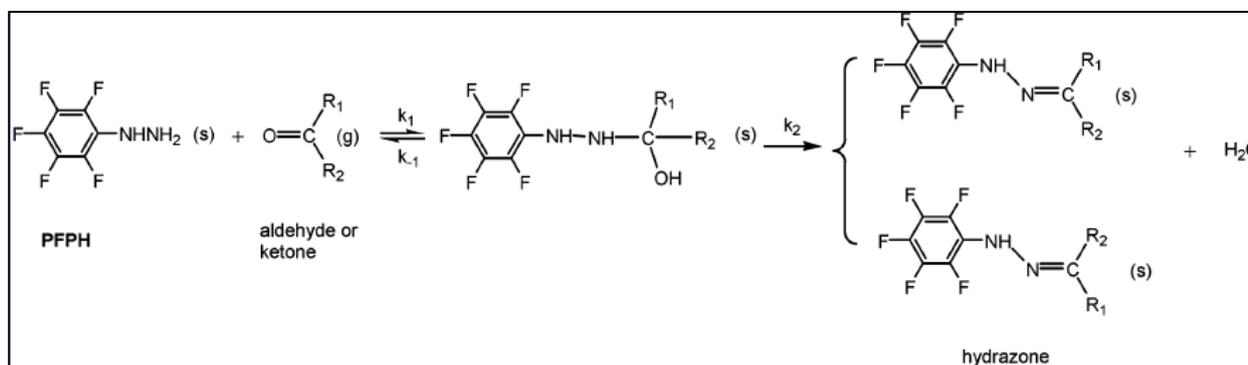


Figure 8 : Etapes de réaction entre l'hydrazine PFPH et un composé carbonyle (Ho *et al.*, 2004)

Des optimisations sur les conditions de prélèvement au niveau de la solution de dérivation et sur les conditions d'extraction et d'analyse sont proposées par plusieurs articles (Liu *et al.*, 2001 ; Herrington *et al.*, 2005) pour améliorer la mesure de l'acroléine. Ces éléments seront développés dans la partie suivante.

### 8.1.2 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.

Un classement des trois méthodes de référence a été réalisé (Tableau XXVIII) afin de dresser les recommandations sur les méthodes de mesure de l'acroléine dans l'air intérieur.

Ces méthodes de référence reposent sur des systèmes de prélèvement actif permettant de faire des mesures sur des pas de temps courts pouvant aller jusqu'à 24 heures.

#### **Une méthode est classée en catégorie 1 :**

- prélèvement par canister avec préconcentration et analyse par CPG/SM couplé à un mode d'acquisition SIM **Méthode référencée n°2** (Tableau XXVIII)

Cette méthode reposant sur le document de référence EPA TO 15 serait recommandée pour la mesure de l'acroléine dans l'air intérieur. Il s'agit d'une méthode simple qui permet l'analyse de plusieurs composés organiques volatils. Deux documents spécifiques de l'Eastern Research Group (ERG) décrit les conditions de mesure de l'acroléine selon cette méthode (ERG, 2005 et 2007), notamment les données de validation et les paramètres de détection spécifique pour la quantification de l'acroléine par spectrométrie de masse. Cette méthode ne fait pas appel à une réaction de dérivation pour la mesure de l'acroléine.

La méthode classée en catégorie 1 est analysée suivant les différents critères et exigences de la norme NF EN 482 ci-dessous.

#### **Méthode référencée n°2 : Prélèvement par canister avec préconcentration et analyse par CPG/SM couplé à un mode d'acquisition SIM**

Les données présentées dans cette partie sont tirées de la méthode TO 15 et des rapports complémentaires de l'ERG spécifiques à l'acroléine. Il convient de noter que certains paramètres tels que fournis dans ces documents mériteraient d'être précisés.

- Étendue de mesurage : de 0,6 à 34  $\mu\text{g}\cdot\text{m}^{-3}$   
L'étendue de mesurage peut être adaptée en faisant varier la durée de prélèvement, en particulier en pressurant le canister (quantité d'air échantillonnée supérieure à la capacité du canister).
- Incertitude élargie : précision : 30 %.
- Limite de détection (LD) : 0,18  $\mu\text{g}\cdot\text{m}^{-3}$  pour un volume d'air prélevé de 6 L sur 24h. Il s'agit de la limite de détection de la méthode (MDL) déterminée par l'ERG selon la procédure incluse dans le document réglementaire (fédéral USA) 40 CFR, Part 136.
- Méthode de récupération : elle comporte 2 étapes, une étape de pré-concentration à 27°C suivie d'une désorption à température variable.
- Efficacité de récupération : taux de recouvrement = 100% (+10%) déterminé à partir d'un seul canister dopé par de l'acroléine
- Détermination de la capacité de piégeage ou le volume de claquage : non applicable
- Prise en compte des paramètres environnementaux : l'humidité a été étudiée dans le cadre de l'étude du stockage de l'échantillon
- Sélectivité de la méthode : la méthode est générale sur la mesure de plusieurs composés organiques volatils mais des données spécifiques à l'acroléine sont fournies au travers de la séparation et du dosage chromatographique (mode SIM en GC-MS).
- Étude du stockage de l'échantillon :
  - Meilleures conditions à basse concentration et basse humidité
  - Le pourcentage de différence relative entre le temps 0 et les semaines 1 à 4 augmente faiblement (passe de 10 à 25 % entre 1 et 4 semaines de stockage). Néanmoins, cela reste dans la valeur de 25 % de différence relative requise.
- Capacité de la méthode pour le suivi d'une VGAI court terme ou long terme : la méthode est adaptée pour ces mesures.

- Facilité de mise en œuvre (coût, matériel nécessaire...) : il s'agit d'une méthode de mesure de plusieurs composés organiques volatils qui nécessite de disposer du matériel de prélèvement spécifique. Néanmoins, ces dispositifs sont disponibles dans beaucoup de laboratoires impliqués dans la surveillance de la qualité de l'air.

### Les deux autres méthodes sont classées en catégorie 2 :

- Prélèvement par pompage sur un support pré imprégné avec l'agent dérivatisant 2-(hydroxyméthyl)-piperidine (2-HMP), désorption au toluène et analyse par chromatographie en phase gazeuse – détection par spectrométrie de masse (CPG-SM) **Méthode référencée n°1** (Tableau XXVIII)
- 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) **Méthode référencée n°3** (Tableau XXVIII)

La première méthode proposée par la norme allemande VDI 3862 porte sur la mesure des émissions gazeuses de sources fixes (procédés de combustion industriels). Cette méthode a aussi été proposée pour la mesure de l'exposition professionnelle (OSHA 52). Elle n'est pas adaptée pour la comparaison avec les VGAI établies pour l'acroléine en termes de domaine de validation et de limites analytiques pour l'air intérieur hors locaux industriels.

La dernière méthode est la méthode classiquement utilisée pour la mesure des aldéhydes reposant sur la réaction de dérivatisation de l'acroléine avec la 2,4 DNPH. Les limites associées à cette méthode, mentionnées précédemment, ont amené la formulation des recommandations suivantes par le groupe de travail :

- réalisation de la désorption le plus rapidement possible (i.e. quelques heures au plus après la fin du prélèvement) ;
- préparation des solutions étalons parallèlement à cette désorption ;
- prise en compte des pics chromatographiques associés aux différents dérivés formés ;
- analyse par chromatographie en phase liquide à haute performance couplée à spectrométrie de masse pour détecter toute coélution.

Ces recommandations soulignent les contraintes de cette méthode pour la mesure de l'acroléine. A noter que cette méthode est largement utilisée dans environ 50 % des études d'après l'article de Herrington *et al.* (2012), sans que pour autant toutes les précautions mentionnées ici soient respectées.

Tableau XXVIII : Description et classement des méthodes de référence pour la mesure de l'acroléine

Méthode N° détail		Domaine de validation	Limite de quantification	Commentaires	Classement des méthodes
1	Prélèvement actif par pompage sur tube contenant un support imprégné de 2-HMP Désorption toluène Analyse CPG/MS	OSHA : 92 – 460 $\mu\text{g.m}^{-3}$	VDI : 120 $\mu\text{g.m}^{-3}$ (=3*LD) OSHA : 6,1 $\mu\text{g.m}^{-3}$ (=LD=LQ)	<p>La norme porte sur la mesure des émissions gazeuses de sources fixes (procédés de combustion industriels). Cette méthode a aussi été proposée pour la mesure de l'exposition professionnelle (OSHA 52) qui permet d'avoir des informations complémentaires sur les données de validation présentées.</p> <p>Les limites analytiques de cette méthode ne conviennent pas pour la comparaison avec les VGAI proposées pour l'acroléine</p>	2

Méthode N° détail		Domaine de validation	Limite de quantification	Commentaires	Classement des méthodes
2	Prélèvement par canister préconcentration analyse par CPG/SM couplé à un mode d'acquisition SIM	Linéaire en mode SIM entre 0,25 et 15 ppbv (0,6 et 34 $\mu\text{g.m}^{-3}$ )	ERG 2005 : 0,08 ppbv (0,18 $\mu\text{g.m}^{-3}$ )	<p>Méthode simple qui utilise les paramètres de la méthode TO-15 pour l'analyse des COV par CPG-SM. L'acroléine est rajoutée à cette méthode.</p> <p>Il suffit juste de rajouter les paramètres de détection spécifiques de l'acroléine au niveau de la méthode par spectrométrie de masse pour la quantifier en même temps que les autres COVs.</p> <p>Méthode qui convient car elle permet de s'affranchir des problèmes d'interférences rencontrés lors de l'analyse par CLHP-UV</p> <p>Acroléine stable dans les canisters environ 4 semaines</p> <p>Meilleure condition de stockage à basse concentration et basse humidité.</p>	1

Méthode N° détail		Domaine de validation	Limite de quantification	Commentaires	Classement des méthodes
3	Prélèvement actif par pompage sur tube contenant un support imprégné de 2,4 DNPH  Désorption acétonitrile Analyse CLHP-UV	NFX43-264  Fonction des conditions de prélèvement et d'analyse  Métropol 001 36 à 1400 $\mu\text{g}\cdot\text{m}^{-3}$	NFX43-264  LD et LQ déterminées en fonction des objectifs du prélèvement et validées par le laboratoire  Métropol 001 0,20 $\mu\text{g}$ sur le support (2,1 $\mu\text{g}\cdot\text{m}^{-3}$ pour un prélèvement de 8h à 200 $\text{mL}\cdot\text{min}^{-1}$ )	Analyse rapide après échantillonnage sinon risque de sous-estimation des concentrations en acroléine  Cette méthode peut être utilisée en couplant l'analyse par CLHP à la spectrométrie de masse pour l'identification de l'hydrazone formée et les différents dérivés qui se forment au cours du temps	2

### 8.1.3 Examen des méthodes de mesure identifiées dans la littérature

Concernant les méthodes de mesure alternatives identifiées dans la littérature, les données disponibles sur l'examen de ces méthodes et l'avis du groupe de travail sont synthétisés dans le Tableau XXIX et XXX. Sont distinguées les méthodes reposant sur un système de prélèvement actif et celles reposant sur un système de prélèvement passif. L'objectif de cette partie est d'identifier les pistes intéressantes pour la validation de méthodes de mesure de l'acroléine dans l'air intérieur.

Deux équipes de recherches travaillant sur la mesure de l'acroléine avec la publication de plusieurs articles sur le développement de stratégies de prélèvement et d'analyse spécifiques à cette substance, ont été identifiées lors de cette recherche bibliographique :

- Université de Sao Paolo (Brésil), auteur principal Elisabete A. Pereira
- Université d'Etat du New-Jersey (Rutgers University) et Université de médecine et dentaire du New-Jersey (University of Medicine and Dentistry of New Jersey (UMDNJ)) (Etats-Unis), auteur principal Jason S. Herrington

L'information sur la commercialisation des dispositifs de prélèvement est donnée à titre indicatif. Elle porte sur le système de prélèvement dans son ensemble pouvant être utilisé directement sans étape de préparation en laboratoire.

8.1.3.1 Méthode de mesure par prélèvement actif

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

Méthode N° détail	Données de validation fournies dans l'article	Avis du groupe de travail	Eléments intéressants à considérer	Références
A Pompage par barbotage avec une solution aqueuse de PFBHA (4 en série) +/- BSTFA Extraction Dichlorométhane Analyse CPG-SM	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Limites analytiques : <math>LD = 0,9 \times 10^{-3} \mu\text{g.m}^{-3}</math> calculée à partir de la limite de détection en injection liquide</li> <li>• Domaine de validation : Non renseigné</li> <li>• Gamme d'étalonnage estimée à partir des données de la publication: 0,02 - 0,41 <math>\mu\text{g.m}^{-3}</math></li> <li>• Taux de récupération : 74%</li> <li>• Perçage possible</li> <li>• Répétabilité : 25%</li> <li>• Débit : 0,45-0,6 L/min et 0,9-1,0 L/min</li> <li>• Durée de prélèvement : 4 heures</li> <li>• Interférents étudiés : utilisation d'un dénudeur pour l'ozone</li> </ul>	<p>Technique de prélèvement par barbotage avec 4 unités en série contraignante pour l'air intérieur</p> <p>Difficilement opérationnel.</p> <p>Barboteurs disponibles dans le commerce</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Agents dérivatisants permettant une meilleure stabilité des dérivés formés (versus 2,4 DNPH).</li> <li>• Méthode multi-substances (dont multi carbonylés).</li> <li>• Limite de détection très performante.</li> </ul>	Destailats <i>et al.</i> , 2002
B Pompage sur tube rempli d'adsorbant « C <sub>18</sub> » imprégné de DNSH Etuve puis élution méthanol Analyse EC/UV et EC/LIF	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Limites analytiques : LD UV : <math>0,01 \mu\text{g.m}^{-3}</math> LD LIF: <math>0,006 \mu\text{g.m}^{-3}</math></li> <li>• Domaine de validation: Non renseigné</li> <li>• Taux de recouvrement: Non renseigné</li> <li>• Volume de perçage : Non renseigné</li> <li>• Répétabilité/reproductibilité : Non renseigné</li> <li>• Débit: <math>1,0 \text{ L.min}^{-1}</math></li> <li>• Durée de prélèvement: 2h15</li> </ul>	<p>Travaux menés sur une méthode de mesure intéressante (avec agent DNSH) mais qui reste à approfondir afin d'acquérir les données de validation manquantes.</p> <p>non commercialisé.</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Reprise de l'agent dérivatisant DNSH avec un couplage EC/LIF</li> <li>• Description des conditions de préparation du support imprégné</li> <li>• Aldéhydes testés (formaldéhyde, acétaldéhyde, acroléine, propionaldéhyde) en air intérieur et extérieur</li> </ul>	Pereira <i>et al.</i> , 2002

