
Construction de VGAI mélange :

Etude de cas pour un mélange de substances irritantes

Autosaisine « 2016-SA-0101 – VGAI Mélange »

RAPPORT d'expertise collective

Comité d'experts spécialisé « Valeurs sanitaires de référence »

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

Groupe de travail « VGAI mélange »

Mars 2021

Citation suggérée

Anses. (2021). Construction de VGAI mélange : Etude de cas pour un mélange de substances irritantes. (autosaisine 2016-SA-0101). Maisons-Alfort : Anses, 118 p

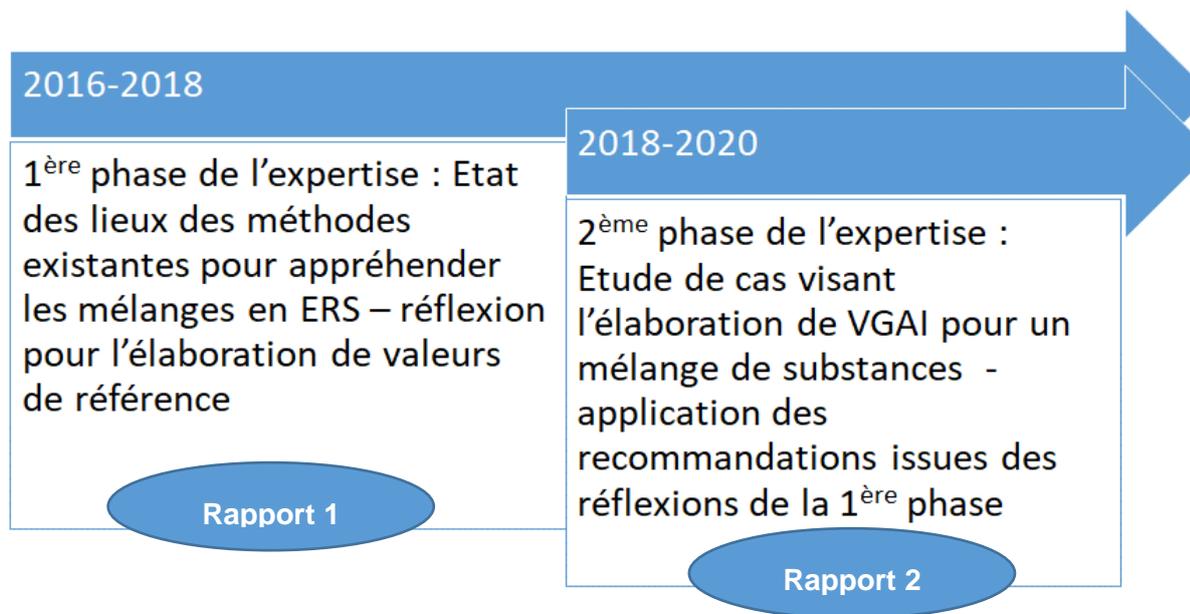
Mots clés

Français : Mélange, effet, risque cumulé, méthodes, valeur guide, irritants

Anglais : Mixture, effect, cumulative risk, methods, guideline value, irritative compounds

Préambule

L'Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation de l'environnement et du travail (Anses) a lancé en 2016 des travaux d'expertise collective sur la prise en compte de mélanges de substances chimiques dans le cadre de ses missions pérennes d'élaboration de valeurs de référence. Ces réflexions, notamment axées sur les valeurs guides de l'air intérieur (VGAI), ont été organisées en 2 phases (cf. Figure) et ont mobilisé 2 comités d'experts spécialisés (CES) : le CES « Valeurs sanitaires de référence (CES VSR) » et le CES « Evaluation des risques liés aux milieux aériens (CES Air) ».



ERS : Evaluation des risques sanitaires

Figure 1 : Phases de l'expertise réalisée sur l'élaboration de valeur de référence

Pour intégrer les nombreux travaux de recherche sur les mélanges, un premier rapport (*Rapport 1*) dresse un état des lieux des méthodes existantes pour prendre en compte les mélanges dans les domaines de l'évaluation des risques sanitaires et de la construction de valeurs de référence. Ce rapport propose finalement une série de recommandations méthodologiques d'une part sur le choix des contaminants, et d'autre part sur les méthodes à employer pour la construction de valeurs de référence pour un mélange. Il constitue un socle méthodologique qu'il est nécessaire d'éprouver *via* la mise en œuvre d'études de cas.

Ainsi, un deuxième rapport correspondant à une étude de cas (*Rapport 2*) lancée en 2018, a mis en application les recommandations issues du *Rapport 1* en vue de l'élaboration de VGAI pour un mélange d'aldéhydes élargi à d'autres substances irritantes présentes dans l'air intérieur. Ce deuxième rapport est structuré selon les recommandations du premier rapport et permet de comprendre les possibilités d'application des modèles existants.

Plus largement, les enseignements issus de ces premiers travaux ont vocation à alimenter les réflexions méthodologiques pour la prise en compte des mélanges au sein de l'Agence, notamment dans le cadre de la mise à jour du guide méthodologique pour la construction de valeurs de référence. La nouvelle version à venir de ce guide comportera ainsi un volet dédié à la problématique de la prise en compte des mélanges dans le cadre de l'élaboration de valeurs de référence.

Présentation des intervenants

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

GROUPE DE TRAVAIL (2019-2021)

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

Mme Nathalie BONVALLOT – Enseignant chercheur (EHESP) – Spécialités : toxicologie, évaluation des risques sanitaires.

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

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

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

COMITÉS D'EXPERTS SPÉCIALISÉS

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

Président

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

Membres

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

M. Stéphane BINET – Pharmacien toxicologue à la direction scientifique à l'INRS – Compétences : toxicologie générale et industrielle

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

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

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

Mme Mounia EL-YAMANI – Responsable d'unité à Santé publique France (anciennement Institut de Veille sanitaire) – Compétences : Docteur es science en biochimie, toxicologie. (Démission en juin 2019)

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

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

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

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

Mme Yuriko IWATSUBO – Médecin épidémiologiste à Santé publique France (anciennement Institut de Veille sanitaire) – Compétences : épidémiologie des risques professionnels

Mme Cécile KAIRO – Évaluateur de risques sanitaires - (anciennement Institut de Veille sanitaire) Compétences : Docteur en pharmacie spécialisé en environnement, toxicologie générale et évaluation des risques

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

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

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

Mme Florence PILLIERE – Conseiller médical en toxicologie à l'INRS – Compétences : médecine du travail, toxicologie, IBE. (Experte jusqu'en mars 2019).

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

M. Henri SCHROEDER – Enseignant chercheur à l'URAFPA, INRA USC 340, Faculté des Sciences et Technologies, Université de Lorraine - Pharmacien biologiste - Compétences : Neurotoxicité, comportement animal, développement cérébral, exposition périnatale

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

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

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

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

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

Présidente

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

Vice-président

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

Membres

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Président

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

Vice-président

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

Membres

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

M. Henri SCHROEDER – Professeur associé à la Faculté des Sciences et Technologies de l'Université de Lorraine– Laboratoire CALBINOTOX, EA 7488 - Pharmacien neurobiologiste -

Compétences : Neurotoxicité, polluants environne taux, comportement animal, développement cérébral, exposition périnatale

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

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

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

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

Présidente

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

Vice-président

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

Membres

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

PARTICIPATION ANSES

Coordination et contribution scientifique

Mme Emmanuelle DURAND - Direction de l'évaluation des risques

Mme Clémence FOURNEAU - Direction de l'évaluation des risques

Mme Marion KEIRSBULCK – Direction de l'évaluation des risques

Secrétariat administratif

Mme Sophia SADDOKI – Anses

Mme Isabelle PIERI – Anses

SOMMAIRE

Préambule	3
Présentation des intervenants	4
SOMMAIRE	12
Sigles et abréviations	14
Liste des tableaux	16
Liste des figures	16
Liste des équations	17
1 Contexte, objet et modalités de réalisation de l'expertise.....	18
1.1 Contexte	18
1.2 Objet de la saisine	18
1.3 Modalités de traitement : moyens mis en œuvre et organisation	19
1.4 Prévention des risques de conflits d'intérêts	19
2 Présentation de la démarche de l'expertise	20
2.1 Résumé du rapport d'étape 1	20
2.2 Démarche retenue pour l'étude de cas	23
3 Choix des substances constituant le mélange	24
3.1 Identification des substances irritantes potentiellement présentes dans les environnements intérieurs	24
3.1.1 Données d'occurrence dans les environnements intérieurs.....	24
3.1.2 Identification de substances irritantes (Classifications CLP)	24
3.1.3 Croisement des données d'occurrence et de classification irritant CLP	25
3.2 Identification des co-expositions les plus fréquentes dans les environnements intérieurs	25
3.3 Regroupement par famille chimique (aldéhydes)	26
3.4 Consultation d'experts	26
3.5 Composition du mélange	26
4 Sélection d'un modèle de construction de valeur guide	28
4.1 Définitions de l'irritation	28
4.1.1 Irritation sensorielle (effet chimio-sensoriel)	28
4.1.2 Irritation lésionnelle (effets cytotoxiques locaux)	30
4.1.4 Evaluation de l'irritation.....	32
4.1.4.1 Evaluation clinique et/ou expérimentale.....	32
4.1.4.2 Evaluation réglementaire.....	32
4.2 Effets irritants des substances du mélange	33
4.2.1 Méthode de recherche et sélection des données	33
4.2.2 Synthèse des données quantitatives disponibles pour les substances individuelles	34
4.2.3 Bilan de l'étude des interactions des substances en mélange	37
4.3 Etude approfondie de l'indicateur de toxicité « RD50 »	38

4.3.1	Définition et modes de détermination de la RD50	38
4.3.1.1	Méthodes expérimentales (Test d'Alarie)	38
4.3.1.2	Approches <i>in silico</i> (régression linéaire simple, QSAR, PBPK)	38
4.3.2	Utilisation de la RD50 pour construire des valeurs sanitaires de référence chez l'humain	38
4.3.2.1	Corrélations entre la RD50 et des valeurs de référence ou des indicateurs toxicologiques	38
4.3.2.2	Transposition inter-espèces	39
4.3.2.3	Transposition temporelle	39
4.3.3	Données quantitatives des RD50 disponibles dans la littérature	41
4.3.3.1	Substances du mélange	41
4.3.3.2	Substances hors mélange	42
4.4	Mise en œuvre d'une approche par facteurs de puissance relative (RPF).....	44
4.4.1	Choix des substances	44
4.4.2	Détermination des facteurs de puissance relative (RPF) pour les substances du mélange	46
5	Limites et incertitudes	48
6	Conclusions relatives à l'étude de cas.....	52
7	Bibliographie.....	53
ANNEXES		66
Annexe 1 : Irritation dans le règlement CLP (Classification, étiquetage et emballage des substances et mélanges).....		67
Annexe 2 : Présentation des limites de détection et/ou de quantification des substances du groupe de départ recherchées en France dans les campagnes de mesures disponibles		72
Annexe 3 : Consultation d'experts pour le choix des substances constituant le mélange..		73
Annexe 4 : Liste des substances entrant dans la composition du mélange initial et critères d'inclusion associés.....		74
Annexe 5 : Rappels anatomiques concernant l'œil et les voies respiratoires.....		75
Annexe 6 : Méthodes d'essais pour l'évaluation de l'irritation/la corrosion.....		83
Annexe 7 : Valeurs de référence disponibles pour les effets irritants aigus ou chroniques des substances du mélange.....		90
Annexe 8 : Recensement des données quantitatives sur les effets irritants des substances du mélange.....		96
Annexe 9 : Données quantitatives recensées concernant les effets irritants des substances du mélange.....		98
Annexe 10 : Données sur les interactions des irritants en mélange.....		109
Annexe 11 : Utilisation de l'approche <i>in silico</i> pour la détermination des RD50		113
Annexe 12 : Utilisation de la RD50 pour construire des valeurs sanitaires de référence chez l'humain		116
Annexe 13 : RD50 pour les substances hors mélange initial		121