Méthode N° détail	Données de validation fournies dans l'article	Avis du groupe de travail	Eléments intéressants à considérer	Références
<b>C</b> Pompage par barbotage avec une solution MBTH Injection directe fraction de l'échantillon Analyse EC/DAD	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Limites analytiques : LD= 0,16 <math>\mu\text{g.m}^{-3}</math> calculée à partir de la limite de détection en injection liquide</li> <li>• Domaine de validation : NC</li> <li>• Gamme d'étalonnage estimée à partir des données de la publication: 1,25 à 7,5 <math>\mu\text{g.m}^{-3}</math>.</li> <li>• Débit : 0,8 L.min<sup>-1</sup></li> <li>• Durée du prélèvement : 2h30</li> <li>• Solution de dérivation : 9 mL d'une solution de MTBH à 0,05 %.</li> </ul>	Technique de prélèvement par barbotage contraignante pour l'air intérieur Difficilement opérationnel. Barboteurs disponibles dans le commerce	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Agent dérivatisant permettant une meilleure stabilité des dérivés formés (versus 2,4 DNPH).</li> <li>• Bonne séparation, avec un seul pic par composé</li> <li>• Aldéhydes testés (formaldéhyde, acétaldéhyde, acroléine, propionaldéhyde)</li> </ul>	Pereira <i>et al.</i> , 2003
<b>D</b> Pompage sur tube rempli d'adsorbant « C18 » imprégné de HBA Désorption Acétonitrile/Eau (1 :1) Analyse EC/DAD	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Limites analytiques : LD = 0,09 <math>\mu\text{g.m}^{-3}</math> calculée à partir de la limite de détection en injection liquide</li> <li>• Domaine de validation: Non renseigné</li> <li>• Gamme d'étalonnage estimée à partir des données de la publication: 1,14 - 4,55 <math>\mu\text{g.m}^{-3}</math></li> <li>• Taux de recouvrement: Non renseigné</li> <li>• volume de perçage : Non renseigné</li> <li>• répétabilité/reproductibilité : Non renseigné</li> <li>• débit: 1,1 L.min<sup>-1</sup></li> <li>• durée de prélèvement: 2h</li> </ul>	Méthode à approfondir afin d'acquérir les données de validation manquantes.  non commercialisé.	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Agent dérivatisant.</li> <li>• Description des conditions de préparation du support imprégné</li> <li>• Prélèvement et mesure de plusieurs aldéhydes (acétaldéhyde, formaldéhyde, acroléine et propionaldéhyde)</li> </ul>	Pereira <i>et al.</i> , 2004
<b>E</b> Pompage sur tube Tenax imprégné de PFPH Désorption thermique Analyse CPG-SM	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Limites analytiques : LD calculée = 0,23 <math>\mu\text{g.m}^{-3}</math> pour 24 litres d'air</li> <li>• Domaine de validation: 0,46-2,33 <math>\mu\text{g.m}^{-3}</math> (pour 24 L d'air)</li> <li>• Taux de recouvrement: 100%</li> <li>• volume de perçage : Non renseigné</li> <li>• répétabilité/reproductibilité : Non renseigné</li> </ul>	Méthode à approfondir afin d'acquérir les données de validation manquantes.  non commercialisé.	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Agent dérivatisant</li> <li>• Meilleure séparation de l'acroléine avec PFPH par rapport à la 2,4 DNPH</li> <li>• Technique de désorption et d'analyse</li> <li>• Méthode plus sensible que la méthode classique</li> </ul>	Ho and Yu, 2004

Méthode N° détail	Données de validation fournies dans l'article	Avis du groupe de travail	Eléments intéressants à considérer	Références
	<ul style="list-style-type: none"> <li>• débit: 100 mL.min<sup>-1</sup></li> <li>• durée de prélèvement: 4h</li> </ul>		avec 2,4 DNPH	
<p>F</p> <p>Pompage via chambre à brouillard contenant une solution de bisulfite de sodium (2 en série) Dérivatisation au PFBHA après prélèvement Extraction hexane Analyse CPG-SM</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Limites analytiques : LD [0,012 – 0,035] µg.m<sup>-3</sup></li> <li>• Domaine de validation: non renseigné</li> <li>• Efficacité : 85% (laboratoire) et 71% (in situ) → 91% pour le système en série</li> <li>• Taux de recouvrement : 97%</li> <li>• Taux de rétention de l'acroléine deutéré : 93%</li> <li>• débit :10-22 L.min<sup>-1</sup></li> <li>• durée de prélèvement: 10 - 30 minutes</li> </ul>	<p>Systeme de prélèvement complexe, qui demande des étapes de préparation contraignantes</p> <p>Difficilement opérationnelle</p> <p>Bonne sensibilité non commercialisé.</p>	/	<p>Seaman <i>et al.</i>, 2006</p> <p>HEI, 2010</p>

Méthode N° détail	Données de validation fournies dans l'article	Avis du groupe de travail	Eléments intéressants à considérer	Références
<b>G</b> Pompage sur tube contenant un adsorbant C18 imprégné de DNSH Désorption acétonitrile Analyse CLHP Fluorescence	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Limites analytiques : LD 0,24 <math>\mu\text{g.m}^{-3}</math> (30 min à 250mL/min)</li> <li>• Domaine de validation: Non renseigné</li> <li>• Taux de recouvrement: Non renseigné</li> <li>• Efficacité : &gt;85% excepté sur 8 h (70%)</li> <li>• Volume de perçage : test réalisé sur le débit à partir duquel l'efficacité du prélèvement &lt; 85%</li> <li>• Répétabilité/reproductibilité : Non renseigné</li> <li>• Débit: 250 mL.min<sup>-1</sup></li> <li>• Durée de prélèvement: 30 min à 24h</li> <li>• Comparaison actif/passif (même agent DNSH)</li> <li>• Influence des paramètres : Température, humidité relative, ozone, durée et volume de prélèvement</li> </ul>	<p>Les travaux menés sur l'agent DNSH et sur les conditions expérimentales visent à dépasser les difficultés liées à l'insaturation de l'acroléine.</p> <p>Certaines données de validation restent à préciser.</p> <p>non commercialisé.</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Agent dérivatisant DNSH (appui sur des travaux antérieurs, notamment système passif)</li> <li>• Optimisation des solutions de réactifs et exposition étuve afin d'améliorer la quantification de l'acroléine en favorisant la formation d'un composé di-dérivé</li> <li>• Validation de 30 min à 24h de prélèvement</li> </ul>	Herrington and Zhang, 2008
<b>H</b> Pompage sur tube Tenax imprégné PFPH Désorption hexane Analyse CPG-SM	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Limites analytiques : LD calculée 0,3 <math>\mu\text{g.m}^{-3}</math> * <i>calculé sur fumée de cigarette diluée</i></li> <li>• Domaine de validation: Non renseigné</li> <li>• taux de recouvrement: 94% *</li> <li>• volume de perçage : &gt;24 L</li> <li>• répétabilité/reproductibilité : Non renseigné</li> <li>• débit: 0,1 L.min<sup>-1</sup></li> <li>• durée de prélèvement: 4 h</li> </ul>	<p>Méthode à approfondir afin d'acquérir les données de validation manquantes.</p> <p>non commercialisé.</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Agent dérivatisant.</li> <li>• Prélèvement et mesure de plusieurs composés carbonyles (aldéhydes et cétones : bonne séparation chromatographique)</li> </ul>	Pang <i>et al.</i> , 2011

**Il ressort de cette analyse que 3 méthodes de mesure (méthodes A, C et F) reposent sur des systèmes de prélèvement contraignants pour la réalisation de mesure dans l'air intérieur correspondant au pompage par barbotage avec une solution et au pompage via deux chambres à brouillard montées en série.**

**Les 5 autres méthodes reposent sur la mesure de l'acroléine à partir d'un support de prélèvement solide imprégné d'un agent dérivatisant couplé à une méthode analytique. Les données présentées suggèrent une meilleure quantification de l'acroléine (stabilité des dérivés formés, séparation et sensibilité) par rapport à la méthode de mesure reposant sur la dérivatisation avec la 2,4 DNPH puis une analyse CLHP-UV. Mais ces méthodes restent à approfondir. A noter que ces méthodes ont été testées avec des exigences de mise en œuvre (préparation des solutions étalons dans les heures précédant le prélèvement) qui demeurent relativement contraignantes du fait de la réactivité de l'acroléine.**

8.1.3.2 Méthode de mesure par prélèvement passif

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

N°	Mode d'échantillonnage	Données de validation fournies dans l'article	Avis du groupe de travail	Éléments intéressants à considérer	Références
I	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"> <li>• Limites analytiques : ND</li> <li>• Domaine de validation : ND</li> <li>• Taux de recouvrement : 90 %, avec glycérol comme agent hygroscopique</li> <li>• répétabilité/reproductibilité : ND</li> <li>• durée de prélèvement : 7 jours</li> <li>• Pas de débit d'échantillonnage</li> </ul>	<p>Conditions de préparation du support détaillée</p> <p>n'est plus commercialisé</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Optimisation de la solution de dérivatisation</li> <li>• Possibilité de mesure de plusieurs aldéhydes (formaldéhyde, acétaldéhyde, crotonaldéhyde, glyoxal et méthylglyoxal)</li> </ul>	Liu <i>et al.</i> , 2001
J	Diffusion radiale Tube Tenax imprégné de PFBHA Désorption hexane Analyse CPG-MS ou CPG-ECD	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Limites analytiques : LD = 54 ng.m<sup>-3</sup></li> <li>• Domaine de validation : Gamme haute calculée : 14,5 g.m<sup>-3</sup></li> <li>• Taux de récupération : 98.6 ± 7.3 %</li> <li>• Volume de perçage : pas d'indications</li> <li>• Répétabilité : pas d'indications</li> <li>• Débit de diffusion : 7,73 ± 0.57 mL/min</li> <li>• Durée de prélèvement : 8h</li> <li>• Interfèrent : ozone</li> </ul>	<p>Méthode développée dans des conditions d'hygiène professionnelle</p> <p>Méthode à approfondir afin d'acquérir les données de validation sur des durées plus longues</p> <p>non commercialisé.</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Agent dérivatisant (Impact moindre de l'humidité relative avec la PFBHA)</li> <li>• Méthode multi aldéhydes</li> <li>• Limite de détection très performante</li> </ul>	Tsai, 1999
K	Diffusion axiale (PAKS) Tube rempli d'un adsorbant C <sub>18</sub> imprégné de DNSH Désorption acétonitrile Analyse CLHP	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Limite analytique LQ = 0,25 µg.m<sup>-3</sup> (sur 24h de mesure))</li> <li>• Domaine de validation : 2-340 µg.m<sup>-3</sup></li> <li>• Efficacité de prélèvement voisine 100% (Herrington, 2005)</li> <li>• Répétabilité : Non renseigné</li> <li>• Débit : 4,11 ml/min (PAKS acroléine exp :</li> </ul>	<p>Méthode intéressante s'appuyant sur plusieurs publications (DNSH) avec des données de validation disponibles.</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Optimisation de la solution de dérivatisation</li> <li>• Description des mécanismes de réaction de l'acroléine et l'agent dérivatisant</li> <li>• Agent dérivatisant DNSH</li> </ul>	Zhang <i>et al.</i> , 2000 Herrington <i>et al.</i> , 2005

N°	Mode d'échantillonnage	Données de validation fournies dans l'article	Avis du groupe de travail	Éléments intéressants à considérer	Références
	fluorescence	48 mesures) <ul style="list-style-type: none"> <li>•Durée de prélèvement : limitée de 24 à 48 h (tests réalisés au-delà)</li> <li>•Influence de nombreux paramètres testée (concentration, T, HR, durée, géométrie). et travaux d'optimisation menés (support de prélèvement, analyse)</li> </ul>	Bonne sensibilité. non commercialisé.	permet une amélioration de la sensibilité et la sélectivité (par rapport 2,4 DNPH) via la détection à fluorescence <ul style="list-style-type: none"> <li>•Tests sur 15 aldéhydes.</li> </ul>	
L	Diffusion radiale Tube poreux en polyéthylène contenant du gel de silice imprégné de 2,4 DNPH Désorption acétonitrile Analyse CLHP/UV	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Limites analytiques : Non renseigné</li> <li>•Coefficient de diffusion : 0,106 ou 0,122 <math>\text{cm}^2 \cdot \text{S}^{-1}</math></li> <li>•débit d'échantillonnage 45,8 <math>\text{mL} \cdot \text{min}^{-1}</math> ou 51,7 <math>\text{mL} \cdot \text{min}^{-1}</math> → établis pour une concentration « incertaine » en acroléine à 0,3 <math>\mu\text{g} \cdot \text{m}^{-3}</math> et déduit de celui du formaldéhyde (loi de Fuller et Graham)</li> <li>•Durée de prélèvement sur 7 jours</li> <li>•Pas d'autres données de validations</li> </ul>	Méthode reposant sur la réaction avec la 2,4 DNPH pour laquelle des limites ont été documentées  Commercialisé	<ul style="list-style-type: none"> <li>•Bonne séparation Acétone/acroléine</li> <li>•Ajout acide phosphorique (0,1%) pour stabiliser les dérivés formés avec les aldéhydes insaturés dans la solution de référence pour l'analyse</li> <li>•Test sur 20 aldéhydes</li> </ul>	Uchiyama <i>et al.</i> , 2004
M	Diffusion axiale Badge imprégné de 2-HMP Désorption toluène Ultrasons 60 min Analyse CPG-SM	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Limites analytiques : Non renseigné badges testés pour 11,5 et 22,9 <math>\mu\text{g}/\text{m}^3</math>.</li> <li>• Domaine de validation : Non renseigné</li> <li>• Gamme d'étalonnage estimée à partir des données de la publication: 3,2 -770 <math>\mu\text{g} \cdot \text{m}^{-3}</math></li> <li>•Taux de récupération : &lt; 70%</li> <li>•Volume de perçage : non renseigné</li> <li>•Répétabilité : 1.47–25.43% (7.76% en moyenne)</li> <li>•Débit de diffusion : 8,56 <math>\text{mL}/\text{min}</math></li> <li>•Durée de prélèvement : 7 à 14 jours</li> </ul>	Méthode appliquée dans un domaine de concentration élevée  Méthode à approfondir afin d'acquérir les données de validation pour des gammes de concentration compatibles avec les VGAI  Commercialisé	Tests uniquement sur l'acroléine (mais adsorbant peut fonctionner pour d'autres substances)	NRL 2006 NIOSH 2539

Il ressort de cette analyse que 2 méthodes de mesure (méthode I et L) reposent sur la réaction de l'acroléine avec la 2,4 DNP au niveau du prélèvement couplée à une analyse CLHP-UV, méthode qui a soulevé plusieurs questions discutées dans la revue d'Herrington *et al.* (2012) et décrites dans le chapitre 8.1.1.4.

Les 3 autres méthodes reposent sur un support de prélèvement solide imprégné d'un agent dérivatisant différent de la 2,4 DNP couplé à une méthode analytique. Deux d'entre elles ont été étudiées dans des conditions de concentrations élevées (méthode J et M). La méthode K développée par l'équipe d'Herrington fournit des données intéressantes à prendre en compte.

### 8.1.4 Orientations concernant la stratégie d'échantillonnage

La présence d'acroléine en milieu intérieur est principalement liée aux sources de combustion de matières organiques : la **cuisson des aliments, le chauffage domestique au bois et le tabagisme**. Dans la majorité des cas, il s'agit de sources clairement identifiées, mais dont les émissions sont intermittentes. Les activités de friture d'aliments peuvent notamment générer des quantités importantes d'acroléine dans la pièce. Les concentrations en acroléine 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 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 ISO 16000-1, NF 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.).

### 8.1.5 Conclusions

L'acroléine est un aldéhyde insaturé qui a fait l'objet d'une vingtaine de publications décrivant des méthodes de mesure dans l'air intérieur. Le panorama des techniques de mesure de l'acroléine est large mais repose principalement sur la mesure indirecte des hydrazones formées par dérivatisation. Les développements proposés découlent des problèmes de stabilité des dérivés formés. Par contre, il existe très peu de dispositifs de prélèvement « prêts à utiliser », disponibles commercialement.

#### 8.1.5.1 Recommandations pour la comparaison à la valeur guide court terme

**La méthode de mesure par prélèvement par canister avec préconcentration et une analyse CPG/SM mis en œuvre sur une durée de 1 heure est recommandée pour la comparaison de mesures avec la valeur guide court terme proposée à  $6,9 \mu\text{g}\cdot\text{m}^{-3}$ .** Compte tenu des données spécifiques établies pour l'acroléine (ERG, 2005; ERG, 2007), l'analyse devrait être réalisée le plus tôt possible après prélèvement et en dessous de 4 semaines. Ces recommandations sont basées sur les exigences et performances annoncées dans les documents cités précédemment.

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) peut aussi être adaptée pour ce type de mesure.

Les limites associées à cette méthode, mentionnées précédemment, ont amené la formulation des recommandations suivantes par le groupe de travail :

- réalisation de la désorption le plus rapidement possible (i.e. quelques heures au plus après la fin du prélèvement) ;
- préparation des solutions étalons parallèlement à cette désorption ;
- prise en compte des pics chromatographiques associés aux différents dérivés formés ;
- analyse par chromatographie en phase liquide à haute performance couplée à spectrométrie de masse pour détecter toute coélution.

Au niveau des méthodes alternatives issues de la revue de la littérature, il ressort que des pistes intéressantes pourraient être étudiées pour la normalisation d'une méthode de mesure de l'acroléine dans l'air intérieur. Elles sont basées sur la réaction de l'acroléine 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. Les mécanismes réactionnels, notamment l'identification des dérivés qui se forment, sont à prendre en compte dans la définition des conditions de mesure que ce soit au niveau de la préparation du dispositif de prélèvement et au niveau de la méthode d'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'acroléine.

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. Néanmoins, dans le contexte de l'acroléine, le prélèvement passif sur 2,4 DNPH usuellement réalisé est inadapté. La revue de la littérature réalisée montre que les autres méthodes passives utilisées, basées sur d'autres agents dérivatisants, l'ont été dans des conditions non adéquates ou non validées pour la comparaison à la VGAI long terme tant du point de vue des durées de prélèvement ou des niveaux de concentration testés (dizaine de  $\mu\text{g.m}^{-3}$ ).

**Ainsi, aucune méthode de mesure reposant sur un prélèvement par diffusion passive n'est recommandée pour la comparaison de mesures avec la valeur guide long terme proposée à  $0,8 \mu\text{g.m}^{-3}$ .**

Le développement d'une méthode de mesure adaptée à la VGAI long terme de  $0,8 \mu\text{g.m}^{-3}$  est nécessaire au vue des données collectées.

Le recours à des prélèvements répétés de courte durée a été discuté. L'absence de données concernant la variabilité temporelle des concentrations en acroléine et la non validation des techniques de mesure adaptée à la VGAI long terme de  $0,8 \mu\text{g.m}^{-3}$  n'a pas permis de préciser les modalités de mesure pour la comparaison à la VGAI long terme . Ce point mériterait d'être approfondi sur la base de nouvelles données spécifiques à l'acroléine.

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

Concernant l'exposition court terme à l'acroléine, en présence de sources intérieures, les niveaux de concentrations peuvent être très élevés dans des logements, notamment en lien avec des activités de cuisson et le tabagisme (chapitre 3.5.1.2). Des concentrations atteignant au maximum  $8,8 \mu\text{g.m}^{-3}$  correspondant à une activité de cuisson ont été

renseignées et jusqu'à  $64,5 \mu\text{g}\cdot\text{m}^{-3}$  en lien avec des activités de friture. Ces données, mises au regard de la VGAI court terme recommandée à  $6,9 \mu\text{g}\cdot\text{m}^{-3}$ , soulignent que la situation peut être préoccupante dans certains cas.

Concernant l'exposition long terme, l'acroléine a été mesurée dans la campagne nationale « Logements » réalisée par l'OQAI (2003-2005). La concentration médiane en acroléine mesurée en air intérieur sur 7 jours est de  $1,1 \mu\text{g}\cdot\text{m}^{-3}$ . Toutefois, la mesure de ce composé a reposé sur la méthode basée sur la réaction avec la DNPH au niveau du prélèvement et une analyse CLHP-UV. Les limites identifiées dans la littérature concernant cette méthode sous-entendent une possible sous-estimation de la concentration en acroléine dans l'air intérieur.

La médiane des concentrations observées dans les logements français est du même ordre de grandeur que celles retrouvées dans d'autres campagnes de mesures conduites dans d'autres pays (Sheldon *et al.*, 1992 ; Gilbert *et al.*, 2005 ; Liu *et al.*, 2006 et Seaman *et al.*, 2007) qui ont eu recours, dans certains cas, à des méthodes de mesure alternatives sur des pas de temps différents. Ces données dépassent la VGAI long terme recommandée à  $0,8 \mu\text{g}\cdot\text{m}^{-3}$ .

## 9 Conclusion

Deux VGAI sont proposées pour l'acroléine :

### VGAI court-terme

- **6,9  $\mu\text{g.m}^{-3}$  pour une durée d'exposition de 1 heure.**

### VGAI long-terme

- **0,8  $\mu\text{g.m}^{-3}$  pour une durée d'exposition supérieure à un an.**

Aucune VGAI protégeant des effets cancérogènes n'est proposée par le groupe de travail VGAI car les données sont insuffisantes pour évaluer le potentiel cancérogène de l'acroléine chez l'Homme.

Concernant la VGAI court terme, la revue des méthodes de mesure a permis de recommander la méthode reposant sur un système de prélèvement par canister avec préconcentration et analyse par chromatographie en phase gazeuse et détection par spectrométrie de masse (CPG/SM) pour la comparaison des mesures avec la valeur proposée à 6,9  $\mu\text{g.m}^{-3}$  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 0,8  $\mu\text{g.m}^{-3}$ . En effet, la méthode classique de mesure des aldéhydes à partir de 2,4 DNPH fait apparaître des problèmes de stabilité des dérivés formés dans le cas de l'acroléine. Les méthodes alternatives décrites dans la littérature nécessitent d'être approfondies afin d'acquérir les données de validation sur des durées plus longues.

Le recours à des prélèvements répétés de courte durée a été discuté. L'absence de données concernant la variabilité temporelle des concentrations en acroléine et la non validation des techniques de mesure adaptée à la VGAI long terme de 0,8  $\mu\text{g.m}^{-3}$  n'a pas permis de préciser les modalités de mesure pour la comparaison à la VGAI long terme.

Il conviendrait de développer une méthode de mesure adaptée au suivi de la VGAI long terme.

Date de validation du rapport d'expertise collective par le groupe de travail : 15 janvier 2013

## 10 Bibliographie

Date de fin de la bibliographie : 31 juillet 2012

- Afsset (Agence française de sécurité sanitaire de l'environnement et du travail)<sup>23</sup> (2007a). En partenariat avec le CSTB. Valeurs guides de qualité d'air intérieur : document cadre et éléments méthodologiques. (Afsset, Maisons-Alfort) 53 p.
- Afsset (Agence française de sécurité sanitaire de l'environnement et du travail) (2007b) Propositions de Valeurs Guides de qualité d'Air Intérieur. Formaldéhyde. (Afsset, Maisons-Alfort) 78p.
- Afsset (Agence française de sécurité sanitaire de l'environnement et du travail) (2008) Evaluation des risques sanitaires liés à la présence de formaldéhyde dans les environnements intérieurs et extérieurs. Toxicité du formaldéhyde. Etat des connaissances sur la caractérisation des dangers et choix des valeurs toxicologiques de référence. (Afsset, Maisons-Alfort) 79p.
- Afsset (Agence française de sécurité sanitaire de l'environnement et du travail) (2010) Spirales anti-moustiques. Risques sanitaires liés à l'exposition aux émissions de fumées. (Afsset, Maisons-Alfort) 137p.
- Alarie Y. (1973) Sensory irritation by airborne chemicals. *CRC Crit Rev Toxicol.* 2(3):299-363.
- Annesi-Maesano I, Hulin M, Lavaud F, Raheison C, Kopferschmitt C, de Blay F, André Charpin D, Denis C. (2012) Poor air quality in classrooms related to asthma and rhinitis in primary schoolchildren of the French 6 Cities Study. *Thorax.* 67(8):682-8.
- Anses (Agence Nationale de Sécurité Sanitaire Alimentation Environnement Travail) (2011) Proposition de valeurs guides de qualité d'air intérieur. Evolution de la méthode d'élaboration des valeurs guides de qualité d'air intérieur. (Anses, Maisons-Alfort) 79 p.
- Arrêté du 19 mai 2004 relatif au contrôle de la mise sur le marché des substances actives biocides et à l'autorisation de mise sur le marché des produits biocides.
- ATSDR (Agency for Toxic Substances and Disease Registry) (2007) Toxicological profile for acrolein. (ATSDR, Atlanta, Georgia) 227 p.
- Banerjee S. and Annesi-Maesano I. (2012). Spatial variability of indoor air pollutants in schools. A multilevel approach. *Atmospheric Environ*; 61: 558-561.
- Bein K, Leikauf GD. (2011) Acrolein - a pulmonary hazard. *Mol Nutr Food Res.* 55(9):1342-60.
- Belkebir E, Rousselle C, Duboudin C, Bodin L, Bonvallot N. (2011) Haber's rule duration adjustments should not be used systematically for risk assessment in public health decision-making. *Toxicol Lett* 204 (2-3):148-55.
- Billionnet C, Gay E, Kirchner S, Leynaert B, Annesi-Maesano I. (2011) Quantitative assessments of indoor air pollution and respiratory health in a population-based sample of French dwellings. *Environ Res* 111(3):425-34.
- Buckley LA, Jiang XZ, James RA, Morgan KT, Barrow CS. (1984) Respiratory tract lesions induced by sensory irritants at the RD50 concentration. *Toxicol Appl Pharmacol* 74(3):417-29.

---

<sup>23</sup> Depuis le 01/07/2010 l'Afssa et l'Afsset ont fusionné pour créer l'Anses, agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail.