1 Sigles et abréviations

- 2 ACGIH : *American Conference of Governmental Industrial Hygienists*
- 3 AChE : Acétylcholinestérase
- 4 AhR : *Aryl hydrocarbon Receptor*
- 5 ATP : Adénosine triphosphate
- 6 ATSDR : *Agency for Toxic Substances and Disease Registry*
- 7 BMD : Benchmark Dose
- 8 CAS : *Chemical Abstract Service*
- 9 CES : Comité d'experts spécialisé
- 10 CES Air : CES « évaluation des risques liés aux milieux aériens »
- 11 CES VSR : CES « valeurs sanitaires de référence »
- 12 CLI : Concentration limite d'intérêt
- 13 CLP :
- 14 CNL2 : Seconde campagne nationale « Logements »
- 15 COV : Composés organiques volatils
- 16 CYP P450 : Cytochrome P450
- 17 DL50 : Dose létale 50
- 18 DNEL : *Derived No-Effect Level* (en français : dose dérivée sans effet - effet à seuil de dose)
- 19 DO : Densité optique
- 20 ECHA : *European chemicals agency* (en français : Agence européenne des substances chimiques)
- 21 ECh : épithélium cornéen humain
- 22 EChR : épithélium cornéen humain reconstitué
- 23 EFSA : *European Food Safety Authority* (en français : Autorité européenne de sécurité des aliments)
- 24 FL : fuite de fluorescéine
- 25 GT : Groupe de travail
- 26 HAP : Hydrocarbures aromatiques polycycliques
- 27 HI : *Hazard index*
- 28 HPLC : chromatographique en phase liquide
- 29 ICPE : Installations classées pour la protection de l'environnement
- 30 INERIS : Institut National de l'Environnement Industriel et des Risques
- 31 INRS : Institut National de Recherche et de Sécurité
- 32 IPCS : *International Programme on Chemical Safety*
- 33 IRSST : Institut de Recherche Robert-Sauvé en Santé et en Sécurité du Travail
- 34 LD : Lignes directrices
- 35 LOAEL/C : *Lowest observed adverse effect level/concentration* (en français : D/CMENO :
36 Dose/Concentration Minimale avec Effet Néfaste Observé)
- 37 MDCK : cellules Madin-Darby Canine Kidney
- 38 MRL : *Minimal Risk Level*
- 39 NO2 : dioxyde d'azote
- 40

- 1 NOAEL/C : *No observed adverse effect level/concentration* (en français : D/CSENO :
2 Dose/Concentration Sans Effet Néfaste Observé)
3 OCDE : Organisation de coopération et de développement économiques
4 OQAI : Observatoire de la qualité de l'air intérieur
5 OMS : Organisation Mondiale de la Santé
6 OPCB : Opacité et de perméabilité de la cornée bovine
7 OPI : Œil de poulet isolé
8 OSHA : *Occupational Safety and Health Administration*
9 PBPK : *Physiologically based pharmacokinetics*.
10 POD : *Point of departure*
11 PODI : *Point of departure index*
12 QD : Quotient de danger (en anglais: Hazard quotient)
13 QSAR : *Quantitative structure-activity relationships* (en français : relation quantitative structure-
14 activité)
15 RADS : Reactive Airways Dysfunction Syndrome (en français : syndrome de dysfonction réactive
16 des voies aériennes)
17 RD : *Respiratory rate decrease* (en français : diminution de la fréquence respiratoire)
18 RD50 : *50 % Respiratory rate decrease*
19 REACH: *Registration, Evaluation and Authorisation of Chemicals*
20 RIVM : Rijksinstituut voor Volksgezondheid en Milieu (en français : Institut national néerlandais de
21 la santé publique et de l'environnement).
22 RPF : *Relative potency factor* (en français : facteur de puissance relative)
23 SCHER : *Scientific Committee on Health and Environmental Risks*
24 SGH : Système Général Harmonisé pour la Classification et l'Étiquetage des produits chimiques
25 SIIV : Score d'irritation in vitro
26 SIL : Score d'irritation LLBO (opacitomètre à lumière laser),
27 SIRC : cellules de cornée de lapin du Statens Seruminstitut
28 TEF : *Toxicity equivalency factor*
29 TIO : Test d'irritation oculaire
30 TLV : *Threshold limit values*
31 TRPV : *Transient receptor potential vanilloid*
32 UF : *Uncertainty factor*
33 US EPA : *United States Environment Protection Agency*
34 VGAI : Valeur guide de qualité d'air intérieur
35 VLEP : Valeur limite d'exposition professionnelle
36 VR : *Vanilloid receptors*
37 VRI : voies respiratoires inférieures
38 VRS : Voies respiratoires supérieures
39 VSR : Valeur sanitaire de référence
40 VTR : Valeur toxicologique de référence
41 WHO : *World health organisation*
42

1 Liste des tableaux

2	Tableau 1 : Classifications et mentions de danger retenues pour la constitution du mélange d'intérêt	24
3	Tableau 2 : Mécanismes des lésions pulmonaires provoquées par des substances irritantes inhalées (D'après	
4	Ryon et Rom, 2012)	31
5	Tableau 3 : RD50 chez la souris identifiées pour les substances du mélange	41
6	Tableau 4 : RPF calculés pour les substances du mélange final	47
7	Tableau 5 : Sources d'incertitudes et impacts sur la prise en compte des risques d'effets irritants liés aux	
8	mélanges présents dans les environnements intérieurs	50
9	Tableau 6 : Synthèse des classifications et mentions de danger retenues pour la constitution du mélange	
10	d'intérêt	67
11	Tableau 7 : Critères de classification des substances pour des effets d'irritation	70
12	Tableau 8 : Synonymes et N°CAS des substances du mélange considérées dans les recherches	
13	bibliographiques	97
14	Tableau 9 : Synthèse des données quantitatives relatives aux effets irritants des substances du mélange pour	
15	des expositions aiguës	98
16	Tableau 10 : Synthèse des données quantitatives relatives aux effets irritants des substances du mélange	
17	pour des expositions subaiguës	106
18	Tableau 11 : Synthèse des données quantitatives relatives aux effets irritants des substances du mélange	
19	pour des expositions subchroniques	107
20	Tableau 12 : Synthèse des données quantitatives relatives aux effets irritants des substances du mélange	
21	pour des expositions chroniques	108
22	Tableau 13 : Descripteurs considérés par (Alarie <i>et al.</i> , 1998)	113
23	Tableau 14 : Propositions de relations entre les valeurs de concentration de la RD50 et les valeurs de référence	
24	industrielles et environnementales (d'après Kane <i>et al.</i> , 1979)	117
25	Tableau 15 : Valeurs de RD50 (en mg.m ⁻³), LOAEL estimés à partir des RD50, valeurs de LOAEL pour	
26	l'irritation sensorielle oculaire proposées chez l'humain pour plusieurs polluants des environnements	
27	intérieurs (adapté et traduit d'après Wolkoff 2013)	120
28		

29 Liste des figures

30	Figure 1 : Phases de l'expertise réalisée sur l'élaboration de valeur de référence	3
31	Figure 2 : Résultats du croisement des données de l'OQAI et des données relatives au caractère irritant	
32	oculaire et/ou respiratoire des substances	25
33	Figure 3 : Regroupement par familles chimiques des 15 substances du mélange	27
34	Figure 4 : Synthèse de la démarche de sélection des substances entrant dans la composition du mélange	27
35	Figure 5 : Disponibilité et répartition des données quantitatives associées aux effets irritants des substances	
36	du mélange pour des expositions aiguës et subaiguës	35
37	Figure 6 : Disponibilité et répartition des données quantitatives associées aux effets irritants des substances	
38	du mélange pour des expositions subchroniques et chroniques.	36
39	Figure 7 : Substances disposant de RD50 et fréquemment rencontrées dans les environnements intérieurs,	
40	intégrées au mélange final	45
41	Figure 8 : Principe de la méthode de sélection du mélange final d'intérêt	45
42	Figure 9 : Divers compartiments de l'œil externe susceptibles d'entrer en contact avec des substances	
43	chimiques, et composition du film lacrymal (traduit d'après Wolkoff <i>et al.</i> , 2003)	75
44	Figure 10 : Schéma des voies neuronales et des effecteurs activés à la suite de la stimulation du nerf trijumeau	
45	(d'après Buchholz <i>et al.</i> , 2017)	76
46	Figure 11 : Schéma des voies respiratoires (adapté d'après Shusterman <i>et al.</i> , 2003)	77

1	Figure 12 : Schéma de l'innervation sensorielle (système trigéminal) et de l'innervation du système olfactif	
2	(Shusterman, 1992) _____	79
3	Figure 13 : Anatomie de la région laryngo-pharyngée (Source : Sasegbon et Hamdy, 2017) _____	80
4	Figure 14 : Structure des voies respiratoires inférieures (figure adaptée de Weibel 1963) _____	81
5	Figure 15 : Groupements _____	114
6	Figure 16 : Corrélation entre RD50 et VLEP (d'après Alarie, Nielsen et Schaper, 2000) _____	118

7

8 Liste des équations

9	Équation 1 : Principe de calcul du HI _____	21
10	Équation 2 : Principe de calcul du PODI _____	21
11	Équation 3 : Principe de calcul de D_{mix} et TEQ _____	22
12	Équation 4 : Calcul des facteurs de puissance relative pour les substances i du mélange (RPF $_i$) _____	46
13	Équation 5 : Calcul de la concentration normalisée du mélange (C $_m$) _____	47

14

15

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

1.1 Contexte

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

Dans le domaine des substances chimiques, le nombre de composés enregistrés par le Chemical Abstract Service (CAS) était de 34 millions en 2008 (Stewart and Carter, 2009). En 2018, plus de 17 000 substances individuelles avaient été enregistrées dans le cadre de la réglementation européenne REACh (*Registration, Evaluation and Authorisation of Chemicals*) (règlement n°1907/2006). Le nombre exact de substances chimiques sur le marché de l'Union européenne n'est pas connu précisément mais l'agence européenne des substances chimiques (ECHA) l'estimait en 2017 à près de 140000 substances (<https://echa.europa.eu/fr/registration-statistics-infograph#>).

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

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

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

1.2 Objet de la saisine

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

Ainsi, en complément de la proposition de VGAI pour des substances individuelles, l'Anses souhaite élaborer des VGAI pour des mélanges de substances chimiques.

1 Pour intégrer les nombreuses réflexions sur la prise en compte des effets de mélanges, un travail
2 en deux étapes a été initié en 2016 avec les CES « valeurs sanitaires de référence » (CES VSR) et
3 « évaluation des risques liés aux milieux aériens » (CES Air) en charge du suivi des travaux VGAI :

4 1. Réalisation d'un état des lieux des méthodes existantes pour prendre en compte les
5 mélanges dans le domaine de l'évaluation des risques sur la santé et pour la construction de
6 valeurs de référence.

7 2. Construction de VGAI mélange : Etude de cas pour un mélange de substances irritantes.

8 Le présent rapport concerne l'étape 2 de ces travaux. Il s'agit d'une mise en application des
9 recommandations issues du rapport d'étape 1 « Etat des connaissances sur les approches
10 existantes pour la prise en compte des mélanges - Réflexion pour l'élaboration de valeurs de
11 référence » en vue de l'élaboration de VGAI pour un mélange d'aldéhydes et d'autres substances
12 irritantes présentes dans l'air intérieur (un résumé du rapport d'étape 1 est proposé dans le chapitre
13 2.1).

14 Le présent rapport décrit le cheminement méthodologique mis en œuvre pour cette étude de cas qui
15 vise à proposer une VGAI pour un mélange d'irritants. Plus largement, les enseignements issus de
16 cette mise en application ont pour vocation à alimenter les réflexions sur l'élaboration de méthodes
17 pour la prise en compte des effets des mélanges au sein de l'Agence, notamment dans le cadre de
18 la mise à jour du guide méthodologique pour la construction de valeurs de référence.

19 20 **1.3 Modalités de traitement : moyens mis en œuvre et organisation**

21 L'Anses a confié au groupe de travail (GT) « VGAI Mélange », rattaché aux comités d'experts
22 spécialisé « Valeurs sanitaires de référence » et « Evaluation des risques liés aux milieux aériens »
23 l'instruction de la seconde étape de cette autosaisine.

24 Les travaux d'expertise du GT ont été soumis et discutés régulièrement aux deux CES (tant sur les
25 aspects méthodologiques que scientifiques). Le rapport produit par le GT tient compte des
26 observations et éléments complémentaires transmis par les membres des deux CES.

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

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

30 31 **1.4 Prévention des risques de conflits d'intérêts**

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

35 Les déclarations d'intérêts des experts sont publiées sur le site internet unique DPI-Santé, mis en
36 œuvre par le Ministère de la Santé ([https://dpi.sante.gouv.fr/dpi-public-
37 webapp/app/consultation/accueil](https://dpi.sante.gouv.fr/dpi-public-webapp/app/consultation/accueil)).

2 Présentation de la démarche de l'expertise

2.1 Résumé du rapport d'étape 1

La première étape de l'expertise visait à réaliser un état des lieux des méthodes existantes pour prendre en compte les mélanges dans le domaine de l'évaluation des risques pour la santé humaine et la construction de valeurs de référence incluant les valeurs guides. Ce travail fait l'objet d'un rapport (Anses 2021) publié conjointement à cette étude de cas et dont ce chapitre fait la synthèse.