- Cassee FR, Groten JP, Feron VJ. (1996a) Changes in the nasal epithelium of rats exposed by inhalation to mixtures of formaldehyde, acetaldehyde, and acrolein. *Fundam Appl Toxicol.* 29(2):208-18.
- Cassee FR, Arts JH, Groten JP, Feron VJ. (1996b) Sensory irritation to mixtures of formaldehyde, acrolein, and acetaldehyde in rats. *Arch Toxicol.* 70(6):329-37.
- Circulaire interministérielle N°DGS/SD7B/2005/273 du 25 février 2005 relative à la prise en compte des effets sur la santé de la pollution de l'air dans les études d'impact des infrastructures routières
- CE (Commission européenne) (2001) European Union Risk Assessment Report. Acryaldehyde. Office for Official Publications of the European Communities, No. EUR 19728 EN (Office for Official Publications of the European Communities, Luxembourg) Joint Research Centre 109 p.
- CE (Commission européenne) (2005) Critical Appraisal of the Setting and Implementation on Indoor Exposure Limits in European Union. The Index Project. Final Report.
- CIRC (Centre International de Recherche sur le Cancer) (1995) IARC Monographs on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans. Volume 63. Dry Cleaning, Some Chlorinated Solvents and Other Industrial Chemicals. Acrolein p337-372 (IARC, Lyon) 551p.
- CITEPA (Centre Interprofessionnel Technique d'Études de la Pollution Atmosphérique) (2011) Inventaire des émissions de polluants atmosphériques et de gaz à effet de serre en France – séries sectorielles et analyse étendue. Format SECTEN. 328 p.
- Cohen SM, Garland EM, St John M, Okamura T, Smith RA. (1992) Acrolein initiates rat urinary bladder carcinogenesis. *Cancer Res.* 1;52(13):3577-81.
- Corley RA, Kabilan S, Kuprat AP, Carson JP, Minard KR, Jacob RE, Timchalk C, Glenny R, Pipavath S, Cox T, Wallis CD, Larson RF, Fanucchi MV, Postlethwait EM, Einstein DR. (2012) Comparative computational modeling of airflows and vapor dosimetry in the respiratory tracts of rat, monkey, and human. *Toxicol Sci.* 128(2):500-16
- Costa DL, Kutzman RS, Lehmann JR, Drew RT. (1986) Altered lung function and structure in the rat after subchronic exposure to acrolein. *Am Rev Respir Dis.* 133(2):286-91.
- Daher, N., R. Saleh, *et al.* (2009). 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.
- Daimon M, Sugiyama K, Kameda W, Saitoh T, Oizumi T, Hirata A, Yamaguchi H, Ohnuma H, Igarashi M, Kato T. (2003) Increased urinary levels of pentosidine, pyrrolidine and acrolein adduct in type 2 diabetes. *Endocr J.* 50(1):61-7.
- Darley EF, Middleton JT, Garber J. (1960) Plant damage and eye irritation from ozone-hydrocarbon reactions. *Agricultural and food chemistry.* 8(6) :483-485
- Delmas MC, Leynaert B, Com-Ruelle L, Annesi-Maesano I, Fuhrman C. (2008) Asthme : prévalence et impact sur la vie quotidienne. Résumé de l'analyse des données de l'enquête décennale santé 2003 de l'Insee. Collection « Maladies chroniques et traumatismes ». Février 2008. ([http://www.invs.sante.fr/publications/2008/asthme/Resume\\_SCI\\_Asthme%202003\\_Web.pdf](http://www.invs.sante.fr/publications/2008/asthme/Resume_SCI_Asthme%202003_Web.pdf), date de consultation 19/10/2012)
- Destailats H., Spaulding R. and Charles M. J. (2002) Ambient Air Measurement of Acrolein and Other Carbonyls at the Oakland-San Francisco Bay Bridge Toll Plaza. *Environ. Sci. Technol.* 36 : 2227-2235.
- Directive 67/548/CEE modifiée du 27 juin 1967 concernant le rapprochement des dispositions législatives, réglementaires et administratives relatives à la classification, l'emballage et l'étiquetage des substances dangereuses

- Directive européenne 98/8/CE du parlement européen et du conseil du 16 février 1998 concernant la mise sur le marché des produits biocides
- Directive 2010/5/UE de la commission du 8 février 2010 modifiant la directive 98/8/CE du Parlement européen et du Conseil aux fins de l'inscription de l'acroléine en tant que substance active à l'annexe I de ladite directive
- Dorman DC, Struve MF, Wong BA, Marshall MW, Gross EA, Willson GA. (2008) Respiratory tract responses in male rats following subchronic acrolein inhalation. *Inhal Toxicol.*20(3):205-16.
- ERG, Eastern research group inc. (2005) Carbonyls recovery and stability study in canisters. Final report Work Assignment 5-03. 18 p.
- ERG, Eastern research group inc. (2007) Collection and Analysis of Acrolein using Compendium Method TO-15. 13 p.
- Faroon O, Roney N, Taylor J, Ashizawa A, *et al.* (2008) Acrolein environmental levels and potential for human exposure. *Toxicology and Industrial Health* 24(8), 543-564.
- Feron VJ, Kruysse A, Til HP, Immel HR. (1978) Repeated exposure to acrolein vapour: subacute studies in hamsters, rats and rabbits. *Toxicology.*9(1-2):47-57.
- Graboski MS, McCormick RL (1998) Combustion of fat and vegetable oil derived fuels in diesel engines. *Progress in Energy and Combustion Science* 24(2), 125-164.
- Gilbert, N. L., M. Guay, *et al.* (2005). Levels and determinants of formaldehyde, acetaldehyde, and acrolein in residential indoor air in Prince Edward Island, Canada. *Environmental Research* 99(1): 11-17.
- Gosetti F, Chiuminatto U, Mazzucco E, Robotti E, *et al.* (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. *Journal of Chromatography A* 1218(37), 6308-6318.
- Hecht SS. (1999) Tobacco smoke carcinogens and lung cancer. *J Natl Cancer Inst.* 91(14):1194-210.
- HEI Statement (2010) Development and application of a sensitive method for determination of acrolein concentrations in ambient air. Research report 149. 46 pages
- Herrington J., Zhang L., Whitaker D., Sheldon L. *et al.* (2005). Optimizing a dansylhydrazine (DNSH) based method for measuring airborne acrolein and other unsaturated carbonyls. *J. Environ. Monit.* 7 : 969 – 976.
- Herrington J. S. and Zhang J. J. (2008). Development of a method for time-resolved measurement of airborne acrolein. *Atmospheric Environment* 42 : 2429–2436
- Herrington J. S. and Hays M. D. (2012). Concerns regarding 24-h sampling for formaldehyde, acetaldehyde, and acrolein using 2,4-dinitrophenylhydrazine (2,4 DNPH)-coated solid sorbents. *Atmospheric Environment.* 55 : 179-184.
- Ho S.S.H. et Yu J. Z. (2004). Determination of Airborne Carbonyls: Comparison of a Thermal Desorption/GC Method with the Standard 2,4 DNPH/HPLC Method. *Environ. Sci. Technol.* 38 : 862-870.
- Ho K.F., Liu W.D., Lee S.C., Dai W.T. *et al.* (2011). Unsuitability of using the 2,4 DNPH-coated solid sorbent cartridge for determination of airborne unsaturated carbonyls. *Atmospheric Environment.* 45 : 261-265.
- HSDB (2009) Acrolein. <http://toxnet.nlm.nih.gov/cgi-bin/sis/search/f?./temp/~mQBW80:1> – date consultation 2012
- INERIS (Institut national de l'environnement industriel et des risques) (2008a) Seuils de Toxicité aiguë. Acroléine. Rapport d'étude N°04DR191. (INERIS, Verneuil en Hallatte) 54p

- INERIS (Institut national de l'environnement industriel et des risques) (2008b). Laboratoire central de surveillance de la qualité de l'air (LCSQA) Air intérieur Mesure du formaldéhyde. DRC-08-94304-15167A (INERIS, Verneuil en Hallatte) 1 54p.
- INRS (Institut National de Recherche et de Sécurité pour la prévention des accidents du travail et des maladies professionnelles) (1999) Fiche Toxicologique n°57. Acroléine. Edition 1999 (INRS, Paris) 6p.
- INRS, Institut National de Recherche et de Sécurité pour la prévention des accidents du travail et des maladies professionnelles (2007) Métropol 001 Aldéhydes. 18p.
- IPCS (International Programme on Chemical Safety) (2005) Harmonization Project Document No. 2 Chemical-specific adjustment factors for interspecies differences and human variability : guidance document for use of data in dose/concentration assessment. (OMS, Genève) 100p.
- Katragadda, H. R., Fullana A., *et al.* (2010). Emissions of volatile aldehydes from heated cooking oils. *Food Chemistry*. 120(1): 59-65.
- Kimbell JS, Subramaniam RP. (2001) Use of computational fluid dynamics models for dosimetry of inhaled gases in the nasal passages. *Inhal Toxicol*. 2001 May;13(5):325-34.
- Kutzman RS, Wehner RW, Haber SB. (1984) Selected responses of hypertension-sensitive and resistant rats to inhaled acrolein. *Toxicology*. 31(1):53-65.
- Kutzman RS, Popenoe EA, Schmaeler M, Drew RT. (1985) Changes in rat lung structure and composition as a result of subchronic exposure to acrolein. *Toxicology*.34(2):139-51.
- Kutzman RS, Wehner RW, Haber SB. (1986) The impact of inhaled acrolein on hypertension-sensitive and resistant rats. *J Environ Pathol Toxicol Oncol*. 6(5-6):97-108.
- Leikauf GD. (1992) Mechanisms of aldehyde-induced bronchial reactivity: role of airway epithelium. *Res Rep Health Eff Inst*. (49):1-35.
- Leung G, Sun W, Zheng L, Brookes S, Tully M, Shi R. (2011) Anti-acrolein treatment improves behavioral outcome and alleviates myelin damage in experimental autoimmune encephalomyelitis mouse. *Neuroscience*. 173:150-5.
- Lin TC, Krishnaswamy G, Chi DS (2008) Incense smoke: Clinical, structural and molecular effects on airway disease. *Clinical and Molecular Allergy* 6 : 3.
- Liu, L.J.S., Dills R., Paulsen M., and Kalman D. (2001) Evaluation of Media and Derivatization Chemistry for Six Aldehydes in a Passive Sampler. *Environ. Sci. Technol*. 35 : 2301-2308.
- Liu, W., J. Zhang, *et al.* (2006). Estimating contributions of indoor and outdoor sources to indoor carbonyl concentrations in three urban areas of the United States. *Atmospheric Environment*. 40(12): 2202-2214.
- Loi 2009-967 du 3 août 2009 de programmation relative à la mise en œuvre du Grenelle de l'environnement (1) ; <http://www.legifrance.gouv.fr/affichTexte.do?cidTexte=JORFTEXT000020949548&dateTexte=&categorieLien=id>
- Loi 2010-788 du 12 juillet 2010 portant engagement national pour l'environnement (1). <http://www.legifrance.gouv.fr/affichTexte.do?cidTexte=JORFTEXT000022470434>
- Lopachin RM, Gavin T, Barber DS. (2008) Type-2 alkenes mediate synaptotoxicity in neurodegenerative diseases. *Neurotoxicology*. 29(5):871-82.
- Lovell MA, Xie C, Markesbery WR. (2001) Acrolein is increased in Alzheimer's disease brain and is toxic to primary hippocampal cultures. *Neurobiol Aging*.22(2):187-94.
- Lyon JP, Jenkins LJ Jr, Jones RA, Coon RA, Siegel J. (1970) Repeated and continuous exposure of laboratory animals to acrolein. *Toxicol Appl Pharmacol*.17(3):726-32.
- Machado Corrêa S, Arbilla G (2008) Carbonyl emissions in diesel and biodiesel exhaust. *Atmospheric Environment* 42(4), 769-775.

- Moretto N, Volpi G, Pastore F, Facchinetti F. (2012) Acrolein effects in pulmonary cells: relevance to chronic obstructive pulmonary disease. *Ann N Y Acad Sci.* 2012 Jul;1259:39-46.
- Morris JB, Stanek J, Gianutsos G. (1999) Sensory nerve-mediated immediate nasal responses to inspired acrolein. *J Appl Physiol.*87(5):1877-86.
- Morris JB, Symanowicz PT, Olsen JE, Thrall RS, Cloutier MM, Hubbard AK. (2003) Immediate sensory nerve-mediated respiratory responses to irritants in healthy and allergic airway-diseased mice. *J Appl Physiol.*94(4):1563-71.
- Norme NF EN 16000-1 (2006) Air intérieur – Partie 1 – Aspects généraux de la stratégie d'échantillonnage
- Norme NF ISO 16000-3 (2011) Air intérieur - Partie 3 : dosage du formaldéhyde et d'autres composés carbonylés - Méthode par échantillonnage actif
- Norme NF ISO 16000-4 (2012). Air intérieur - Partie 4 : dosage du formaldéhyde - Méthode par échantillonnage diffusif
- 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 (Novembre 2006) 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 VDI 3862 (2008). Méthode par pompage, dérivation au 2-HMP, désorption au toluène et analyse par GC-MS
- Norme XP X43-402 (1995) - Qualité de l'air - Stratégie d'échantillonnage des polluants chimiques de l'atmosphère intérieure des locaux – Recommandations.
- 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.
- NRC (National Research Council) (2010) Acute Exposure Guideline Levels for Selected Airborne Chemicals: Volume 8. Chapter 1. Acrolein. Acute Exposure Guideline Levels p13-48 (The National Academies Press, Washington, D.C.) 448 p.
- NRL (Naval Research Laboratory) (2006). Passive Badge Assessment for Long-term, Low-level Air Monitoring on Submarines: Acrolein Badge Validation. NRL/MR/6100--06-8969
- OEHHA (Office of Environmental Health Hazard Assessment) (OEHHA) (2008) Acrolein Reference Exposure Level. Appendix D1. Technical Support Document. Air Toxics Hot Spots Program Technical Support Document for the Derivation of Noncancer Reference Exposure Levels p42-67 (OEHHA, Oakland, California) 131p.
- OQAI (Observatoire de la qualité de l'air intérieur) (2006). Campagne nationale Logements : État de la qualité de l'air dans les logements français, Rapport final référencé DDD/SB-2006-57, Kirchner S., Arenes J-F., Cochet C. *et al.* ; Novembre 2006 – 165 pages
- OMS (Organisation Mondiale pour la santé) (1992) Environmental Health Criteria 127. Acrolein. (OMS, Genève) <http://www.inchem.org/documents/ehc/ehc/ehc127.htm>
- OMS (Organisation Mondiale pour la santé) (2002) Concise International Chemical Assessment Document 43. Acrolein. (OMS, Genève) 52p.
- OMS (Organisation Mondiale pour la santé) (2000). WHO Air Quality Guidelines for Europe, second edition No.91.
- OMS (Organisation Mondiale pour la santé) (2006). Development of WHO guidelines for indoor air quality, Report on a working group meeting.
- OMS (Organisation Mondiale pour la santé) (2009). WHO guidelines for indoor air quality: dampness and mould. WHO Regional Office for Europe. <http://www.euro.who.int/>