Dans le cadre de la gestion des risques liés aux pollutions des milieux, quelques familles chimiques sont déjà prises en compte en mélange, et des valeurs guides ou des valeurs limites « mélange » sont proposées pour certaines de ces familles. C'est le cas par exemple des hydrocarbures aromatiques polycycliques (HAP), des pesticides ou des hydrocarbures halogénés dans les eaux destinées à la consommation humaine, des parabènes, organo-étains, ou dioxines surveillés dans l'alimentation, ou encore des HAP, dioxines et composés organiques volatils (COV) totaux mesurés dans l'air ou à l'émission. Ces valeurs sont encore peu fréquentes et ne sont pas toutes fondées sur des considérations toxicologiques : seules celles des HAP et des dioxines sont basées sur une notion d'équivalence toxique.

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

En évaluation des risques liés à un mélange de substances, deux modèles peuvent s'appliquer selon les substances et les effets biologiques considérés :

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

Le modèle de l'additivité, basé sur l'absence *a priori* d'interactions, considère que chaque substance du mélange n'a pas d'influence sur la toxicité des autres constituants. Si ce modèle est simpliste au regard de la réalité des mécanismes toxicologiques, il reste dans la plupart des cas plausible pour les expositions environnementales à faibles ou très faibles doses. Les études indiquent généralement que ce modèle prédit raisonnablement la toxicité des mélanges ayant des mécanismes d'action communs. Même si on peut observer des déviations entre réponses prédites et observées, elles restent d'une manière générale faibles (facteur 1 à 3). Ainsi, il est fait l'hypothèse qu'aux faibles doses, une interaction (synergie ou antagonisme), si elle se produit, reste peu susceptible de générer un résultat très différent de l'additivité au regard des incertitudes inhérentes à la démarche même d'évaluation des risques. Ce modèle d'additivité est recommandé par les institutions d'évaluation des risques (US EPA 2006, Kortenkamp 2009, SCHER 2011, EFSA 2013).

Pour autant, les connaissances actuelles sur les mélanges ne permettent pas de vérifier l'absence d'interactions dans tous les cas de figures : peu d'études ont été réalisées aux doses environnementales et eu égard aux connaissances en lien avec les multi-expositions humaines.

1 L'hypothèse d'additivité peut donc être utilisée par défaut, sauf si des données disponibles dans la
2 littérature la remettent en cause.

3 **Modèles d'évaluation des risques cumulés**

4 Trois modèles d'évaluation des risques cumulés sont actuellement utilisés et basés sur l'hypothèse
5 d'additivité.

6 • *Hazard index* (HI) :

7 Il s'agit de l'approche la plus simple, qui consiste à sommer les quotients de danger (QD) de chaque
8 constituant du mélange. Son intérêt repose sur sa simplicité d'utilisation et sa capacité à être
9 utilisable dans toutes les situations, dès lors qu'on dispose de valeur toxicologique de référence
10 (VTR). L'inconvénient principal est que la VTR de chaque constituant est fondée sur un effet critique,
11 qui peut être différent d'un constituant à l'autre, et conduire à une sur-estimation du risque. C'est
12 pourquoi ce type d'approche est généralement réservé aux étapes de *screening* utilisées comme
13 1^{ères} étapes dans les approches par pallier (si le HI est inférieur à 1, il n'est pas utile d'aller plus loin).
14 Cette approche peut néanmoins être améliorée en construisant des VTR *ad hoc* pour un organe
15 cible ou effet spécifique commun. Elle est recommandée dans les guides méthodologiques pour la
16 gestion des installations classées pour la protection de l'environnement (ICPE), des sites et sols
17 pollués et dans le cadre des réglementations sur les produits phytopharmaceutiques et biocides.

$$18 \quad HI = \sum_{i=1}^n QD_i = \sum_{i=1}^n \frac{DJE_i}{VTR_i}$$

19 **Équation 1 : Principe de calcul du HI**

20 où QD_i est le quotient de danger du constituant i , DJE_i la dose journalière d'exposition au
21 contaminant i et VTR_i , la valeur toxicologique de référence (VTR) du contaminant i .

22

23 • *Point of departure index* (PODI) :

24 Ce modèle a été proposé pour éviter les inconvénients du HI c'est-à-dire pouvant reposer sur des
25 effets critiques différents. Ce modèle consiste à comparer l'exposition des substances directement
26 aux indicateurs de toxicité animale recueillis dans la littérature pour l'effet commun. Ces indicateurs
27 sont les NOAEL, LOAEL et BMDL (« *point of departure* »). Dans l'idéal, il est souhaitable que les
28 POD (*Point of departure*) soient de même nature (NOAEL ou LOAEL ou BMDL). Le facteur
29 d'incertitude n'étant pas pris en compte dans cette approche, le résultat est présenté avec une
30 marge de sécurité équivalente à ce facteur global (généralement 100). Ce modèle est globalement
31 peu appliqué par rapport autres.

$$32 \quad PODI = \sum_{i=1}^n \frac{DJE_i}{POD_i}$$

33 **Équation 2 : Principe de calcul du PODI**

34 avec PODI = Point Of Departure Index (indice de point de départ), DJE_i = exposition, POD
35 = Point départ (dose critique)

36

37 • *Relative potency factors/ toxic equivalency factors* (RPF / TEF) :

38 Il s'agit de l'application historique du modèle d'additivité des doses où chaque constituant peut être
39 considéré comme une dilution du constituant le plus toxique du mélange ou celui pour lequel les
40 données toxicologiques comportent le moins d'incertitudes. Dans ce cadre, on exprime la dose du
41 mélange (D_{mix} ou TEQ) comme la somme des doses de chaque constituant, pondérées par des
42 facteurs de toxicité relative construits à partir de la comparaison des POD des constituants par
43 rapport à un composé de référence du mélange.

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

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

Où D_{mix} : Dose du mélange, TEQ (pour *Toxicity Equivalency Quantity*) : Équivalent Toxique du mélange, D_i : dose de chaque constituant i pondérée par son facteur de toxicité relative (RPF _{i}) ou son facteur d'équivalence toxique (TEF _{i}) :

Le QD est ensuite calculé comme le ratio entre la « dose du mélange » et la VTR du constituant de référence. Initialement développé pour les dioxines et apparenté sur la base de la liaison au récepteur Ah (AhR pour Aryl hydrocarbon Receptor), il suppose une relation simple entre affinité au AhR, réponse cellulaire, et effets sanitaires observés. La démarche a été depuis étendue aux HAP, aux phtalates, et à des insecticides (organophosphorés, carbamates et pyréthrinoïdes). Cette approche est intéressante dès lors qu'on peut identifier des effets communs et des mécanismes en lien avec des événements biologiques / physiologiques suffisamment connus. Bien que théoriquement basés sur un mécanisme spécifique, la plupart des RPF/ TEF qui découlent de ces travaux ont été construits à partir de la comparaison de données toxicologiques variées, dès lors qu'une relation dose-réponse était disponible : différentes approches expérimentales (*in vivo* / *in vitro*), différentes durées ou voies d'exposition, ou encore différents indicateurs toxicologiques (*Lowest observed adverse effect level* (LOAEL), *No observed adverse effect level* (NOAEL), *Benchmark Dose* (BMD)). Cela constitue un inconvénient majeur, dès lors qu'on s'intéresse à la notion de toxicité relative où ces différences peuvent générer des distorsions dans les potentiels toxiques.

En plus de ces trois modèles reposant sur l'hypothèse d'additivité, des modèles basés sur des interactions (antagonisme / synergie) sont parfois spécifiques de mélanges particuliers : implication de paramètres précis (facteurs d'interactions basés sur les doses létales DL50 (quantité d'une substance causant la mort de 50 % des animaux d'un groupe d'essai), calcul de coefficient synergique ou antagoniste basé sur l'expérimentation, modélisation *Physiologically based pharmacokinetics* (PBPK) ; l'utilisation de ce type de modèle nécessite des données expérimentales suffisamment nombreuses pour établir le poids de la preuve d'une interaction, ce qui est rarement le cas dans les mélanges de substances à faibles doses liés aux expositions environnementales.

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

- **Pour le choix des substances constituant le mélange**

L'analyse d'un mélange présuppose une bonne connaissance de l'exposition réelle de la population concernée aux différentes substances chimiques, ainsi que l'identification des familles de substances ayant des effets semblables. Il est recommandé d'identifier les substances d'intérêt en se basant sur les campagnes de mesures nationales les plus récentes afin de connaître les expositions de la population, puis de sélectionner les substances sur la base de leurs effets communs à différents niveaux (effets cliniques, cellulaires, mécanismes d'action, etc.) et de leurs co-expositions les plus fréquentes.

- **Pour la sélection d'un modèle de construction**

Une fois le mélange de substances sélectionné, le modèle de construction de valeur de référence sera basé sur le recensement des effets des substances retenues en intégrant les données sur les interactions potentielles. L'hypothèse d'additivité est à utiliser par défaut si les données recueillies préalablement ne la remettent pas en cause. Pour les substances dont les mécanismes ne sont pas suffisamment connus, une approche d'additivité simplifiée à la façon du HI sera mise en œuvre et pour toutes les substances ayant des mécanismes ou des conséquences cellulaires communes, une approche d'additivité des doses à la façon du RPF/TEF pourra être mise en œuvre.

1 2.2 Démarche retenue pour l'étude de cas

2 Considérant la problématique de l'exposition à des mélanges d'aldéhydes dans les environnements
3 intérieurs soulevée à l'occasion de la construction des VGAI pour le formaldéhyde, l'acroléine et
4 l'acétaldéhyde, les CES « Air » et « VSR » ont proposé de s'intéresser, dans le cadre d'une étude
5 de cas, à un mélange d'aldéhydes pouvant être élargi à d'autres substances irritantes respiratoires
6 et/ou oculaires présentes dans les environnements intérieurs.

7

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

10

11 (1) Choix des substances constituant le mélange

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

14

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

- 16 ■ Revue de la littérature sur les effets et mécanismes d'action « irritants » pour les 15
17 substances du mélange en intégrant les données sur les interactions potentielles ;
- 18 ■ Identification des paramètres de toxicité d'intérêt (paramètres quantitatifs de dose-réponse
19 NOAEL, LOAEL, RD50) ;
- 20 ■ Proposition d'une méthode de construction de VGAI ou des outils et stratégies les plus
21 adaptés pour prendre en compte les mélanges d'irritants.

22

23 Le présent document décrit les éléments clés de la mise en œuvre de cette démarche.

3 Choix des substances constituant le mélange

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

3.1 Identification des substances irritantes potentiellement présentes dans les environnements intérieurs

3.1.1 Données d'occurrence dans les environnements intérieurs

En vue de la seconde campagne nationale « Logements » (CNL2)¹, l'Observatoire de la qualité de l'air intérieur (OQAI) a recensé et hiérarchisé des polluants d'intérêt pour la santé humaine présents dans l'air intérieur et les poussières déposées dans les environnements intérieurs. La liste finale CNL2 de substances à considérer, basée sur des travaux antérieurs de l'OQAI ainsi qu'une revue de la littérature, regroupe 2741 substances, soit 1715 substances supplémentaires par rapport à la dernière hiérarchisation des polluants de l'air intérieur de l'OQAI datant de 2010 (Achille *et al.*, 2018). Elle comprend (i) des substances ayant été mesurées dans l'air intérieur et/ou dans les poussières sédimentées en France ou à l'étranger (campagnes nationales ou informations issues d'une recherche bibliographique) et (ii) des substances entrant dans la composition de matériaux de construction ou d'ameublement, ou mesurées lors de tests d'émission réalisés sur de tels matériaux (recherche bibliographique).

3.1.2 Identification de substances irritantes (Classifications CLP)

Les classifications et mentions de danger issues du règlement CLP permettant de caractériser les effets irritants oculaires et respiratoires, et donc retenues pour la constitution du mélange d'intérêt, sont présentées dans le Tableau 1. Les détails relatifs à la classification irritant CLP sont disponibles en Annexe 1.

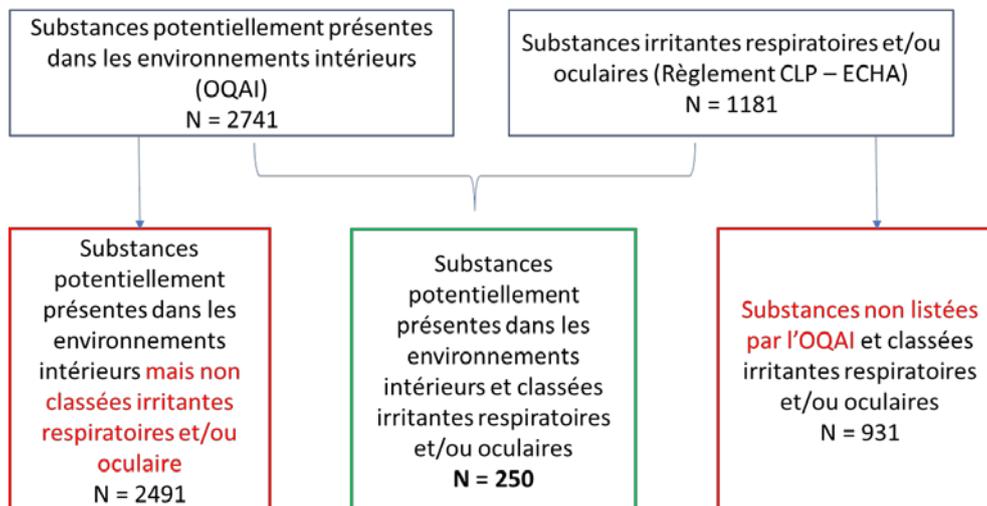
Tableau 1 : Classifications et mentions de danger retenues pour la constitution du mélange d'intérêt

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

¹ <https://www.oqai.fr/fr/campagnes/campagne-nationale-logements-2#>

1 3.1.3 Croisement des données d'occurrence et de classification irritant CLP

2 Le croisement des données de l'OQAI et des données relatives au caractère irritant oculaire et/ou
3 respiratoire des substances a permis de présélectionner 250 substances (cf. Figure 2).



4
5 **Figure 2 : Résultats du croisement des données de l'OQAI et des données relatives au caractère**
6 **irritant oculaire et/ou respiratoire des substances**

7 3.2 Identification des co-expositions les plus fréquentes dans les 8 environnements intérieurs

9 L'objectif est d'identifier les substances auxquelles une population peut être co-exposée dans les
10 environnements intérieurs (p.ex. logements, écoles, bureaux²). Il a été considéré de façon arbitraire
11 qu'une population était co-exposée à plusieurs substances dès lors que ces substances étaient
12 détectées, dans une même étude, dans plus de 50 % des échantillons.

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

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

- 18 – Campagne Nationale Logements 1 de l'OQAI (CNL1) (Kirchner et al., 2007) ;
- 19 – Projet européen OFFICAIR d'évaluation de la qualité de l'air intérieur, de la santé et du
20 confort perçus dans les bâtiments de bureaux (Mandin et al., 2017) ;
- 21 – Projet européen SINPHONIE sur la pollution intérieure et la santé dans les écoles (CE,
22 2015) ;
- 23 – Etude de l'OQAI sur l'évaluation de la qualité de l'air intérieur dans des bâtiments
24 performants en énergie (OQAI-BPE) (Derbez et al., 2017) ;
- 25 – Etude de l'OQAI sur la qualité de l'air dans les bureaux (OQAI-Bureaux) (en cours
26 d'exploitation au moment des travaux) ;
- 27 – Etude de l'OQAI sur la qualité de l'air dans les écoles (OQAI-écoles) (en cours d'exploitation
28 au moment des travaux, utilisation des données de l'étude pilote) (Canha et al., 2016)

29 Au final, 10 substances parmi les 250 du groupe de départ remplissent le critère de co-exposition et
30 sont ainsi retenues pour la constitution du mélange : **acroléine, acétaldéhyde, formaldéhyde,**
31

² Les VGAI s'appliquent aux environnements intérieurs au sens large (logements, écoles, bureaux)

1 **propionaldéhyde, styrène, 1,2,4-triméthylbenzène, benzène, phénol, 2-butoxyéthanol et**
2 **dioxyde d'azote (NO₂).** Les fréquences de détection de ces substances sont supérieures à 80 %
3 dans la quasi-totalité des campagnes. Le détail des limites de détection et/ou de quantification des
4 substances est disponible en Annexe 2.

5 6 **3.3 Regroupement par famille chimique (aldéhydes)**

7 Les substances de la famille des aldéhydes sont bien connues pour leurs propriétés irritantes. Parmi
8 les 250 substances présélectionnées, les aldéhydes non recherchés dans les 6 campagnes de
9 mesures précitées ont été identifiés. Un travail de recherche bibliographique complémentaire³ a été
10 réalisé en vue d'identifier d'autres campagnes de mesures en France ou à l'étranger conduites pour
11 ces aldéhydes. **Ce travail a conduit à l'ajout de deux aldéhydes pour la constitution du**
12 **mélange, le crotonaldéhyde et le glyoxal,** mesurés dans une campagne Nord-américaine avec
13 une fréquence de détection > 50 % (Liu *et al.*, 2006).

14 15 **3.4 Consultation d'experts**

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

20 Cinq substances ont été proposées : l'héxaldéhyde, le butyraldéhyde et le limonène, des polluants
21 classiques de l'air intérieur, ainsi que le TXIB (diisobutyrate de 2,2,4-triméthyl-1,3-pentanediol) et
22 son homologue monoester le Texanol®, présents dans de très nombreuses peintures acryliques et
23 responsables de syndromes collectifs irritatifs. Les données d'occurrence dans l'air intérieur et les
24 fréquences de détection associées ont été recherchées pour ces 5 substances. Le détail de cette
25 consultation est disponible en Annexe 3.

26 **Au final, l'héxaldéhyde, le butyraldéhyde et le limonène ont été ajoutées à la constitution du**
27 **mélange.** Ces substances sont des polluants classiques de l'air intérieur et remplissent le critère de
28 co-exposition dans l'air. L'héxaldéhyde a été mesuré dans 100 % des échantillons de la CNL1 et de
29 la campagne OFFICAIR. Le limonène a été mesuré dans 99 % des échantillons de la campagne
30 OFFICAIR. Le butyraldéhyde a été mesuré dans des campagnes en Chine, en Malaisie, au Mexique
31 et en Finlande avec une fréquence de détection > 50 % (Huang *et al.* 2018 ; Jurvelin *et al.* 2003 ;
32 Sakai *et al.* 2017 ; Serrano-Trespalacios *et al.* 2004).

33 34 **3.5 Composition du mélange**

35 Le mélange d'intérêt est constitué de 15 substances pouvant être regroupées en 5 familles
36 chimiques différentes (Figure 3).

³ Il s'agit d'une recherche bibliographique sommaire qui n'avait pas pour objectif d'identifier l'ensemble des études présentant des résultats de mesures aux substances. Les articles ont été recherchés sur Scopus en utilisant comme mots clés le nom de la substance et « indoor air » (Titre, résumé, mots-clés) puis triés sur lecture des résumés. La recherche s'est limitée à la période (période 2006-2018).

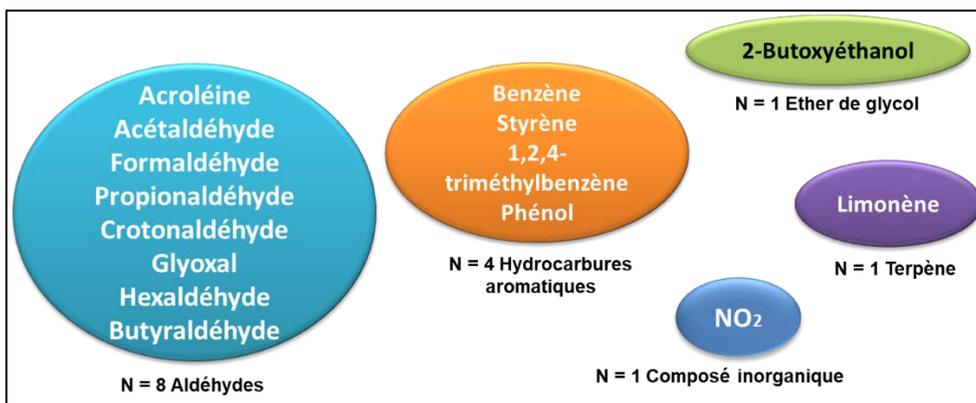
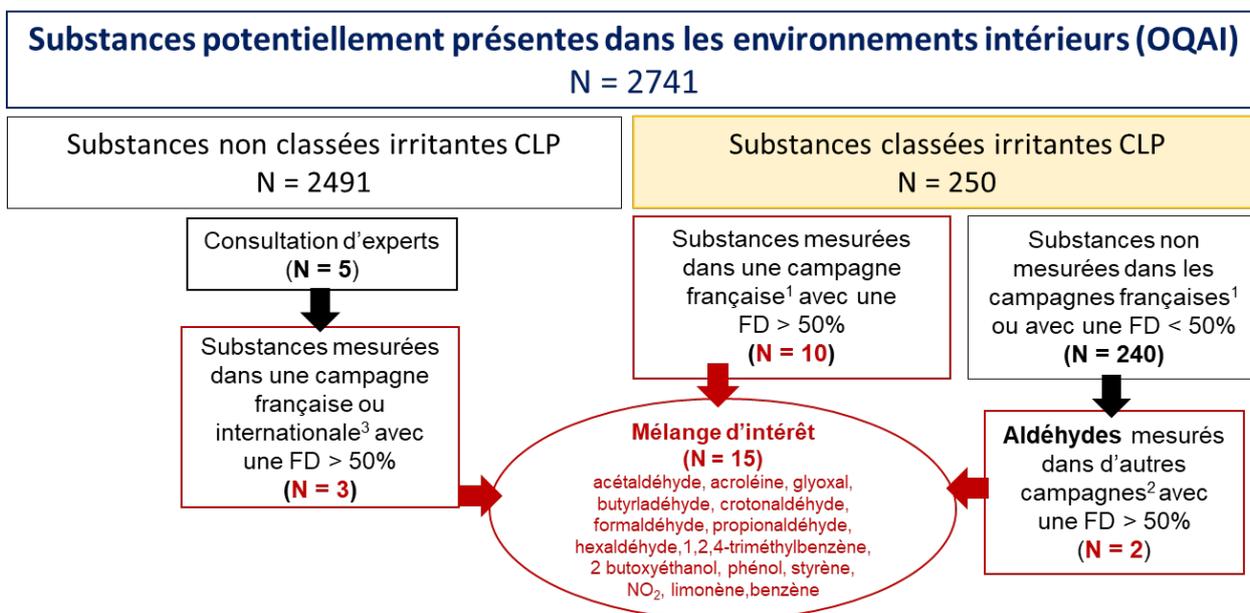


Figure 3 : Regroupement par familles chimiques des 15 substances du mélange

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



¹ CNL1, OFFICAIR, SINPHONIE, OQAI BPE, OQAI Bureaux, OQAI Ecoles

² Prise en compte des résultats d'autres campagnes de mesures identifiées dans la littérature en France et à l'étranger

³ Prise en compte des résultats des campagnes françaises et des résultats d'autres campagnes de mesures identifiées dans la littérature en France et à l'étranger

Figure 4 : Synthèse de la démarche de sélection des substances entrant dans la composition du mélange

4 Sélection d'un modèle de construction de valeur guide

4.1 Définitions de l'irritation

Cette partie a pour objectif de définir les différents types d'effets irritants susceptibles d'être induits par l'exposition à certaines substances chimiques présentes dans l'air et de présenter les mécanismes à l'origine de ces effets. Compte tenu du mode d'exposition considéré, il sera principalement question d'irritation oculaire et des voies respiratoires. En effet, peu de données sont actuellement disponibles sur l'irritation cutanée liée à une exposition *via* l'air. En outre la sensibilité aux effets irritants des agents gazeux ou en aérosol est moindre pour la peau que pour les muqueuses oculaires ou des voies aériennes. Malgré leur proximité clinique avec les effets irritants, les phénomènes de sensibilisation⁴ ne seront pas pris en compte dans le cadre de ces travaux.

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

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

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

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

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

4.1.1 Irritation sensorielle (effet chimio-sensoriel)

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

Dans le cas d'expositions aiguës par inhalation, la concentration de molécules irritantes dans l'air semble être un paramètre ayant une influence plus importante que la durée d'exposition sur les effets d'irritation sensorielle respiratoire (Shusterman, Matovinovic et Salmon, 2006). Ces effets

⁴ La sensibilisation est un mécanisme immunologique lié à une augmentation de la sensibilité de l'organisme vis-à-vis d'un allergène après un contact répété avec ce dernier. Le phénomène de sensibilisation peut être décomposé en 2 temps : une phase de « sensibilisation » lorsqu'une personne est exposée à un allergène, suivie d'une phase de « déclenchement » avec production d'une réaction allergique lors d'une exposition ultérieure.