- OMS (Organisation Mondiale pour la santé) (2010). WHO guidelines for indoor air quality: selected pollutants. WHO European Centre for Environment and Health, Bonn Office. WHO Regional Office for Europe. 484 p. [http://www.euro.who.int/\\_data/assets/pdf\\_file/0009/128169/e94535.pdf](http://www.euro.who.int/_data/assets/pdf_file/0009/128169/e94535.pdf)
- Ontario Ministry of the Environment (2009) Ontario air standards for acrolein. (Ontario) 111 p.
- Pang X, Lewis AC, Hamilton JF. (2011): Determination of airborne carbonyls via pentafluorophenylhydrazine (PFPH) derivatisation by GC/MS and its comparison with HPLC method. *Talanta*. 85 (1) : 406-414
- Park YS, Taniguchi N. (2008) Acrolein induces inflammatory response underlying endothelial dysfunction: a risk factor for atherosclerosis. *Ann N Y Acad Sci*. 1126:185-9.
- Peng C-Y., Yang H-H., Lan C-H., Chien S-M. (2009) Effects of the biodiesel blend fuel on aldehyde emissions from diesel engine exhaust. *Atmospheric Environment*. 42 : 906–915
- Pereira E. A., Carrilho E., Tavares M.F.M. (2002). Laser-induced fluorescence and UV detection of derivatized aldehydes in air samples using capillary electrophoresis. *Journal of Chromatography A*, 979 :409–416.
- Pereira, E. A., Cardoso A. A., Tavares M. F. M. (2003). Determination of low-aliphatic aldehydes indoors by micellar electrokinetic chromatography using sample dissolution manipulation for signal enhancement. *Electrophoresis*. 24(4): 700-706.
- Pereira E. A., Rezende M. O. O., Tavares M. F. M. (2004). Analysis of low molecular weight aldehydes in air samples by capillary electrophoresis after derivatization with 4-hydrazinobenzoic acid. *J.Sep Sci*. 27(1-2): 28-32.
- Règlement 1272/2008 relatif à la classification, l'étiquetage et l'emballage des substances et des mélanges (CLP).
- RIVM (2007) Heath-based guideline values for the indoor environment. No. 609021044/2007, Bilthoven, The Netherlands
- Roux E, Hyvelin JM, Savineau JP, Marthan R. (1999) Human isolated airway contraction: interaction between air pollutants and passive sensitization. *Am J Respir Crit Care Med*. 160(2):439-45.
- Santé Canada (1987) Directives d'exposition concernant la qualité de l'air des résidences. Rapport du Comité consultatif fédéral-provincial de l'hygiène du milieu et du travail. (Santé Canada, Ottawa, Ontario) 26 p.
- Santé Canada et Environnement Canada (2000) Liste des substances d'intérêt prioritaire, Rapport d'évaluation. Acroléine. (Environnement Canada et Santé Canada, Québec) 68p.
- Seaman V. Y., Charles M.J. and Cahill T. M (2006) A sensitive method for the quantification of acrolein and other volatile carbonyls in ambient air. *Anal Chem*. 78 (7) :2405-2412.
- Seaman V. Y., Bennett D. H. and Cahill T. M. (2007). Origin, occurrence, and source emission rate of acrolein in residential indoor air. *Environ. Sci. Technol*. 41 : 6940-6946.
- Seaman, V. Y., Bennett D. H., et al. (2009). Indoor acrolein emission and decay rates resulting from domestic cooking events. *Atmospheric Environment* 43(39): 6199-6204.
- Schulte-Ladbeck R., Lindahl R., Levin J-O. and Karst U. (2001) Characterization of chemical interferences in the determination of unsaturated aldehydes using aromatic hydrazine reagents and liquid chromatography. *J. Environ. Monit*. 3 : 306–310
- Sithu SD, Srivastava S, Siddiqui MA, Vladykovskaya E, Riggs DW, Conklin DJ, Haberzettl P, O'Toole TE, Bhatnagar A, D'Souza SE. (2010) Exposure to acrolein by inhalation causes platelet activation. *Toxicol Appl Pharmacol*. 248(2):100-10.
- Shamoto-Nagai M, Maruyama W, Hashizume Y, Yoshida M, Osawa T, Riederer P, Naoi M. (2007) In parkinsonian substantia nigra, alpha-synuclein is modified by acrolein, a lipid-

- peroxidation product, and accumulates in the dopamine neurons with inhibition of proteasome activity. *J Neural Transm.* 114(12):1559-67.
- Sheldon LS, Clayton A, Jones B, *et al.* (1992). Indoor Pollutant Concentrations and Exposures. Final report. Sacramento, CA: California Air Resources Board. 338 p.
- Steinhagen WH, Barrow CS. (1984) Sensory irritation structure-activity study of inhaled aldehydes in B6C3F1 and Swiss-Webster mice. *Toxicol Appl Pharmacol.*72(3):495-503.
- Stevens JF, Maier CS. (2008) Acrolein: sources, metabolism, and biomolecular interactions relevant to human health and disease. *Mol Nutr Food Res.*52(1):7-25.
- TCEQ (Texas Commission on Environmental Quality) (2010) Acrolein. CAS Registry Number : 107-02-8. Development Support Document. (TCEQ, Texas) 36 p.
- Turrio-Baldassarri L, Battistelli CL, Conti L, Crebelli R, De Berardis B, Iamiceli AL, Gambino M, Iannaccone S (2004) Emission comparison of urban bus engine fueled with diesel oil and 'biodiesel' blend. *Science of the Total Environment* 327(1-3), 147-162.
- Tsai, S. W. (1999). A new passive sampler for regulated workplace aldehydes. *Applied Occupational and Environmental Hygiene.* 14(4): 255-262.
- Uchiyama S., Aoyagi S., Ando M. (2004). Evaluation of a diffusive sampler for measurement of carbonyl compounds in air. *Atmospheric Environment.* 38 : 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. *Journal of Chromatography A* 1217(26), 4383-4388.
- US EPA (US Environmental Protection Agency) (2003) Toxicological review of acrolein (CAS No. 107-02-8) in support of Summary Information on the Integrated Risk Information System (IRIS). EPA/635/R-03/003. May 2003. (US EPA, Washington DC) 98 p.
- US EPA (US Environmental Protection Agency) (1999) TO-15 Compendium of Methods for the Determination of Toxic Organic Compounds in ambient Air, second edition : Compendium method TO-15 : Determination of Volatile Organic compounds (VOCs) in air collected in specially prepared canisters and analysed by gas chromatography /mass spectrometry (GC/MS) Ref EPA/625/R-96/010b
- 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.
- US OSHA (US Occupational Safety and Health administration) (1989) Method n° 52 Sampling and analytical methods : Acrolein and/or Formaldehyde. Disponible en ligne : <http://www.osha.gov/dts/sltc/methods/organic/org052/org052.html>
- Weber-Tschopp A, Fischer T, Gierer R, Grandjean E. (1977) [Experimentally induced irritating effects of acrolein on men (author's transl)]. *Int Arch Occup Environ Health.* 40(2):117-30. German.
- Zhang, I., L. Zhang, *et al.* (2000). Development of the personal aldehydes and ketones sampler based upon DNSH derivatization on solid sorbent. *Environ. Sci. Technol* 34(12): 2601-2607.

---

# ANNEXES

---

## Annexe 1 : Classification et étiquetage de l'acroléine

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<sup>er</sup> juin 2015<sup>24</sup>. 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 XXXI présente la classification européenne de l'acroléine selon l'ancienne et le Tableau XXXII celle selon la nouvelle classification.

**Tableau XXXI : Classification et étiquetage de l'acroléine (n°CAS : 107-02-8) selon la Directive 2001/59/CE portant vingt-huitième adaptation au progrès technique de la Directive 67/548/CEE**

Classification	Étiquetage
F; R11 T+; R26 T; R24/25 C; R34 N; R50  Phrases de risque : R11 : Facilement inflammable. R24/25 : Toxique par contact avec la peau et par ingestion. R26 : Très toxique par inhalation R34 : Provoque des brûlures R50 : Très toxique pour les organismes aquatiques	F ; T+ ; N R : 11-24/25-26-34-50 S : 23-26-28-36/37/39-45-61  Phrases de sécurité : S23 : Ne pas respirer les gaz/fumées/vapeurs/aérosols [terme(s) approprié(s) à indiquer par le fabricant]. S26 : En cas de contact avec les yeux, laver immédiatement et abondamment avec de l'eau et consulter un spécialiste. S28 : Après contact avec la peau, se laver immédiatement et abondamment (produits appropriés à indiquer par le fabricant). S36/37/39 : Porter un vêtement de protection approprié, des gants et un appareil de protection des yeux/du visage. S45 : En cas d'accident ou de malaise, consulter immédiatement un médecin (si possible lui montrer l'étiquette). S61 : Éviter le rejet dans l'environnement. Consulter les instructions spéciales/la fiche de données de sécurité.

**Tableau XXXII : Classification et étiquetage de l'acroléine (n°CAS : 107-02-8) selon le règlement CLP**

<sup>24</sup> Sauf dispositions particulières prévues par le texte, la mise en application du nouveau règlement deviendra obligatoire à partir du 1<sup>er</sup> décembre 2010 pour les substances et du 1<sup>er</sup> juin 2015 pour les mélanges

Classification				Etiquetage	
Code(s) des classes et catégories de danger			Code(s) des mentions de danger (*)	Code(s) des pictogrammes, Mentions d'avertissement	Code(s) des mentions de danger
Flam.	Liq.	2	H225	GHS02	H225
Acute	Tox.	2	H330	GHS06	H330
Acute	Tox.	3	H311	GHS05	H311
Acute	Tox.	3	H301	GHS09	H301
Skin	Corr.	1B	H314	Dgr	H314
Aquatic	Acute	1	H400		H400
Codes de mention de Danger : (*) H225 : Liquide et vapeurs très inflammables. H330 : Mortel par inhalation. H311 : Toxique par contact cutané. H301 : Toxique en cas d'ingestion. H314 : Provoque des brûlures de la peau et des lésions oculaires graves. H400 : Très toxique pour les organismes aquatiques.				Codes des pictogrammes GHS02 : Substance inflammable GHS06 : Substance toxique GHS05 : Substance ou mélange corrosif pour les métaux, catégorie 1 GHS09 : Dangers pour le milieu aquatique-danger chronique catégories 1,2 Dgr : Danger	

## Annexe 2 : Description des VTR subchroniques

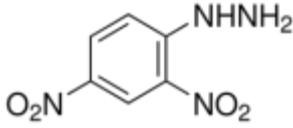
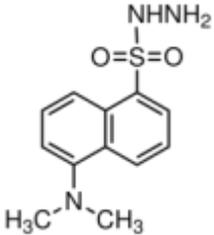
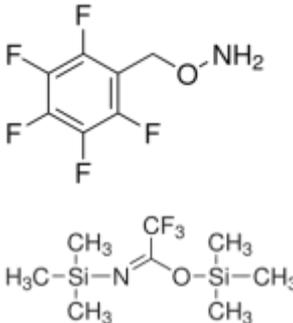
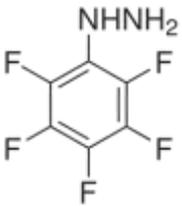
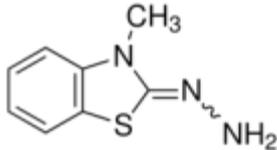
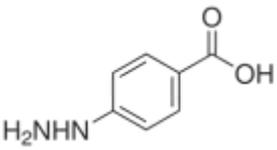
---

Deux VTR intermédiaires par inhalation sont disponibles : celle de l'OEHHA (2008) et celle de l'ATSDR (2007).

Le GT VGAI n'a pas retenu la VTR de l'OEHHA même si l'OEHHA a choisi comme étude clé une étude subchronique de bonne qualité (Dorman *et al.*, 2008). En effet, l'OEHHA a employé une méthode de construction peu transparente et non cohérente avec son guide méthodologique de construction (OEHHA, 2008), en particulier en ce qui concerne l'ajustement temporel. Celui-ci a été réalisé sans explication complémentaire claire. De plus, comme indiqué dans le chapitre 6.2, la toxicité serait plus dépendante de la concentration que de la durée d'exposition pour les irritants sensoriels tels que l'acroléine. De ce fait, le GT VGAI considère qu'il n'est pas indiqué d'appliquer un ajustement temporel. De plus, un facteur d'incertitude  $UF_S$  de 3 a été appliqué alors que l'étude clé était bien une étude subchronique (13 semaines).

La MRL de l'ATSDR n'a également pas été retenue car les effets observés à la LOAEC (Feron *et al.*, 1978) n'apparaissent que chez 1 rat sur 12. Le GT VGAI considère qu'au vu du faible nombre de rats atteints et en absence d'étude statistique effectuée, cette concentration ne peut pas être considérée comme une LOAEC, mais apporte une indication de possibilité d'effet à une concentration de cet ordre de valeur. De plus, le GT VGAI considère qu'il n'est pas indiqué d'appliquer un ajustement temporel.