1 incluent une gêne, une sensation désagréable perçue par l'individu, des sensations de
2 démangeaisons, de brûlures ou de picotements au niveau oculaire et/ou respiratoire. Chez l'humain,
3 les réflexes induits par l'irritation sensorielle se manifestent par des larmoiements, des clignements
4 oculaires, des éternuements, une congestion nasale, une rhinorrhée, une toux ; en cas d'exposition
5 massive un laryngospasme peut être observé (Shusterman, Matovinovic et Salmon, 2006). Chez
6 l'animal, l'irritation sensorielle peut être quantifiée par la diminution de la fréquence respiratoire, les
7 augmentations de la fréquence de clignements oculaires et du larmoiement suite à l'inhalation de
8 différentes concentrations d'un irritant. Au regard des relations doses-effets chez l'humain et chez
9 les animaux, l'irritation sensorielle apparaît à de plus faibles concentrations que les dommages
10 cellulaires et tissulaires.

11 L'irritation sensorielle doit donc être considérée comme un mécanisme réversible d'alerte et de
12 protection lors d'exposition aiguë. Dans le cas d'une exposition répétée ou prolongée à des doses
13 induisant une irritation sensorielle et lors de l'établissement du processus douloureux, cette
14 stimulation nerveuse peut entraîner une réponse en cascade menant à des effets néfastes
15 chroniques. En particulier, l'inflammation neurogénique semble jouer un rôle important : elle reflète
16 le passage d'effets purement sensoriels, réversibles, à des effets plus généraux et de mécanismes
17 de défenses inflammatoires, comme ceux observés dans l'irritation lésionnelle. Les tissus vont ainsi
18 sécréter des médiateurs chimiques comme la substance P, qui va stimuler les cellules du système
19 immunitaire pouvant conduire à des lésions. Dans ce sens, l'irritation sensorielle pouvant être un
20 préalable à l'irritation lésionnelle, Brüning *et al.* (2014) suggèrent de considérer les premiers effets
21 observés de l'irritation sensorielle comme une dose sans effet observé (NOAEC) (Brüning *et al.*,
22 2014).

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

29

30 **Mécanismes d'irritation sensorielle**

31 L'irritation sensorielle est médiée par le système nociceptif⁵. Dans ce cadre, les messages nerveux
32 sont générés au niveau des terminaisons nerveuses libres, principalement au niveau des
33 muqueuses de la surface oculaire et des voies respiratoires (Nielsen 1991, Nielsen, Wolkoff et
34 Alarie, 2007). L'irritation sensorielle est véhiculée par différents nerfs : le nerf crânien V (nerf
35 trijumeau) en cas d'irritation oculaire et nasale ; la combinaison du nerf V et du nerf IX
36 (glossopharyngé) lors de l'irritation du pharynx. Le larynx et les voies respiratoires inférieures sont
37 également sensibles aux irritants chimiques et sont innervés par le nerf crânien X (nerf vague)
38 (Shusterman, Matovinovic et Salmon, 2006).

39 Deux types de fibres sont impliquées, les fibres A δ (myélinisées) à conduction rapide et les fibres C
40 (non myélinisées) à conduction lente et dont les récepteurs sont polymodaux. Ces fibres sont
41 responsables des sensations thermo-algiques. Elles contiennent les récepteurs vanilloïdes (VR1
42 pour *Vanilloid receptors 1* ou TRPV1 pour *Transient receptor potential vanilloid 1*) qui sont des
43 canaux cationiques activés par la chaleur, l'acidité et par des xénobiotiques, tels que la capsaïcine
44 (alcaloïde du piment). L'activation des nocicepteurs entraîne une dépolarisation membranaire
45 conduisant, *in fine*, à la genèse de la sensation douloureuse. La sensibilité de ces récepteurs est
46 modulée par l'environnement local (ions hydrogène (H⁺), potassium (K⁺), Adénosine triphosphate
47 (ATP), prostaglandines, leucotriènes, acétylcholinesterase (AChE), histamine).

⁵ Système de la douleur, système d'alarme qui protège l'organisme en déclenchant des réponses réflexes et comportementales dont la finalité est de limiter les conséquences du stimulus extérieur

1 Des aérosols d'ATP et d'adénosine agissent tous deux comme des irritants sensoriels. Le
2 prétraitement par de fortes doses de capsaïcine (agoniste, désensibilisant des TRPV1) qui induit
3 une dégénérescence des fibres C exprimant le récepteur TRPV1 a réduit la réponse d'irritation
4 sensorielle provoquée par l'ATP. Ce prétraitement n'a eu aucun effet sur la réponse de l'adénosine,
5 suggérant que l'ATP agirait sur les fibres C et que l'adénosine agirait plutôt sur les fibres A δ , *via* le
6 récepteur A1 car son effet était diminué par un prétraitement aux antagonistes de ces récepteurs,
7 dont la théophylline. Les réponses d'irritation sensorielle du styrène et de l'acide acétique étaient
8 largement diminuées par la théophylline, suggérant une implication des fibres A δ (Vaughan *et al.*,
9 2006).

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

20 **4.1.2 Irritation lésionnelle (effets cytotoxiques locaux)**

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

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

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

43 Une hyperactivité bronchique et un asthme peuvent également résulter d'une exposition répétée à
44 des concentrations plus faibles d'irritants (Tarlo et Broder, 1989 ; Chan-Yeung *et al.*, 1994 ; Kipen
45 *et al.*, 1994) ce qui indique que l'hyperactivité bronchique non spécifique acquise après l'exposition
46 à des irritants respiratoires ne dépend pas que de la concentration. De très nombreuses substances
47 ont été rapportées dans la survenue de cet asthme induit par les irritants (Rosenberg, 2000 ; Tarlo
48 *et al.*, 2008). La plupart des agents irritants pour les voies respiratoires ont également un effet
49 délétère pour le parenchyme pulmonaire quand ils sont inhalés à fortes doses. En effet,
50 l'inflammation aiguë du parenchyme pulmonaire, qui se manifeste notamment dans le cas de la
51 pneumopathie chimique ou de l'œdème pulmonaire, est considérée comme plus dangereuse que
52 l'irritation respiratoire car elle est susceptible d'entraîner le décès. En cas d'exposition répétée des

1 voies respiratoires, des lésions alvéolaires résultant de l'agression directe des pneumocytes et/ou
 2 de la réduction du calibre des bronchioles, à l'origine d'une distension alvéolaire, peuvent entraîner
 3 un emphysème et/ou une fibrose pulmonaire.

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

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

26
 27 **Tableau 2 : Mécanismes des lésions pulmonaires provoquées par des substances irritantes inhalées**
 28 **(D'après Ryon et Rom, 2012)**

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

29

1 4.1.4 Evaluation de l'irritation

2 4.1.4.1 Evaluation clinique et/ou expérimentale

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

5 L'irritation sensorielle est caractérisée par l'apparition d'effets indésirables réversibles au niveau des
6 yeux, du nez et de la gorge. Chez l'humain, elle se traduit cliniquement par une gêne, une sensation
7 désagréable perçue par l'individu, des sensations de démangeaisons, de brûlures ou de picotements
8 au niveau oculaire et/ou respiratoire. Elle peut également induire des larmoiements, des clignements
9 oculaires, une toux et/ou des éternuements réflexes, un écoulement et/ou une congestion nasale.
10 Dans les études expérimentales, l'irritation sensorielle oculaire peut être évaluée par la mesure
11 d'une augmentation de la fréquence des clignements oculaires (Kiesswetter et al. 2005 ; Kleinbeck
12 et al. 2017). Ce test permet de comparer les mesures objectives (mesure des fréquences de
13 clignement des yeux) aux évaluations subjectives (déclaration de symptômes) de l'irritation des yeux
14 (Kleinbeck et al., 2020). Chez l'animal, l'irritation sensorielle respiratoire peut être évaluée par la
15 mesure d'une diminution de la fréquence respiratoire (test d'Alarie mesurant la RD50, voir détails
16 §4.3.1.1).

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

28 4.1.4.2 Evaluation réglementaire

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

36 Un document guide de l'OCDE (2018) concernant l'étude des effets irritants/corrosifs par inhalation
37 mentionne l'existence chez les rongeurs de 2 réflexes respiratoires spécifiques qui leur permettent
38 de réduire leur exposition aux irritants inhalés. Ces réflexes sont considérés comme résultant de
39 l'irritation sensorielle. Le premier réflexe respiratoire, la bradypnée, est lié à la stimulation nociceptive
40 du nerf trijumeau dans la muqueuse des voies respiratoires supérieures (VRS) et des yeux. Il est
41 déclenché par les irritants sensoriels hydrosolubles tels que les aldéhydes, l'ammoniac, les
42 isocyanates et les pyréthriinoïdes. Le second réflexe, réflexe de Paintal, fait intervenir la stimulation
43 nociceptive des fibres C du nerf vagal dans les voies respiratoires inférieures (VRI). Les irritants
44 sensoriels peu hydrosolubles, tels que l'ozone et le phosgène, peuvent le déclencher. Ces 2 réflexes
45 se manifestent de manière similaire (hypothermie, diminution de la fréquence respiratoire, du débit
46 ventilatoire, du rythme cardiaque, de la pression sanguine et du niveau d'activité) mais le réflexe de
47 Paintal se distingue par des pauses apnéiques entre les cycles respiratoires, qui sont ensuite suivies
48 d'une respiration rapide et peu profonde. Etant donné que ces réflexes n'existent pas chez l'humain,
49 les lignes directrices générales pour l'évaluation de la toxicité pour une exposition par inhalation (LD
50 403, LD 412 et LD 413) exigent désormais, lorsqu'un produit chimique testé par inhalation est un
51 irritant sensoriel connu ou susceptible de l'être, que des mesures périodiques de la fonction

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

3 Les réflexes respiratoires peuvent être facilement évalués et quantifiés en étudiant périodiquement
4 la fonction pulmonaire. Les explorations fonctionnelles respiratoires peuvent notamment révéler
5 quand, et dans quelle mesure, les rongeurs déclenchent un réflexe respiratoire lorsqu'ils sont
6 exposés à un irritant sensoriel. Lors de l'évaluation des réflexes respiratoires, les mesures doivent
7 inclure la fréquence respiratoire (respirations/minute), le débit d'air, le volume courant et le volume
8 minute. Ces paramètres peuvent être utilisés pour identifier si un réflexe s'est produit dans les voies
9 respiratoires supérieures (bradypnée réflexe) ou inférieures (réflexe de Paintal), et pour montrer
10 l'étendue de la réduction de l'exposition des rongeurs à un irritant. Dans ce cas, l'OCDE indique que
11 la mesure de la RD50 *via* le test d'Alarie (voir détails §4.3.1.1) est notamment utile pour identifier les
12 substances chimiques qui sont des irritants sensoriels des VRS.

13

14 4.2 Effets irritants des substances du mélange

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

20 4.2.1 Méthode de recherche et sélection des données

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

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

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

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

46 Pour l'ensemble des recherches bibliographiques menées, les bases de données Pubmed et
47 Scopus ont été consultées. Un schéma général du principe de cette méthode de recherche de
48 données et des précisions sur les équations de recherche bibliographiques utilisées sont disponibles
49 en Annexe 8. Les résultats de ces recherches ont fait l'objet d'un tri sur titre et résumé afin de

1 sélectionner les études décrivant des données quantitatives sur les effets irritants des substances
2 du mélange.

3 **4.2.2 Synthèse des données quantitatives disponibles pour les substances** 4 **individuelles**

5 L'ensemble des études décrivant des données quantitatives concernant les effets irritants des
6 substances du mélange initial sont présentées dans les tableaux 8 à 11, disponibles en Annexe 9.
7 Les données quantitatives identifiées proviennent principalement d'études expérimentales conduites
8 chez l'humain ou chez l'animal. Quelques données sont issues d'études épidémiologiques ou de
9 rapports de cas.

10 De manière globale, les études animales sont plus nombreuses que les données humaines et ont
11 été conduites chez des rongeurs, principalement des souris et des rats.

12 Les figures 5 et 6 représentent la répartition de l'ensemble des données quantitatives
13 (LOAEL/NOAEL/RD50) disponibles pour des expositions aiguës et chroniques. Pour les LOAEL et
14 les NOAEL sont mentionnées les valeurs décrites dans les études. Pour les RD50, lorsque plusieurs
15 valeurs étaient disponibles, pour une même substance, sont présentés sur le graphique une
16 moyenne de ces valeurs ainsi que l'intervalle dans lequel elles s'inscrivent.

17

18 **Expositions aiguës et subaiguës** (Figure 5)

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

21 Les valeurs d'effets irritants (LOAEL) chez l'humain vont de 0,06 ppm (acroléine) à 134 ppm
22 (propionaldéhyde). Dans la plupart des données recencées chez l'humain, les effets irritants aigus
23 ont été caractérisés de manière subjective, c'est-à-dire sur la base de la déclaration de symptômes
24 d'irritation des yeux et/ou des voies respiratoires par les sujets inclus dans l'expérimentation. Une
25 seule étude a évalué l'irritation sensorielle oculaire de l'hexaldéhyde de manière objective d'après
26 la mesure de la fréquence de clignement oculaire des sujets volontaires. Concernant l'irritation
27 respiratoire, seules deux études ont évalué cet effet de manière objective via des mesures des
28 atteintes de la fonction respiratoire (diminution de la FR pour l'acroléine et diminution du VEMS pour
29 l'acétaldéhyde.

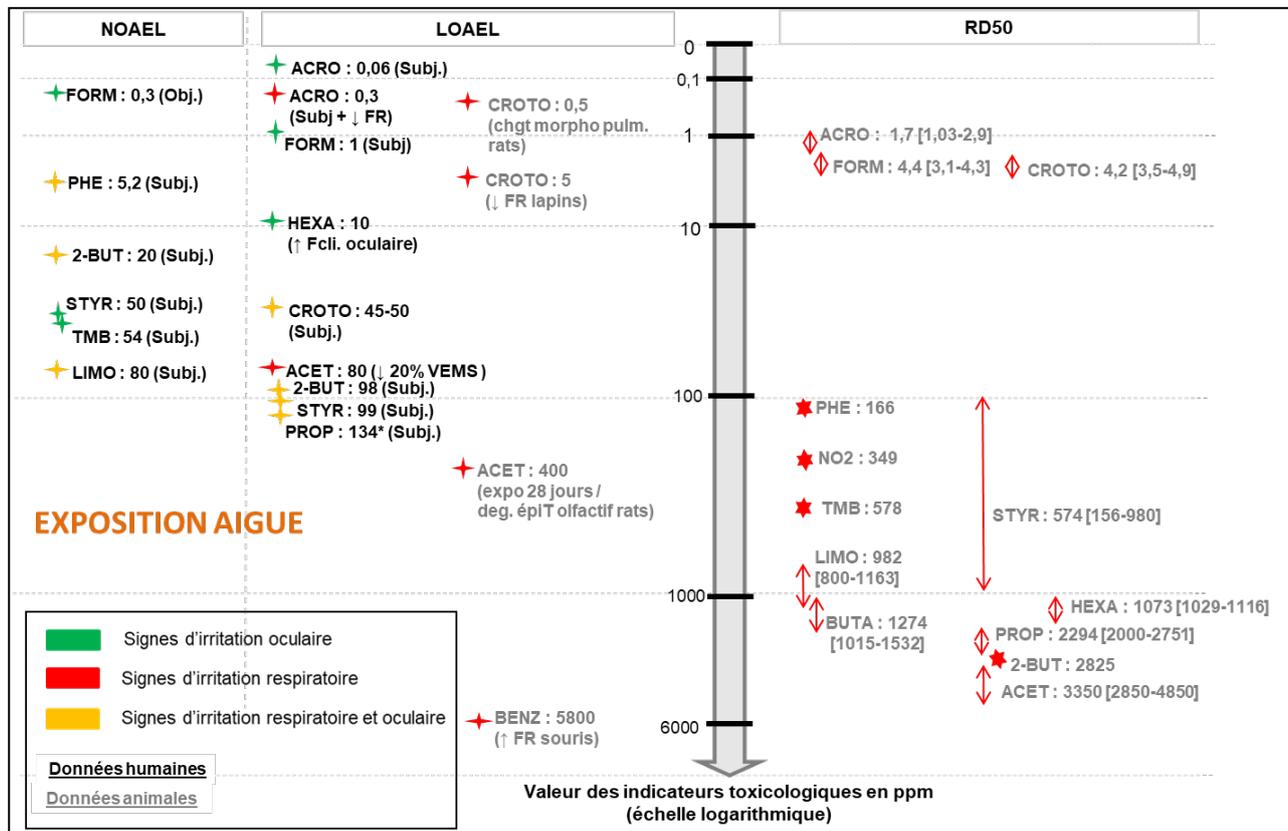
30 Concernant les indicateurs d'effets irritants mesurés chez l'animal, les LOAEL sont peu nombreuses
31 et vont de 0,5 ppm pour le crotonaldéhyde à 5800 ppm pour le benzène.

32 Outre les paramètres quantitatifs classiques « NOAEL » et « LOAEL », un paramètre utilisé pour
33 l'évaluation des effets irritants aigus, et plus spécifiquement l'irritation sensorielle respiratoire, a été
34 identifié. Il s'agit de la RD50. Mesurée chez l'animal, cette valeur correspond à la concentration
35 d'exposition responsable d'une diminution de 50% de la fréquence respiratoire (voir § 4.3.1.1 pour
36 de plus amples détails). Les études ayant mesuré des RD50 sont nombreuses et les valeurs vont
37 de 0,03 ppm (acroléine) à 4850 ppm (acétaldéhyde).

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

41

1
2
3
4
5



6
7

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

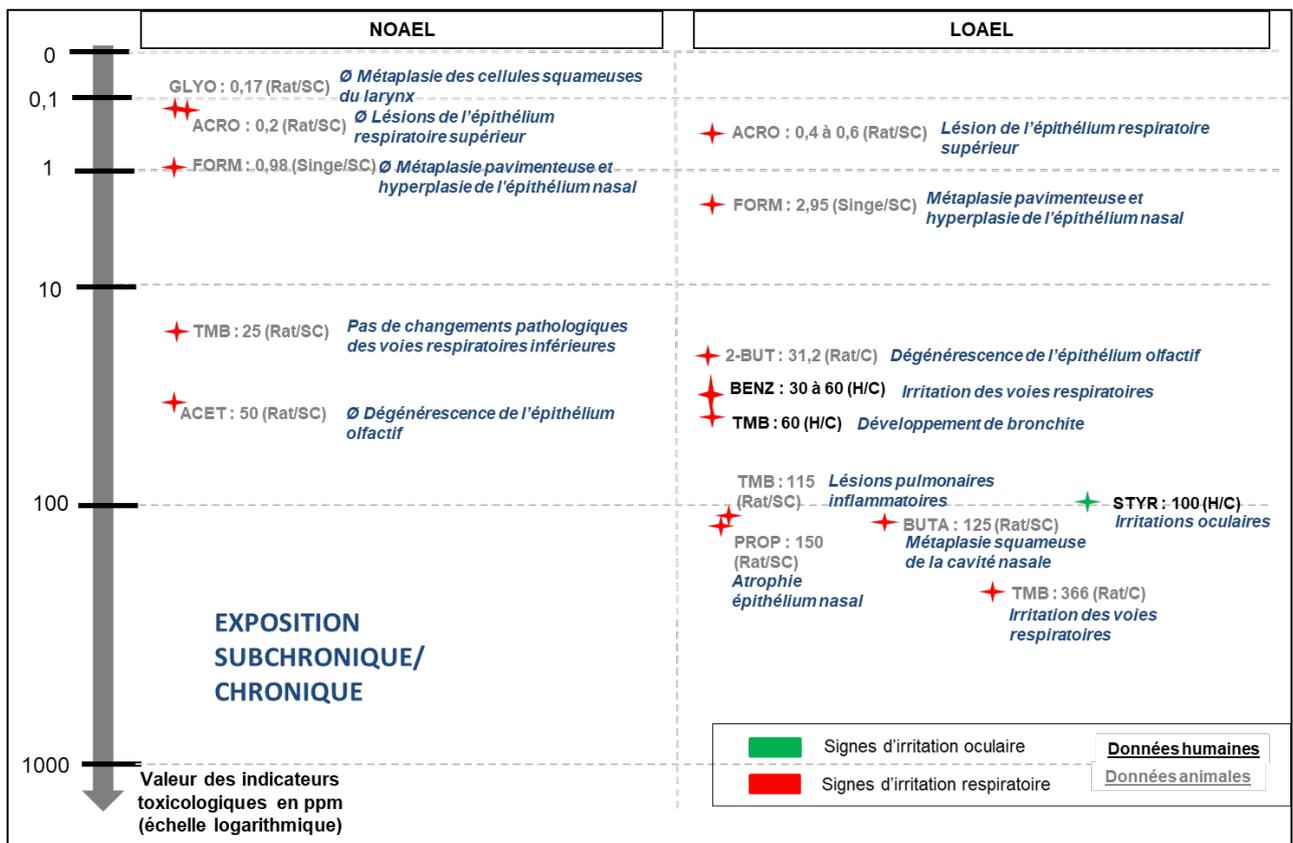
Subj. : méthode subjective de caractérisation de l'irritation / Obj. : méthode objective de caractérisation de l'irritation

FR : Fréquence respiratoire / Fcli. Oculaire : fréquence de clignements oculaires / chgt morpho pulm. : changements de la morphologie pulmonaire / deg. épiT olfactif : dégénérescence de l'épithélium olfactif

8
9
10
11
12

Figure 5 : Disponibilité et répartition des données quantitatives associées aux effets irritants des substances du mélange pour des expositions aiguës et subaiguës

1 **Expositions subchroniques et chroniques** (Figure 6)
 2 Les données sont moins nombreuses pour les expositions chroniques que pour les expositions
 3 aiguës, et concernent principalement l'animal.
 4 Aucune donnée quantitative concernant des effets irritants chroniques liés au crotonaldéhyde, à
 5 l'hexaldéhyde, au limonène, au dioxyde d'azote ainsi qu'au phénol n'a été identifiée.
 6 Les LOAEL recensées vont de 0,4 ppm pour l'acroléine à 366 ppm pour le 1,2,4-triméthylbenzène.
 7 Contrairement aux effets irritants aigus, les effets irritants observés pour des expositions chroniques
 8 sont très hétérogènes (métaplasie des cellules squameuses du larynx, métaplasie et hyperplasie de
 9 l'épithélium nasal, lésions pulmonaires inflammatoires, développement de bronchite...).
 10 L'acroléine et le formaldéhyde ressortent une nouvelle fois comme ayant le potentiel irritant le plus
 11 élevé.
 12



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

Figure 6 : Disponibilité et répartition des données quantitatives associées aux effets irritants des substances du mélange pour des expositions subchroniques et chroniques.

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

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

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

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

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

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

Bilan du 4.2

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

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

1 4.3 Etude approfondie de l'indicateur de toxicité « RD50 »

2 4.3.1 Définition et modes de détermination de la RD50

3 4.3.1.1 Méthodes expérimentales (Test d'Alarie)

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

15 La valeur de RD50 est obtenue à partir de plusieurs concentrations d'exposition, chaque niveau de
16 concentration est testé sur un groupe d'au moins 4 souris. Les durées d'exposition peuvent aller de
17 10 min à plusieurs heures, mais elles sont généralement de 30 à 60 min. La souche de souris
18 privilégiée est la Swiss-Webster (ASTM, 2004), mais selon les auteurs plusieurs autres souches ont
19 une sensibilité similaire (Schaper, 1993 ; Nielsen, Wolkoff et Alarie, 2007). Pour chaque
20 concentration, la diminution maximale pendant une période d'une minute est utilisée afin de
21 construire la relation dose-réponse. La valeur de RD50 et son intervalle de confiance à 95 % sont
22 estimés par une analyse de régression linéaire.

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

26 4.3.1.2 Approches *in silico* (régression linéaire simple, QSAR, PBPK)

27 Trois méthodologies d'approche *in silico* visant à déterminer des RD50 ont été identifiées : (i) une
28 approche de régression linéaire simple visant à prédire la valeur de la RD50 à partir d'un ou plusieurs
29 descripteurs physicochimiques ; (ii) une approche QSAR (*quantitative structure activity relationship*
30 ou relation quantitative structure-activité) cherchant à prédire la RD50 selon le positionnement des
31 groupements sur une molécule ; (iii) une approche PBPK reliant l'exposition et l'effet dans un
32 continuum de plausibilité biologique. En l'état actuel des connaissances, seule l'approche QSAR
33 semble partiellement applicable pour la détermination des RD50, selon les substances considérées.
34 Des éléments plus détaillés sur ces 3 approches sont disponibles en Annexe 11.