## Annexe 3: 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 <sup>-1</sup>	NFX 43264 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 <sup>-1</sup>	Zhang, 2000 Pereira, 2002 Herrington, 2005 Herrington & Zhang, 2008
O-(2,3,4,5,6- pentafluorobenzyl)- hydroxylamine (PFBHA)  <i>bis(triméthylsilyl)trifluoroacet amide</i> (BSTFA)		CAS : 57981-02-9 Formule ; $\text{H}_2\text{NOCH}_2$ $\text{C}_6\text{H}_4\text{F}_5$ PM = 249.57 g.mol <sup>-1</sup>  CAS : 25561-30-2 Formule : $\text{CF}_3\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{Si}(\text{CH}_3)_3)_2$ PM = 257.40 g.mol <sup>-1</sup>	Destailats, 2002 Seaman, 2006 Tsai, 1999
pentafluorophényl hydrazine (PFPH)		CAS : 828-73-9 Formule: $\text{C}_6\text{F}_5\text{NHNH}_2$ PM = 198.09 g.mol <sup>-1</sup>	Ho, 2004
3-Méthyl-2-benzothiazolinone hydrazone (MBTH)		CAS : 1128-67-2 Formule: $\text{C}_7\text{H}_7\text{NSC}$ $\text{NHNH}_2$ PM = 179.245 g.mol <sup>-1</sup>	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 <sup>-1</sup>	Pereira, 2004

## 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"> <li>• Description de l'échantillonneur</li> <li>• Débit de prélèvement</li> <li>• Volume d'air recommandé (ou durée de prélèvement)</li> <li>• Débit de diffusion</li> <li>• Conditions environnementales</li> </ul> <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 : Prélèvement par pompage sur tube imprégné de 2-(hydroxyméthyl)-piperidine (2-HMP), désorption au toluène et analyse par CPG-MS

(1) Référence norme VDI 3862 - Juin 2008

(2) *Protocole OSHA 52 sampling and analytical methods : Acrolein and/or Formaldehyde (juin 1989)*

DESCRIPTION		
Paramètres	Données générales	Détails particuliers <sup>(1)</sup>
Gaz/ Particules en suspension Gaz et particules en suspension	Forme gazeuse	
<b>Mesure directe</b>		
Détections	NA	
Mesure en continu	NA	
<b>Mesure indirecte</b>		
Prélèvement	Actif sans enrichissement	NA

DESCRIPTION			
Paramètres		Données générales	Détails particuliers <sup>(1)</sup>
	<b>Actif avec enrichissement</b>	Tube contenant un adsorbant XAD 2 imprégné de 2-(hydroxyméthyl)-piperidine (2-HMP) en phase liquide	<p><i>Le chauffage de la sonde de prélèvement, du filtre et du tube au dessus du point de rosée peut être nécessaire en raison de la solubilité de l'acroléine dans l'eau.</i></p> <p><i>La ligne de prélèvement doit être la plus courte possible en raison de la réactivité des composés à mesurer et des possibilités de condensation</i></p> <p><i>2 étages dont un contrôle/témoin sont demandés (montage en série possible)</i></p>
	<b>Débit</b>	0,1 L/min (pompe de capacité comprise entre 0,03 et 0.5 L/min )	<i>Pour des débits supérieurs à 0,1 L/min, le perçage éventuel doit être étudié.</i>
	<b>Volume</b>	3 L	<b>OSHA : 48 L</b>
	<b>Durée</b>	30 minutes	<b>OSHA : 8 heures</b>
<b>Analyse</b>	<b>Préparation échantillon</b>	Extraction au toluène et aux ultrasons pendant environ 30 minutes	
	<b>Technique d'analyse</b>	<p>2 techniques sont proposées :</p> <p>1)a CPG munie d'un détecteur spécifique azote-phosphore (NPD) et spectromètre de masse SM</p> <p>1)b CPG munie d'un détecteur FID*</p>	Concernant la technique (b), l'efficacité de séparation est non optimale avec la colonne capillaire, la concentration injectée doit être plus élevée

DESCRIPTION			
Paramètres	Données générales	Détails particuliers <sup>(1)</sup>	
	<b>Paramètres analytiques</b>	(a) Température initiale 85°C – 2 minutes Chauffage jusqu'à 170°C (5°C/min) Puis jusqu'à 220°C (20K/min) - 10 minutes Gaz vecteur : hélium  (b) Température initiale 85°C – 2 minutes Chauffage jusqu'à 220°C (5°C /min) - 10 minutes Gaz vecteur : hélium	
	<b>Etalonnage</b>	Interne avec solution mère de N-éthyl-2-pyrrolidinone et de méthanol  6 solutions étalons (concentrations en acroléine comprises entre 0,4 et 15 µg/mL)	
	<b>Limites de quantification / détection</b>	(a) 0.14 mg.m <sup>-3</sup> / 0,04 mg.m <sup>-3</sup> (b) /31 mg.m <sup>-3</sup> pour 3 L, 3 mg.m <sup>-3</sup> pour 30 L	<i>OSHA : LD=LQ= 291 ng soit 6,1 µg.m<sup>-3</sup></i>
	<b>Incertitudes élargies</b>	Ecart-type relatif : S <sub>r</sub> moyen : 2,1%	<i>OSHA : précision: 13,8% ; SD : 7,3%</i>

DONNEES DE VALIDATION		
Paramètres	Données générales	Détails particuliers <sup>(1)</sup>
Données de validation expérimentale du débit d'échantillonnage	NA	
Capacité / Volume de claquage	NR	<i>OSHA : pas de perçage observé au débit recommandé (situation maximale testée : concentration de 0,77 mg.m<sup>-3</sup> d'acroléine et un volume de 83,2 L)</i>
Taux de récupération	Moyenne de 96,3% (étude pour trois niveaux de concentrations répétées 6 fois)	
Influence des conditions environnementales sur le prélèvement	Température, Pression, et débit de la pompe à consigner.	
Conditions de transport	Echantillons à placer dans un récipient verre hermétiquement clos et réfrigéré si possible	
Conditions de conservation et de stockage avant analyse	analyse à réaliser aussi vite que possible. Si l'échantillon est réfrigéré après extraction, l'analyse doit être réalisée sous 30 jours	<i>OSHA : taux de récupération : 99% Test réalisé sur 19 jours pour une concentration de 0,35 mg.m<sup>-3</sup> à une humidité de 49% à 27°C, débit de 0,2 L.min<sup>-1</sup> pendant 2h30.</i>
Interférences possibles sur le prélèvement et sur l'analyse	NR	<i>OSHA : toute substance pouvant réagir avec l'agent de dérivation (2-HMP) notamment les composés carbonyles dont l'acétone</i>
Linéarité de réponse du détecteur (instrument d'analyse)	NR	
Domaine de validation	NR	<i>OSHA: Pas explicitement indiqué 0,4 à 2 x TWA (0.23 mg.m<sup>-3</sup>) soit 0,092 à 0,46 mg.m<sup>-3</sup></i>
Coefficient de désorption / Efficacité de désorption	Le rendement de désorption doit être > à 95%	<i>OSHA : 102%</i>

- **Méthode n°2 : Prélèvement par canister, désorption thermique et analyse par CPG-MS (**

- (1) Method TO15
- (2) [ERG \(2005\) Carbonyl recovery and stability study in canister](#)
- (3) [ERG \(2007\) Collection and Analysis of Acrolein using Compendium](#)

DESCRIPTION			
Paramètres		Données générales	Détails particuliers <sup>(1)</sup>
<b>Gaz/ Particules en suspension</b> <b>Gaz et particules en suspension</b>		Forme gazeuse	
Mesure directe			
<b>Détections</b>		NA	
<b>Mesure en continu</b>		NA	
Mesure indirecte			
<b>Prélèvement</b>	<b>Actif sans enrichissement</b>	Prélèvement de 6 L d'air en instantané ou jusqu'à un maximum de 24 h à l'aide d'un régulateur de débit massique	Possibilité de prélever plus longtemps ou de plus grands volumes en pressurant le canister (à l'aide d'une pompe)
	<b>Actif avec enrichissement</b>		
	<b>Débit</b>	Variable suivant stratégie d'échantillonnage	
	<b>Volume</b>	6 L	
	<b>Durée</b>	Instantané à 24 heures	

DESCRIPTION			
Paramètres	Données générales	Détails particuliers <sup>(1)</sup>	
Analyse	Préparation échantillon	<p>Désorption thermique</p> <p><u>Pré-concentration :</u></p> <p>T° = 27°C</p> <p>Volume échantillon : &gt; 1 000 mL</p> <p>Débit de purge à l'hélium (variable)</p> <p><u>Désorption :</u></p> <p>T° = variable</p> <p>Débit désorption 3 mL.min<sup>-1</sup></p> <p>Durée désorption &lt;60 s.</p>	
	Technique d'analyse	CPG spectromètre de masse SM selective ion monitoring (SIM), monitoring Ions 56 (Quant Ion), 55, 29, 27, and 26	
	Paramètres analytiques	Température initiale -50°C – 2 minutes Chauffage jusqu'à 200°C (8°C /min) 200°C – jusqu'à ce que le dernier composé soit élué Gaz vecteur : hélium	
	Étalonnage	Calibration externe ou par méthode des facteurs de réponses	Linéaire en mode SIM entre 0,25 et 15 ppbv
	Limites de quantification / détection	NR	ERG 2005 : 0.08 ppbv (0,18 µg.m <sup>-3</sup> )
	Incertitudes élargies	NR	ERG 2006 : précision ± 30%

DONNEES DE VALIDATION		
Paramètres	Données générales	Détails particuliers <sup>(1)</sup>
Données de validation expérimentale du débit d'échantillonnage	N.A.	
Capacité / Volume de claquage	N.A.	
Taux de récupération	N.A.	100±10 %
Influence des conditions environnementales sur le prélèvement	N.R.	
Conditions de transport	N.A.	
Conditions de conservation et de stockage avant analyse	NA	ERG, 2006 : Stable environ 4 semaines (passe de 10 à 25 % en 4 semaines) Meilleure condition de stockage à basse concentration et basse humidité
Interférences possibles sur le prélèvement et sur l'analyse	NR	
Linéarité de réponse du détecteur (instrument d'analyse)		ERG 2006 : 0.25-15 ppbv Linéaire dans la gamme des concentrations ambiantes potentielles de l'acroléine
Domaine de validation		Critères de validation (précision, stabilité, fidélité) sont inférieurs aux 25% (incertitude relative) et aux 15 % (coefficient de variation) de requis par le programme NATTS (National Air Toxic Trends Stations) américain
Coefficient de désorption / Efficacité de désorption	N.A.	

- **Méthode n°3 : Echantillonnage par pompage sur support imprégné de 2,4 DNPH – analyse par HPLC**

(1) NF X 43 264 avril 2011

(2) INRS Métropol 001

(3) US EPA TO 11A

(4) LCPP/Protocole QQAI

DESCRIPTION			
Paramètres	Données générales	Détails particuliers <sup>(1)</sup>	
Gaz/ Particules en suspension Gaz et particules en suspension	Forme gazeuse		
<b>Mesure directe</b>			
Détections	NC		
Mesure en continu	NC		
<b>Mesure indirecte</b>			
Prélèvement	Actif sans enrichissement	NC	
	Passif avec enrichissement/	(1) (4) Prélèvement actif (passage d'un flux d'air au moyen d'une pompe) sur tube contenant un support imprégné de 2,4 DNPH	Support : gel de silice le plus souvent
	Débit	1) de 100 à 1000 mL.min <sup>-1</sup> 2) de 200 à 1000 mL.min <sup>-1</sup> 3) de 100 à 2000 mL.min <sup>-1</sup> 4) LCPP 700 mL.min <sup>-1</sup> pour 24 heures	
	Volume	2) entre 5 et 200 litres (60 litres recommandés) 3) entre 10 et 1000 litres 4) 1000 litres	

DESCRIPTION			
Paramètres		Données générales	Détails particuliers <sup>(1)</sup>
	Durée	1) 8 heures 2) 8 heures 3) à 100 mL/min pour 12 litres 2 heures 4) 24 heures	
Analyse	Préparation échantillon	Cartouche ou tube contenant un support imprégné de 2,4 DNPH commerciale ou préparée en laboratoire	Support : gel de silice le plus souvent
	Technique d'analyse	2) Chromatographie en phase liquide haute performance avec détection UV ( $\lambda = 370\text{nm}$ pour l'acroléine)	
	Paramètres analytiques	2) Désorption 1 à 10 ml d'acétonitrile Colonne C18 Eluant mélange acétonitrile / eau Débit éluant 1mL/min Volume injecté de 10 à 20 $\mu\text{L}$	
	Etalonnage	(1) (2) Gamme étalon de solutions titrées de dérivés hydrazone d'acroléine 2) Externe avec des étalons dérivés de l'acroléine	
	Limites de quantification / détection	1) LD et LQ déterminées en fonction des objectifs du prélèvement et validées par le laboratoire <b>2) Limite de quantification :</b> 0,20 $\mu\text{g}$ sur le support <b>3) Limite de détection :</b> 0,50 $\mu\text{g}$ par échantillon ou 1 $\mu\text{g}\cdot\text{m}^{-3}$ pour 500 Litres d'air prélevé	
	Incertitudes élargies	1) sur le débit <5% entre début et fin de prélèvement	

DONNEES DE VALIDATION		
Paramètres	Données générales	Détails particuliers <sup>(1)</sup>
Données de validation expérimentale du débit d'échantillonnage	NC	
Capacité / Volume de claquage	4) une cartouche contenant 500 mg de réactif peut piéger $2,5 \cdot 10^{-5}$ mole d'aldéhyde	
Taux de récupération	1) >75%	
Influence des conditions environnementales sur le prélèvement	1) Influence de la t°T (C) et HR %()	
Conditions de transport	A transporter à l'abri de la lumière et dans un contenant réfrigéré	
Conditions de conservation et de stockage avant analyse	1), 2), 3) stockage à 4°C avant et après prélèvement, à l'abri de la lumière et analyse rapide après prélèvement	1), 2) Les dérivés d'acroléine se dégradent rapidement à la fois sur le support de prélèvement et en solution. Les échantillons seront désorbés le plus rapidement possible et les solutions étalons seront préparées parallèlement à cette désorption
Interférences possibles sur le prélèvement et sur l'analyse	1) si présence ozone (mettre un filtre de KI) ; NO <sub>2</sub> 2) acétone en grande quantité notamment lors de la préparation des tubes ; NO <sub>2</sub> à forte concentration ; T°C et H% élevées 4) Ozone Si concentration en ozone supérieure à $200 \mu\text{g} \cdot \text{m}^{-3}$	1) l'ozone réagit avec l'hydrazone formé 1) 2) NO <sub>2</sub> réagit avec l'hydrazone formé notamment les insaturés 2) Si T°C et H% élevées, il y a un risque de saturation
Linéarité de réponse du détecteur (instrument d'analyse)	NC	
Domaine de validation	Si support à 2 plages : quantité 2 <sup>ème</sup> zone <5% de la 1 <sup>ère</sup> Si support à une zone : vérifier hauteur du pic 2,4 DNPH résiduel 10% de celle du blanc	
Coefficient de désorption / Efficacité de désorption	NC	

## Annexe 6: 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**

<b>IF</b>	Intérêts financiers dans le capital d'une entreprise
<b>IP-A</b>	Interventions ponctuelles : autres
<b>IP-AC</b>	Interventions ponctuelles : activités de conseil
<b>IP-CC</b>	Interventions ponctuelles : conférences, colloques, actions de formation
<b>IP-RE</b>	Interventions ponctuelles : rapports d'expertise
<b>IP-SC</b>	Interventions ponctuelles : travaux scientifiques, essais, etc.
<b>LD</b>	Liens durables ou permanents
<b>PF</b>	Participation financière dans le capital d'une entreprise
<b>SR</b>	Autres liens sans rémunération (relatifs à un parent)
<b>SR-A</b>	Autres liens sans rémunération)
<b>VB</b>	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
<b>Analyse Anses :</b>	<i>en cas de lien déclaré</i>	