35 4.3.2 Utilisation de la RD50 pour construire des valeurs sanitaires de référence chez 36 l'humain

37 4.3.2.1 Corrélations entre la RD50 et des valeurs de référence ou des indicateurs 38 toxicologiques

39 En milieu professionnel, l'irritation sensorielle oculaire et des voies aériennes supérieures est l'effet
40 le plus fréquemment utilisé pour construire des VLEP (~40%) (Nielsen et Wolkoff, 2017). Les RD50
41 sont à la base de beaucoup de VLEP proposées par l'ACGIH américaine. Kane, Barrow et Alarie
42 (1979) et de Ceaurriz *et al.*, (1981) concluaient qu'une exposition équivalente à un centième de la
43 RD50 n'entraînait pas (ou peu) d'irritation sensorielle chez l'humain pour la plupart des molécules
44 testées. Dans ces études, le dixième de la RD50 animale était considérée comme la concentration
45 la plus élevée qui pouvait être tolérée (irritation inconfortable mais tolérable) chez l'humain.

46 Plusieurs études parues postérieurement supportent une corrélation forte ($r^2=0,89$) entre les VLEP
47 et $0,03 \times RD50$ en comparant les données pour 26 substances chimiques (Alarie, 1981a) puis 41
48 (Alarie, 2000). L'analyse de données plus complètes par Schaper en 1993 a notamment confirmé

1 cette corrélation ($r^2=0,78$) (Schaper, 1993) et l'utilité du test d'Alarie pour proposer des valeurs limites
2 pour les irritants sensoriels. Des résultats similaires ont, par la suite, été observés à partir d'une
3 étude polonaise sur 17 irritants (coefficient de corrélation moyen = 0,03, allant de 0,01 à 0,09)
4 (Kupczewska-Dobecka *et al.*, 2006).

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

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

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

23 4.3.2.2 Transposition inter-espèces

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

39 Néanmoins, l'utilisation d'une réponse efférente d'un essai animal pour prédire la réponse
40 nociceptive humaine nécessite que le test toxicologique soit validé et calibré. Nielsen et Wolkoff
41 (2017) proposent donc d'apporter une évaluation de la qualité des données d'entrée pour
42 l'estimation de la RD50 dans le test utilisé, à partir d'une grille de lecture considérant l'espèce à
43 privilégier (souris Swiss-Webster ou autre souris de sensibilité similaire), le système d'exposition et
44 de mesure (description et fiabilité), le nombre d'animaux ($n \geq 4$) et de groupes de doses ($n \geq 4$ et
45 relation concentration-réponse) et le temps d'exposition.

46

47 4.3.2.3 Transposition temporelle

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

1 Ces éléments sont en accord avec les données de Shusterman, Matovinovic et Salmon (2006) qui
2 indiquent qu'à faible dose, la réponse aux irritants sensoriels chez l'humain atteint rapidement un
3 plateau et qu'elle est plus influencée par la concentration que le temps d'exposition expérimental
4 (animal et humain) et sur les périodes concernées par les VLEP (15 min à 8h) et les VTR aiguës
5 (1h). Ainsi, Shusterman, Matovinovic et Salmon (2006) suggèrent que pour certaines substances
6 chimiques tels que le chlore, l'ammoniac, le formaldéhyde et le 1-octène, l'extrapolation des effets
7 avec la loi de Haber surestimerait le risque d'irritation sensorielle, par l'extrapolation de courtes
8 durées à de longues durées.

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

19

1 4.3.3 Données quantitatives des RD50 disponibles dans la littérature

2 4.3.3.1 Substances du mélange

3 Un recensement exhaustif des études qui ont évalué la RD50 pour les substances du mélange a été
4 réalisé. La qualité des études identifiées a également été évaluée et les valeurs de RD50 issues des
5 études jugées de bonne qualité⁶ sont recensées dans le Tableau 3 ci-après.

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

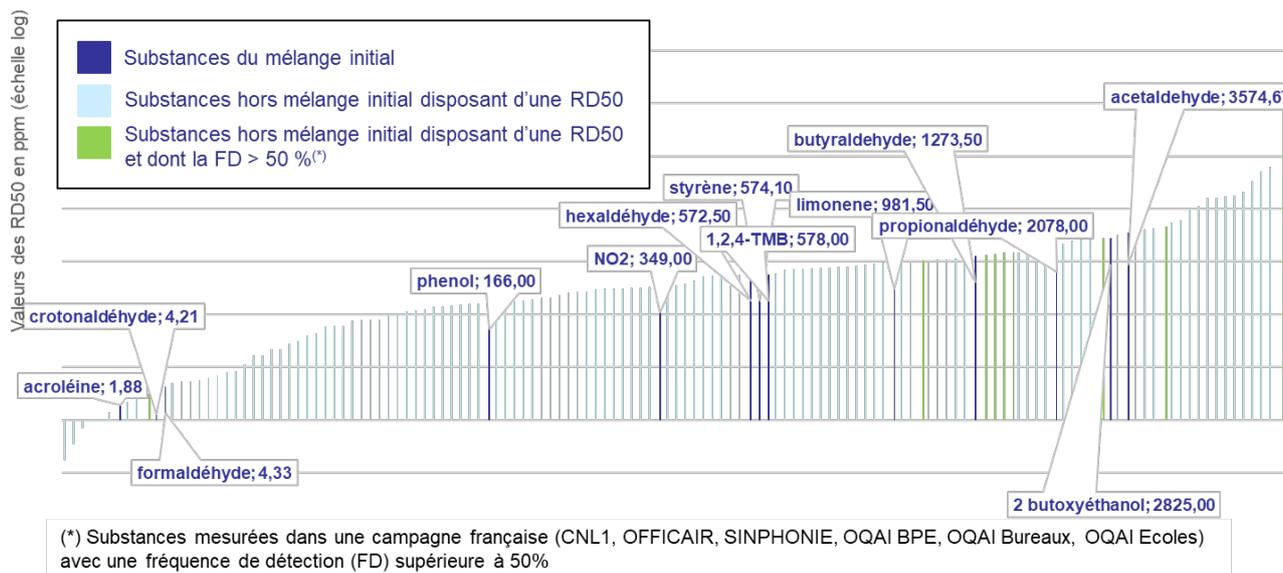
NOM de la substance	Espèce étudiée	Durée d'exposition	RD50 ppm	Référence(s) étude(s) source(s)
Acroléine	Souris SW	15 min	1,03	Steinhagen et Barrow, 1984
	Souris B6C3F1	15 min	1,41	Steinhagen et Barrow, 1984
	Souris balb/C	10 min	1,66	Muller et Greff, 1984
	Souris SW (mâle)	1 min	1,7	Kane et Alarie, 1977
	Souris CF1	30 min	2,9	Nielsen, Bakbo et Holst, 1984
Crotonaldéhyde	Souris SW	10 min	3,53	Steinhagen et Barrow, 1984
	Souris B6C3F1	11 min	4,88	Steinhagen et Barrow, 1984
Formaldéhyde	Souris SW (mâles)	10 min	3,1	Kane et Alarie, 1977
	Souris balb/C (mâles)	10 min	4	Nielsen <i>et al.</i> , 1999
	Souris B6C3F1 (4/groupe)	10 min	4,9	Chang, Steinhagen et Barrow, 1981
	Souris OF1 (mâle)	5 min	5,3	de Ceaurriz <i>et al.</i> , 1981
Butyraldéhyde	Souris SW	13 min	1015	Steinhagen et Barrow, 1984
	Souris B6C3F1	14 min	1532	Steinhagen et Barrow, 1984
Hexaldehyde	Souris SW	10 min	1029	Steinhagen et Barrow, 1984
	Souris B6C3F1	10 min	1116	Steinhagen et Barrow, 1984
Propionaldéhyde	Souris SW	10 min	2052	Steinhagen et Barrow, 1984
	Souris B6C3F1	10 min	2078	Steinhagen et Barrow, 1984
	Souris SW		2751	Alarie, 1981b
Acétaldéhyde	Souris SW	11 min	2845	Steinhagen et Barrow, 1984
	Souris B6C3F1	12 min	2932	Steinhagen et Barrow, 1984
	Souris SW (mâle)	10 min	4946	Kane, Dombroske et Alarie, 1980
Phénol	Souris OF1 (mâle)	5 min	166	de Ceaurriz <i>et al.</i> 1981
1,2,4-triméthylbenzène	Souris balb/C (mâle)	6 min	578	Korsak, Swiercz et Rydzynski, 1995
Styrène	Souris SW	3 min	156,3	Alarie, 1973b
	Souris OF1 (mâle)	5 min	586	de Ceaurriz <i>et al.</i> , 1981
	Souris SW	10 min	980	Alarie, 1979 (<i>Unpublished data</i>)
2-Butoxyéthanol	Souris SW (mâle)	10 min	2825	Kane, Dombroske et Alarie, 1980
R-(+)-limonène	Souris balb/C (mâle)	10 min	1076	Larsen <i>et al.</i> , 2000
	Souris balb/C (mâle)	30 min	1163	Larsen <i>et al.</i> , 2000
S-(-)-limonène	Souris balb/C (mâle)	10 min	1467	Larsen <i>et al.</i> , 2000
	Souris balb/C (mâle)	30 min	1715	Larsen <i>et al.</i> , 2000
NO₂	Souris SW	10 min	349	Alarie, 1981c

⁶ Principaux critères considérés pour évaluer la qualité des études : mention de l'espèce étudiée (souris de préférence), système d'exposition et de mesure de la fréquence respiratoire bien décrit et fiable, nombre d'animaux et de groupes de doses suffisants (n ≥ 4), méthode de calcul de la relation concentration-réponse explicitée.

1
2 La quasi-totalité des substances du mélange initial dispose d'une ou plusieurs valeurs de RD50.
3 Seuls le benzène et le glyoxal n'en disposent pas. Aucune étude concernant la mesure de ce
4 paramètre n'a été recensée pour le glyoxal. En revanche, une étude a tenté, sans y parvenir
5 d'évaluer la RD50 du benzène car l'exposition des souris a entraîné non pas une diminution mais
6 une augmentation de la fréquence respiratoire, conduisant les auteurs à considérer le benzène
7 comme un très faible irritant sensoriel (Nielsen et Alarie, 1982).
8 Les valeurs de RD50 recensées sont issues pour l'ensemble des substances d'études conduites
9 chez la souris et pour une partie des substances également d'études chez le rat. Globalement, les
10 valeurs de RD50 estimées chez les rats sont plus élevées que chez les souris. Toutefois, les ordres
11 de grandeur restent relativement comparables.
12 Trois substances se détachent pour leurs valeurs de RD50 faibles comparativement à l'ensemble
13 des substances du mélange (de 1 à 10 ppm) : l'acroléine, le crotonaldéhyde et le formaldéhyde.
14 Les valeurs moyennes pour les 10 autres substances augmentent progressivement (de 160 à 1000
15 ppm pour phénol, NO₂, styrène, 1,2,4-TMB, limonène et hexaldéhyde) jusqu'à atteindre des valeurs
16 comprises entre 1300 à 3600 ppm pour butyraldéhyde, propionaldéhyde, 2-butanol et acétaldéhyde.

17 4.3.3.2 Substances hors mélange

18 Des valeurs de RD50 ont pu être recensées pour de nombreuses substances (n > 180) non
19 identifiées lors de la constitution du mélange. Le tableau disponible en Annexe 13 présente la liste
20 de ces substances ainsi que les valeurs de RD50 associées. La Figure 6 donne un aperçu de la
21 répartition des valeurs de RD50 de ces substances (barres bleues claires). Ces valeurs peuvent être
22 comparées aux valeurs moyennes de RD50 mesurées chez la souris, recensées pour les 15
23 substances du mélange (barres bleues foncées).



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

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

33 Les substances représentées par des barres vertes sont les substances incluses sur la liste
34 « OQAI/CNL2 » et dont la fréquence de détection dans l'air des environnements intérieurs est
supérieure à 50 %. La pertinence d'inclure ces substances dans le mélange final à considérer pour
la construction de la VGAI est discutée dans le paragraphe 4.4.1.

35

Bilan du 4.3

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

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

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

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

La RD50 est le test de référence pour la mesure de l'irritation sensorielle respiratoire. Concernant l'irritation sensorielle oculaire, en dépit de l'existence de tests permettant de la mesurer (cf 4.1.4.1), les données actuellement disponibles ne concernent qu'un nombre restreint de substances (cf 4.2.2). Toutefois, pour les substances disposant de données quantifiées permettant d'évaluer les pouvoirs irritants sensoriels oculaire et respiratoire, les concentrations irritantes pour les yeux sont les mêmes que celles qui sont irritantes pour les voies aériennes, ce qui justifie d'utiliser la RD50 pour comparer le pouvoir irritant sensoriel respiratoire et oculaire des gaz et des vapeurs (cf Annexe 12).

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

1
2
3

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

Le GT propose de mettre en œuvre une approche par facteurs de puissance relative (RPF pour *relative potency factor*) afin de prendre en compte l'exposition à court terme à un mélange de substances ayant des effets d'irritation sensorielle. Le GT propose également d'utiliser la RD50 en tant que POD, et ce afin de réduire les incertitudes tout en assumant les limites de l'usage de ce paramètre.