<b>BAEZA</b>	<p><b>Armelle</b></p> <p><b>1.1</b> Université Paris Diderot : Maître de conférence hors classe (depuis 1990)</p> <p><b>2.1</b> 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><b>2.2</b> GDF-Suez : consultante (2 réunions 2011-2012) - aucune de rémunération Safran : consultante (1 réunion 2012) - aucune de rémunération</p> <p><b>3.</b> Financement d'une bourse de thèse qui se déroule dans son laboratoire sous sa direction (2012-2015) – financement Ademe/BASF</p> <p><b>6.</b> 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
<b>Analyse Anses :</b>	<b>Pas de risque de conflit d'intérêt par rapport à la thématique de la saisine</b>	

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
<b>BLANCHARD</b>	<b>Olivier</b>  <b>1.1</b> EHESP : enseignant-chercheur (depuis 2009) INERIS : ingénieur d'étude (1989-2009)  <b>Analyse Anses :</b> Pas de risque de conflit d'intérêt par rapport à la thématique de la saisine	24 septembre 2012
<b>BOUDET-DEVIDAL</b>	<b>Céline</b>  <b>1.1</b> INERIS : Responsable d'unité (Impact sanitaire et exposition) (Depuis 2005). <b>2.1</b> 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 <b>2.2.</b> 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 <b>2.3.</b> Areva : Vérificateur d'expertises ponctuelles - Evaluations du risque sanitaire d'installations industrielles (2009-2013) –	31 janvier 2013

NOM	Prénom <i>Rubrique de la DPI</i> Description de l'intérêt <b>Analyse Anses :</b> <i>en cas de lien déclaré</i>	Date de déclaration des intérêts
	<p>rémunération versée à l'Inéris</p> <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><b>2.4</b></p> <p>Véolia R&amp;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><b>2.5</b></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>	

NOM	Prénom <i>Rubrique de la DPI</i> Description de l'intérêt <i>en cas de lien déclaré</i>	Date de déclaration des intérêts
<b>Analyse Anses :</b>	<b>Pas de risque de conflit d'intérêt par rapport à la thématique de la saisine</b>	
<b>BROCHARD</b>	<b>Patrick</b> Université Victor Segalen Bordeaux 2 : enseignant chercheur <b>2.</b> AIRAQ : membre du conseil d'administration (depuis 2009) – aucune rémunération	18/10/2011
<b>Analyse Anses :</b>	<b>Pas de risque de conflit d'intérêt par rapport à la thématique de la saisine</b>	
<b>BUGAJNY</b>	<b>Christine</b> CETE Nord-Picardie : Responsable du groupe Air <b>2.5.</b> Ecole des Ponts PARIS Tech : Environnement/qualité air – rémunération personnelle	11 mars 2011
<b>Analyse Anses :</b>	<b>Pas de risque de conflit d'intérêt par rapport à la thématique de la saisine</b>	
<b>CHARPIN</b>	<b>Denis</b> Université d'Aix-Marseille : Chef de service <b>2.2.</b> 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 <b>2.4.</b> Laboratoire Novartis : membre du board national et régional Onbrez (depuis 2010) – honoraires <b>2.5.</b> Laboratoire Novartis : congrès Preuves et Pratiques (2012) – honoraires Laboratoire Pfizer : Congrès de médecine générale (2011) – honoraires <b>3.</b> 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	23 décembre 2012
<b>Analyse Anses :</b>	<b>Pas de risque de conflit d'intérêt par rapport à la thématique de la saisine</b>	
<b>DECLERCQ</b>	<b>Christophe</b> <b>1.1.</b> Institut de veille sanitaire : Coordonnateur du programme de surveillance air et santé (depuis 2008) <b>1.2.</b> Observatoire régional de la santé Nord-Pas-de-Calais : chargé	22 janvier 2013

NOM	Prénom <i>Rubrique de la DPI</i> Description de l'intérêt	Date de déclaration des intérêts
<b>Analyse Anses :</b>	<p><i>en cas de lien déclaré</i></p> <p>d'études (1984-2008)</p> <p>Membre bénévole du bureau du Comité régional Nord-Pas-de-Calais de l'Association pour la prévention de la pollution atmosphérique (jusqu'en août 2008)</p> <p><b>2.3.</b></p> <p>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</p> <p>INSERM : Expertise collective - Expertise opérationnelle sur les stratégies de dépistage du saturnisme infantile (2007-2008) – aucune rémunération</p>	
<b>Analyse Anses :</b>	<p><b>Pas de risque de conflit d'intérêt par rapport à la thématique de la saisine</b></p>	
<b>GARCON</b>	<p><b>Guillaume</b></p> <p><b>1.1.</b></p> <p>Université de Lille 2 : Professeur des Universités (depuis 2011)</p> <p><b>1.2.</b></p> <p>Université de Lille 2 : Professeur des Universités en toxicologie (depuis 2011)</p> <p>Université du Littoral-Côte d'Opale : Maître de Conférences en toxicologie (2001-2011)</p> <p><b>2.2.</b></p> <p>Domaines d'Intérêt Majeur Santé, Environnement, Toxicologie (DIM SEnt) de la Région Ile-de-France : Expert auprès du comité d'évaluation des demandes de subvention (2010) – aucune rémunération</p> <p>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</p> <p>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</p>	21 octobre 2012
<b>Analyse Anses :</b>	<p><b>Pas de risque de conflit d'intérêt par rapport à la thématique de la saisine</b></p>	
<b>GIROUX</b>	<p><b>Michel</b></p> <p><b>1.1</b></p> <p>Retraité depuis 2011</p> <p>Collaboration ponctuelle avec école vétérinaire de Toulouse (bénévole) (juin 2011)</p> <p><b>1.2.</b></p> <p>INSERM : Ingénieur (1970-2011)</p>	20 septembre 2012
<b>Analyse Anses :</b>	<p><b>Pas de risque de conflit d'intérêt par rapport à la thématique de la saisine</b></p>	

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
<b>GLORENNEC</b>	<p><b>Philippe</b></p> <p><b>1.1</b> EHESP : enseignant chercheur (depuis 2002)</p> <p><b>2.1.</b> Air Breizh : membre du conseil d'administration (2005-2008) – aucune rémunération</p> <p><b>2.2.</b> 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><b>2.3.</b> 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><b>2.4.</b> 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><b>4.</b> Legris SA, Rennes (épargne salariale conjoint, ancienne employée)</p> <p><b>5.</b> Ville de Rennes Legris SA</p> <p><b>Analyse Anses</b> Pas de risque de conflit d'intérêt par rapport à la thématique de la saisine</p>	13 octobre 2012
<b>HERRERA</b>	<p><b>Horacio</b></p> <p><b>1.1.</b></p>	11 décembre 2012

NOM	Prénom <i>Rubrique de la DPI</i> Description de l'intérêt	Date de déclaration des intérêts
<b>Analyse Anses :</b>	<i>en cas de lien déclaré</i>	
<b>Analyse Anses :</b>	Institut Universitaire Romand de Santé au Travail : Chef de service d'hygiène du travail (depuis 1999)	
<b>KIRCHNER</b>	<p><b>Séverine</b></p> <p><b>1.1.</b> Centre scientifique et technique du bâtiment (CSTB) : Responsable du Pôle Expologie des environnements intérieurs ; Responsable de l'Observatoire de la qualité de l'air intérieur ; Chef du programme de recherche Usage Santé Confort (depuis 1990)</p> <p><b>2.1.</b> Société Française de Santé Environnement (SFSE) : cofondatrice, membre du conseil d'administration (2008-2011) – aucune rémunération Réseau International Santé Environnement (RISE) : Présidente (2004 - 2007) puis membre du conseil d'administration (2007 - 2011) (2004-2011) – aucune rémunération PRIMEQUAL 2 (Programme de Recherche Inter organismes pour une Meilleure Qualité de l'Air à l'Echelle Locale) : Présidente du conseil scientifique (depuis 2004) – aucune rémunération Groupe «Énergie et environnement» (GO 1) du PREDIT (Programme de coordination des politiques françaises de recherche et d'innovation sur les transports terrestres) : Membre (depuis 2004) – aucune rémunération</p> <p><b>2.2.</b> Organisation mondiale de la santé (OMS) : Membre du steering committee Development of WHO Guidelines for Indoor Air Quality (depuis 2006) – rémunération personnelle</p> <p><b>2.3.</b> Joint Research Center, Ispra, It: Définition de protocoles de collecte de données sur les environnements intérieurs – IndoorMonit (étude multicentrique) (2010) – rémunération au CSTB</p> <p><b>2.4.</b> Conférence Indoor Air - Austin, Texas, USA (2011) – aucune rémunération Indoor Air conference - Copenhague, DK (2008) – aucune rémunération</p> <p><b>2.5.</b> Procédé de régulation et de contrôle du confinement de l'air intérieur : CSTB (2009) - aucune rémunération</p> <p><b>5.</b> CSTB</p>	24 octobre 2012
<b>Analyse Anses</b>	<b>Pas de risque de conflit d'intérêt par rapport à la thématique de la saisine</b>	

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
<b>LANGLOIS</b>	<b>Eddy</b>  <b>1.1.</b> INRS : responsable de laboratoire (depuis 2001) <b>2.3.</b> ANR : Analyse de mycotoxines dans l'air – polymères à empreinte moléculaire (étude multicentrique/co-investigateur) (2011-2013) – rémunération versée à l'INRS <b>Analyse Anses :</b> Pas de risque de conflit d'intérêt par rapport à la thématique de la saisine	11 décembre 2012
<b>PAILLAT</b>	<b>Loïc</b>  <b>1.1.</b> Laboratoire Central de la Préfecture de Police de Paris : responsable technique dans la section Air et Mesures (depuis 2008) <b>1.2.</b> COFRAC : responsable d'accréditation au sein du pôle Chimie-Environnement (2006-2008) <b>2.2.</b> 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 <b>2.3.</b> 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 <b>2.4.</b> 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	4 décembre 2012

NOM	Prénom <i>Rubrique de la DPI</i> Description de l'intérêt <b>Analyse Anses :</b> <i>en cas de lien déclaré</i>	Date de déclaration des intérêts
	<p>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 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><b>Analyse Anses :</b> <b>Pas de risque de conflit d'intérêt par rapport à la thématique de la saisine</b></p>	
<b>PARIS</b>	<p><b>Christophe</b></p> <p><b>1.1.</b> Université de Lorraine : Professeur des Universités - Praticien Hospitalier (depuis 2003)</p> <p><b>2.1.</b> 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><b>2.2.</b> 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</p>	28 décembre 2012

NOM	Prénom <i>Rubrique de la DPI</i> Description de l'intérêt <i>Analyse Anses :</i> <i>en cas de lien déclaré</i>	Date de déclaration des intérêts
	<p>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</p> <p>Institut National du Cancer : Membre du groupe "prévention des cancers professionnels", à titre d'expert SFMT (depuis 2010) – aucune rémunération</p> <p><b>2.3.</b></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><b>2.4.</b></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>	

NOM	Prénom <i>Rubrique de la DPI</i> Description de l'intérêt	Date de déclaration des intérêts
<b>Analyse Anses :</b>	<b>Pas de risque de conflit d'intérêt par rapport à la thématique de la saisine</b>	
<b>SEIGNEUR</b>	<b>Christian</b>  <b>1.1.</b> Ecole nationale des ponts et chaussées : Directeur du Cerea (2008-2014)  <b>1.2</b> Atmospheric & Environmental Research, Inc. : Vice président (1996-2008)  <b>2.1.</b> INERIS : Commission scientifique, division des risques chroniques (2009-2014) – aucune rémunération	9 octobre 2012
<b>Analyse Anses :</b>	<b>Pas de risque de conflit d'intérêt par rapport à la thématique de la saisine</b>	
<b>SQUINAZI</b>	<b>Fabien</b>  <b>1.1.</b> Laboratoire d'Hygiène de la Ville de Paris : Directeur	13 avril 2012
<b>Analyse Anses :</b>	<b>Pas de risque de conflit d'intérêt par rapport à la thématique de la saisine</b>	

## 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
<b>ANALYSE ANSES :</b>		
<b>BELHADJ-TAHAR</b>	<p><b>Hafid</b></p> <p><b>1.1</b> 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><b>1.2</b> Clinique Marigny : Médecin (1992 à 2012)</p> <p><b>2.3</b> 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<sup>ème</sup>, 4<sup>ème</sup> et 5<sup>ème</sup> générations (2012 – en cours) (aucune rémunération).</p> <p><b>Analyse Anses :</b> <b>Pas de risque de conflit d'intérêt par rapport à la thématique de la saisine</b></p>	11 janvier 2013
<b>ANALYSE ANSES :</b>		
<b>BLANCHARD</b>	<p><b>Myriam</b></p> <p><b>1.1</b> Institut de veille sanitaire : chargée de projet (06/2002)</p> <p><b>2.4</b> 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><b>Analyse Anses :</b> <b>Pas de risque de conflit d'intérêt par rapport à la thématique de la saisine</b></p>	23 novembre 2012
<b>ANALYSE ANSES :</b>		
<b>BONVALLOT</b>	<p><b>Nathalie</b></p> <p><b>1.1</b> 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><b>1.2</b> AFSSET, Chef de projet, (Du 06/03 au 10/08).</p> <p><b>2.1</b> 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><b>2.2.</b> WHO (World Health Organization): Membre d'un groupe d'expert, (De 01/08 au 12/09). Rémunération au déclarant.</p> <p><b>2.4.</b> University of Texas, Austin, several sponsors for this event: Dell, Battelle, 3M, GDF, AAF, US EPA... See: <a href="http://lifelong.engr.utexas.edu/2011/sponsors.html">http://lifelong.engr.utexas.edu/2011/sponsors.html</a>. 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 <a href="http://www.hb2009.org/sponsor_acknowledgments">http://www.hb2009.org/sponsor_acknowledgments</a> 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 <a href="http://www.elsevier.com/journals/international-journal-of-hygiene-and-environmental-health/1438-4639">http://www.elsevier.com/journals/international-journal-of-hygiene-and-environmental-health/1438-4639</a> (article), Indoor environment and children's health: recent developments in chemical, microbial, physical and social aspects. (2011). Aucune rémunération. Indoor Air (Sponsor unknown, see <a href="http://eu.wiley.com/WileyCDA/WileyTitle/productCd-INA.html">http://eu.wiley.com/WileyCDA/WileyTitle/productCd-INA.html</a> (article), Health ranking of ingested semi-volatile organic</p>	

NOM	Prénom <i>Rubrique de la DPI</i> Description de l'intérêt <b>Analyse Anses :</b> <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 <a href="http://onlinelibrary.wiley.com/journal/10.1002/%28ISSN%291863-0669">http://onlinelibrary.wiley.com/journal/10.1002/%28ISSN%291863-0669</a> (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><b>Analyse Anses :</b> <b>Pas de risque de conflit d'intérêt par rapport à la thématique de la saisine</b></p>	
<p><b>CABANES</b></p>	<p><b>Pierre-André</b></p> <p><b>1.1</b> 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><b>2.1</b> 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><b>2.2</b> 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><b>2.3</b> 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><b>Analyse Anses :</b> <b>Pas de risque de conflit d'intérêt par rapport à la thématique de la saisine</b></p>	<p>26 novembre 2012</p>
<p><b>CAILLAUD</b></p>	<p><b>Denis</b></p>	<p>30 mars 2011</p>

NOM	Prénom <i>Rubrique de la DPI</i> Description de l'intérêt	Date de déclaration des intérêts
<b>Analyse Anses :</b>	<i>en cas de lien déclaré</i>  Aucun lien déclaré	
<b>Analyse Anses :</b>	/	
<b>ENRIQUEZ</b>	<p><b>Brigitte</b></p> <p><b>1.1 et 1.2</b> Ministère de l'Agriculture : professeur pharmacie-toxicologie (depuis 1979) Gérant société EURL (depuis 2011)</p> <p><b>2.1</b> 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<sup>ère</sup> 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<sup>ème</sup> classe : membre extérieur du jury (2011) (aucune rémunération) évaluation de l'activité 2009-2010 des charges de recherche de 1<sup>ère</sup> 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><b>2.2</b> 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><b>Analyse Anses :</b> <b>Pas de risque de conflit d'intérêt par rapport à la thématique de la saisine</b></p>	26 octobre 2012
<b>GOUJIL</b>	<p><b>Ghislaine</b></p> <p><b>1.1</b> LCPP : Ingénieur en chef responsable de la section "Air et Mesures" du pôle Environnement du LCPP. (07/2000).</p> <p><b>2.2</b> 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).</p>	10 décembre 2012

NOM	Prénom <i>Rubrique de la DPI</i> Description de l'intérêt <i>Analyse Anses :</i> <i>en cas de lien déclaré</i>	Date de déclaration des intérêts
	<p>Aucune rémunération. OQAI/CSTB : Membre, GT BBC Chimie (Depuis 04/2012). Aucune rémunération.</p> <p><b>2.3</b></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><b>2.4</b></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><b>6.</b></p>	

NOM	Prénom <i>Rubrique de la DPI</i> Description de l'intérêt	Date de déclaration des intérêts
<b>Analyse Anses :</b>	<i>en cas de lien déclaré</i>	
<b>Analyse Anses :</b>	Cours sur la réglementation des émissions de sources mobiles : Université de Versailles, Master II Qualub (2008).	
<b>Analyse Anses :</b>	<b>Pas de risque de conflit d'intérêt par rapport à la thématique de la saisine</b>	
<b>GRIMALDI</b>	<b>Frédérique</b>	26 Novembre 2012
<b>Analyse Anses :</b>	<b>Pas de risque de conflit d'intérêt par rapport à la thématique de la saisine</b>	
<b>GRIMALDI</b>	<p><b>1.1</b> 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).</p> <p><b>Analyse Anses :</b> <b>Pas de risque de conflit d'intérêt par rapport à la thématique de la saisine</b></p>	26 Novembre 2012
<b>GUILLOUSSOU</b>	<b>Gaëlle</b>	30 novembre 2012
<b>Analyse Anses :</b>	<p><b>1.1</b> EDF Service des Etudes Médicales : Ingénieur Chercheur - Evalueur de risques sanitaires, (Depuis 08/2000).</p> <p><b>2.2</b> 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).</p> <p><b>2.3</b> 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.</p> <p><b>2.4</b> 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</p>	

NOM	Prénom <i>Rubrique de la DPI</i> Description de l'intérêt <b>Analyse Anses :</b> <i>en cas de lien déclaré</i>	Date de déclaration des intérêts
	<p>2, February, 2007. Aucune rémunération.</p> <p>Article scientifique paru dans la revue ERS : Caractérisation de l'efficacité chimique et particulaire d'un épurateur d'air 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 &amp; 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 &amp; 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><b>6.</b></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><b>Analyse Anses :</b> <b>Pas de risque de conflit d'intérêt par rapport à la thématique de la saisine</b></p>	
<b>LARBRE</b>	<p><b>Juliette</b></p> <p><b>1.1</b></p> <p>Mairie de Paris - LHVP : chargé de mission (depuis septembre 2011)</p>	23/11/2012

NOM	Prénom <i>Rubrique de la DPI</i> Description de l'intérêt	Date de déclaration des intérêts
<b>Analyse Anses :</b>	<i>en cas de lien déclaré</i>	
	<p><b>1.2</b></p> <p>INERIS : Ingénieur dans le pôle Risques Chroniques / Air intérieur (2009 à 2011) Airinspace : Ingénieur de recherche (2006 – 2009)</p> <p><b>Analyse Anses</b> <b>Pas de risque de conflit d'intérêt par rapport à la thématique de la saisine</b></p>	
<b>LECLERC</b>	<p><b>Nathalie</b></p> <p><b>1.1</b></p> <p>ASPA : ingénieur d'étude (depuis octobre 2000)</p> <p><b>2.2</b></p> <p>Anses : Expert rapporteur dans le cadre de la saisine n° 2012-SA-0093. (Avis relatif à l'élaboration de valeurs indicatives associant CO<sub>2</sub> dans l'air intérieur et effet sanitaires) (11/2012 – 04/2013) (rémunération au déclarant)</p> <p>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)</p> <p>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)</p> <p>CSTB : membre du conseil Scientifique de l'OQAI (06/2011 – en cours) (aucune rémunération)</p> <p><b>2.3</b></p> <p>ARS – Alsace : Suivi et organisation de la QAI en Alsace – situation dégradée. (2010 – 2014) (rémunération de son organisme d'appartenance)</p> <p>EDF - ES Strasbourg : Suivi de la QAI dans des maisons rénovées (2012 – 2013) (rémunération de son organisme d'appartenance)</p> <p>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)</p> <p>ADEME –Primequal : Projet MERMAID - recherche QAI dans des bâtiments performants (2012 – 2015) (rémunération de son organisme d'appartenance)</p> <p>CSTB : Instrumentation QAI bureaux (2012) (rémunération de son organisme d'appartenance)</p> <p>En partenariat avec Atmosf'air Bourgogne (AASQA) : Instrumentation bureaux tour à énergie positive (2012 – 2013) (rémunération de son organisme d'appartenance)</p> <p>ADEME Alsace : Suivi QAI pour les logements chauffés au bois (2012) (rémunération de son organisme d'appartenance)</p> <p>ARTE, DIRECCTE Colmar, M2A, communes... Suivi QAI à la demande de gestionnaires d'ERP ou bureaux... (2008 – 2012)</p>	<p>11 décembre 2012</p>

NOM	Prénom <i>Rubrique de la DPI</i> Description de l'intérêt	Date de déclaration des intérêts
<b>Analyse Anses :</b>	<p>(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> <p><b>2.4</b> AMIRA, Association de Membres Insuffisants Respiratoires d'Alsace : Article sur la qualité de l'air intérieur (2012) (aucune rémunération) APPA Alsace : Conférence débat « Matériaux de construction et santé » (2009) (aucune rémunération) Conseil Général 67 : Atelier qualité de l'air intérieur et éco-matériaux (2010) (aucune rémunération) Salon Energivie Mulhouse 2011, Parc des expositions - Mulhouse : Intervention sur la qualité de l'air intérieur et les matériaux (2011) (aucune rémunération) Pôle Energivie. Soprema Natura Concept CUS : Inauguration de la maison AA Place Kléber – Strasbourg. Quelle santé dans l'habitat du futur (2011) (aucune rémunération) AMO : Table ronde : les aventuriers du BBC. Bureaux de Steelcase- 67300 Schiltigheim Qualité de l'air intérieur (2011) (aucune rémunération) UHA - Université de Haute Alsace, Campus UHA Mulhouse : Pollution de l'air intérieur : quels risques et comment la prévenir (2012) (aucune rémunération) Ordre des architectes – Strasbourg : Vendredi de l'INFO - Strasbourg /Colmar. Qualité de l'air intérieur et photocatalyse (avec OQAI) (2012) (aucune rémunération) Mutualité Française d'Alsace : Intervention sur la qualité de l'air intérieur (2011) (aucune rémunération) MACIF Guebwiller : Intervention sur la qualité de l'air intérieur (2012) (aucune rémunération) Salon Energivie Mulhouse 2012, Parc des expositions - Mulhouse : Intervention sur la qualité de l'air intérieur et les matériaux (2012) (aucune rémunération) 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><b>6</b> Membre SFSE</p> <p><b>Analyse Anses :</b> <b>Pas de risque de conflit d'intérêt par rapport à la thématique de la saisine</b></p>	
<b>MANDIN</b>	<p><b>Corinne</b></p> <p><b>1.1</b> Centre scientifique et technique du bâtiment (CSTB) : Chef de Division (depuis 2009)</p>	13 janvier 2013

NOM	Prénom <i>Rubrique de la DPI</i> Description de l'intérêt <i>en cas de lien déclaré</i>	Date de déclaration des intérêts
<b>Analyse Anses :</b>	<p><b>1.2</b> INERIS : Ingénieur d'études et de recherche (2001 à 2009)</p> <p><b>2.1</b> Membre du Conseil d'administration de l'association loi 1901 RISE, Réseau International Santé Environnement (2006 à 2010) (aucune rémunération)</p> <p><b>2.2</b> 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><b>2.3</b> 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><b>2.4</b> 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 formaldehyde in France (aucune rémunération) Revue CLEAN : Article scientifique - Development of French Indoor Air Quality Guidelines (2009) (aucune rémunération)</p> <p><b>6</b> 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>	
<b>Analyse Anses</b>	<b>Pas de risque de conflit d'intérêt par rapport à la thématique de la saisine</b>	

NOM	Prénom <i>Rubrique de la DPI</i> Description de l'intérêt <i>en cas de lien déclaré</i>	Date de déclaration des intérêts
<b>ANALYSE ANSES :</b>	<b>MARCHAND</b> <b>Caroline</b> <b>1.1</b> INERIS : Ingénieur d'études et de recherche (depuis janvier 2008) <b>1.2</b> Manpower scientifique : Chargée de mission (intérim pour Renault au technocentre) (2007-2008) <b>2.1</b> Observatoire de la qualité de l'air intérieur (OQAI) : Membre du Conseil scientifique (06/2012 – en cours) (aucune rémunération) <b>2.2</b> AFNOR, association française de normalisation : membre de la commission X 46-1 (relative à l'air intérieur) (10/2008 - en cours) (aucune rémunération) <b>2.4</b> ISIAQ, International society for indoor air quality : Conférence Healthy buildings, Brisbane - Australie. Présentation orale (07/2012) (aucune rémunération) 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)	26 novembre 2012
<b>ANALYSE ANSES :</b>	<b>Pas de risque de conflit d'intérêt par rapport à la thématique de la saisine</b>	
<b>ANALYSE ANSES :</b>	<b>MILLET</b> <b>Maurice</b> <b>1.1</b> Université de Strasbourg : Professeur des universités (depuis septembre 1999) <b>2.2</b> Réseau RSEIN : Analyse d'articles scientifiques pour le bulletin "Info Santé Environnement Intérieur" (01/2010 – 12/2012) (rémunération au déclarant)	4 décembre 2012
<b>ANALYSE ANSES :</b>	<b>Pas de risque de conflit d'intérêt par rapport à la thématique de la saisine</b>	
<b>ANALYSE ANSES :</b>	<b>MOSQUERON</b> <b>Luc</b> <b>1.1</b> Veolia Environnement Recherche et Innovation (VERI) : Expert (depuis septembre 2008) <b>1.2</b> INERIS : Ingénieur (2005-31/08/2008) <b>2.1</b> 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	6 décembre 2012

NOM	Prénom <i>Rubrique de la DPI</i> Description de l'intérêt <b>Analyse Anses :</b> <i>en cas de lien déclaré</i>	Date de déclaration des intérêts
	<p>cours) (aucune rémunération)</p> <p><b>2.2</b> Anses : Rédacteur Bulletin de Veille Scientifique (2009 - 2010) (rémunération de son organisme d'appartenance) INERIS - Réseau RSEIN : membre du comité de rédaction du bulletin RSEIN (2010 – en cours) (aucune rémunération)</p> <p><b>2.3</b> SFSE : Membre du groupe de travail "Méthodologie d'évaluation des risques sanitaires"(2010 – en cours) (aucune rémunération)</p> <p><b>2.4</b> 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 ? Réglementation, 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><b>6</b> 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><b>Analyse Anses :</b> <b>Pas de risque de conflit d'intérêt par rapport à la thématique de la saisine</b></p>	
<b>TUDURI</b>	<p><b>Ludovic</b></p> <p><b>1.1</b> Institut de recherche en santé et sécurité au travail : chercheur (depuis octobre 2011)</p> <p><b>1.2</b></p>	10 décembre 2012

<b>NOM</b>	<b>Prénom</b> <i>Rubrique de la DPI</i> Description de l'intérêt	<b>Date de déclaration des intérêts</b>
<b>Analyse Anses :</b>	<i>en cas de lien déclaré</i>	
<b>Analyse Anses :</b>	IUT de Périgueux Université de Bordeaux IV : Maître de conférence (11/2004 – 09/2011) <b>2.2</b> Association canadienne de normalisation : expert vêtements de protection chimique (01/2011) (aucune rémunération) <b>Pas de risque de conflit d'intérêt par rapport à la thématique de la saisine</b>	

## 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](http://www.anses.fr)