Conformément aux recommandations du rapport d'étape 1 (voir 2.1), après avoir rassemblé les données toxicologiques pertinentes relatives aux substances du mélange d'intérêt, l'hypothèse d'additivité peut être appliquée par défaut car les données recueillies ne la remettent pas en cause. Dans le cadre de cette étude de cas, les données analysées concernant les interactions entre substances pour les effets d'irritation sensorielle concernent 3 substances du mélange initial et ne remettent pas en cause l'applicabilité de l'hypothèse d'additivité. De plus, comme explicité précédemment, le mécanisme d'action à l'origine des effets d'irritation sensorielle est commun à l'ensemble des substances, justifiant la mise en œuvre d'une approche d'additivité des doses plus élaborée que le HI.

4.4.1 Choix des substances

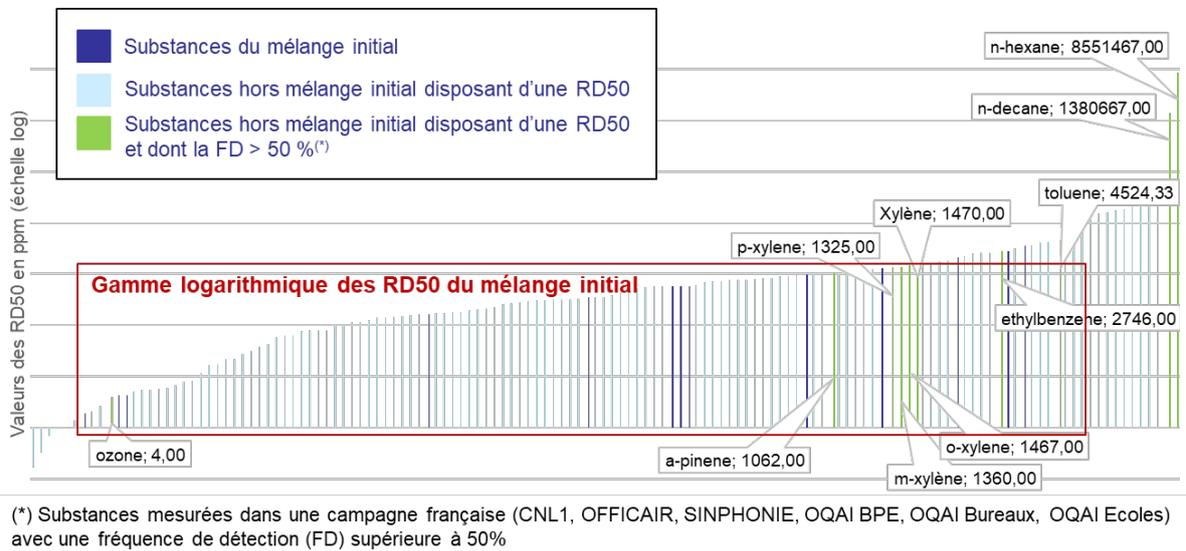
La mise en œuvre d'une approche RPF implique la disponibilité d'un indicateur commun de toxicité, la RD50 dans le cadre de cette étude de cas.

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

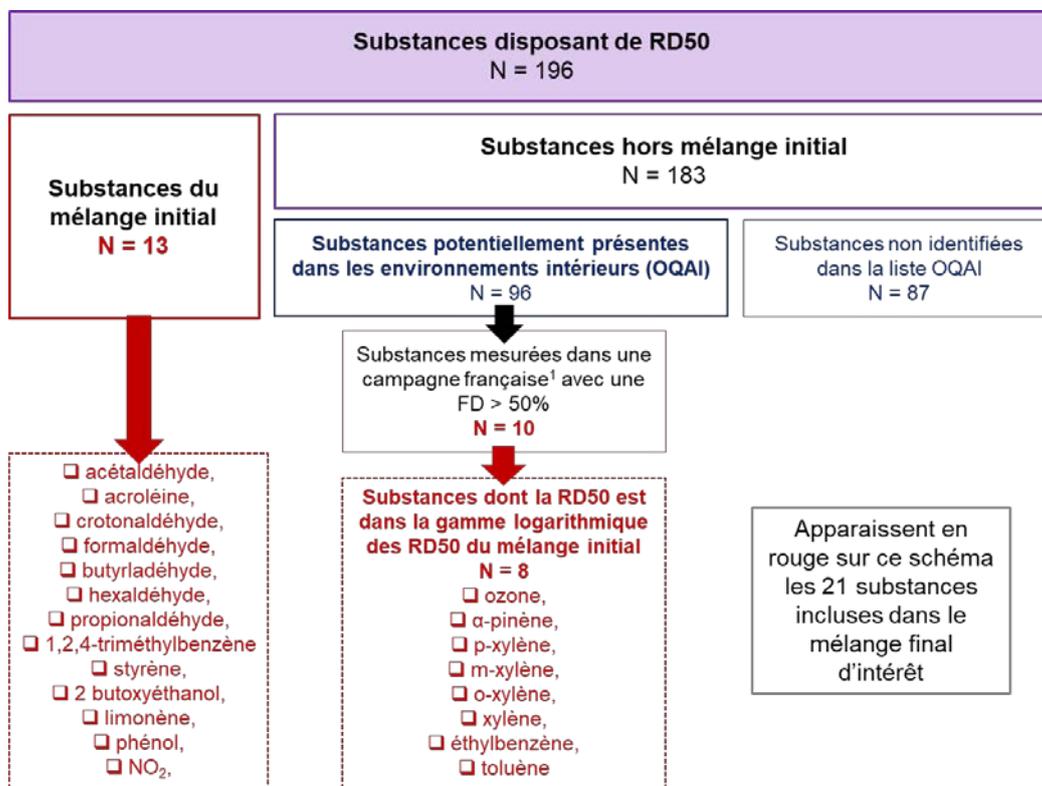
- Benzène : plusieurs études chez la souris ont tenté de déterminer la RD50 associée à l'exposition au benzène par inhalation mais n'y sont pas parvenues. Par ailleurs, comparativement aux autres substances du mélange initial, les quelques données quantitatives disponibles chez l'animal indiquent que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

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

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



8
 9 **Figure 7 : Substances disposant de RD50 et fréquemment rencontrées dans les environnements**
 10 **intérieurs, intégrées au mélange final**
 11



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

12
 13 **Figure 8 : Principe de la méthode de sélection du mélange final d'intérêt**
 14

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

Dans le cadre de cette saisine, le GT souhaite attirer l'attention sur le fait que la construction d'une VGAI pour un mélange de substances s'écarte de la méthode de construction classique d'une VGAI pour une substance individuelle, comme définie dans le guide méthodologique de l'Anses (Anses 2016). Le GT souhaite s'orienter vers la proposition d'un outil permettant d'évaluer le risque lié à un mélange d'irritants sensoriels et d'en fournir les clés d'utilisation. Cet outil est basé sur la détermination de facteurs de toxicité relative associés à un composé de référence, puis sur une approche de « priorisation » des irritants dans les environnements intérieurs pour aider au choix des irritants les plus pertinents à prendre en compte.

→ Principe de calcul des RPF

La mise en œuvre de l'approche RPF revient à calculer les facteurs de puissance relative pour chacune des substances (i) du mélange (RPF_i). Les RPF_i équivalent au *ratio* entre la RD50 de la substance d'intérêt et de la RD50 de la substance de référence selon l'Équation 4 :

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

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

« Toxic potency » : indicateur toxicologique utilisé pour comparer la toxicité des substances (ici la RD50)

« CI » : composé index ou composé de référence

« y_i » : autres composés du mélange.

→ Choix du composé de référence

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

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

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

L'acroléine est l'irritant sensoriel du mélange dont la RD50 est la plus faible, il s'agit donc de l'irritant sensoriel le plus puissant. Le GT a fait le choix de ne pas retenir cette substance en tant que composé de référence car c'est une substance pour laquelle il est difficile de mesurer la concentration dans l'air intérieur. En effet, la méthode classiquement mise en œuvre pour la mesure des aldéhydes repose sur l'analyse des composés formés par dérivatisation. Des limites sont documentées dans la littérature concernant la dégradation des dérivés à la fois sur le support de prélèvement et dans la solution de désorption pour les méthodes de mesure classiquement mises en œuvre reposant sur la réaction de l'acroléine avec la 2,4-dinitrophénylhydrazine (DNPH) (Anses, 2013b).

1 → Calcul des RPF

2 Un facteur d'équivalence toxique de 1 est arbitrairement attribué au composé de référence, le
3 formaldéhyde. Les RPF calculés pour les autres substances du mélange final sont présentés dans
4 le Tableau 4.

5 **Tableau 4 : RPF calculés pour les substances du mélange final**

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

6

7 → Principe d'utilisation des outils associés à la VGAI

8 Une première étape consiste à calculer la « concentration normalisée du mélange » (C_m) à partir
9 des données de concentration individuelle de chaque substance et des RPF calculés (RPF_i). Il s'agit
10 conceptuellement de calculer tel que mentionné dans l'Équation 5, une concentration
11 « équivalente formaldéhyde » pour chaque substance (C_i) et de les sommer.

12 **Équation 5 : Calcul de la concentration normalisée du mélange (C_m)**

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

« C_m » : concentration normalisée du mélange

« C_i » : concentration d'une substance i

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

13

14

15 Cette valeur est ensuite comparée à la VGAI court terme pour l'irritation sensorielle du composé de
16 référence, le formaldéhyde, qui est de 100 µg.m⁻³ (Anses, 2018).

17 Si cette concentration est supérieure à la VGAI, des effets d'irritation sensorielle causés par
18 l'exposition au mélange peuvent survenir. Si la concentration normalisée est inférieure à la VGAI,
19 alors il n'est pas attendu d'effet d'irritation sensorielle dans la population. L'outil associé à la VGAI
20 mélange ne se substitue pas à la démarche VGAI individuelle ; les valeurs construites sur les
21 données des substances elles-mêmes, relevant potentiellement d'autres effets critiques, sont à
22 respecter.

23

1 5 Limites et incertitudes

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

4 L'étude de cas visant à construire une VGAI pour un mélange d'irritants a été réalisée suivant la
5 démarche en 2 étapes préconisée par le rapport « Etat des connaissances sur les approches
6 existantes pour la prise en compte des mélanges » (Anses, 2021), socle de cette expertise. La
7 première étape avait pour objectif la constitution d'un mélange de substances irritantes respiratoires
8 et/ou oculaires fréquemment rencontrées dans les environnements intérieurs et a abouti à
9 l'identification de 15 substances. La seconde étape avait pour but de proposer une méthode de
10 construction d'une VGAI pour ces 15 substances en mélange, à partir des données d'irritation
11 disponibles pour chaque substance prise individuellement (NOAEL, LOAEL, RD50) et en mélange.

12 L'analyse ci-dessous identifie les sources d'incertitude et limites pour chacune de ces étapes.

13

14 **Choix des substances constituant le mélange d'irritants**

15 Dans la première étape, la constitution du mélange repose sur l'identification de substances irritantes
16 fréquemment détectées dans les environnements intérieurs. Ces données d'occurrence dans les
17 environnements intérieurs (OQAI-CNL2) sont croisées avec les données sur les propriétés irritantes
18 des substances chimiques issues du règlement européen CLP. Une consultation d'experts a permis
19 de compléter la liste de substances identifiées. Cette approche pragmatique s'appuie sur un travail
20 de recherche bibliographique associée à du jugement d'experts. Ce travail d'identification dépend
21 principalement des connaissances actuellement disponibles sur les effets irritants et la métrologie
22 des substances étudiées dans les environnements intérieurs. L'identification ne peut donc prétendre
23 à l'exhaustivité, elle est cependant représentative des problématiques concernant les irritants dans
24 les environnements intérieurs à un temps donné (les données de mesures considérées datent de
25 2003 à 2018 selon les substances). L'étude de cas prend en compte les substances chimiques pour
26 lesquelles des données sont disponibles mais peut-être que certaines substances pertinentes ne
27 peuvent être identifiées car non documentées à l'heure actuelle. Si tel est le cas, l'impact sur le
28 résultat est sous-estimé sans qu'il soit possible de le quantifier.

29

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

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

34 L'utilisation d'un modèle d'évaluation des risques cumulés, ici une approche par facteurs de
35 puissance relative (RPF), implique l'additivité des doses. Il est fait l'hypothèse qu'aux faibles doses,
36 une interaction (synergie ou antagonisme), si elle se produit, reste peu susceptible de générer un
37 résultat différent de l'additivité au regard des incertitudes inhérentes à la démarche même
38 d'évaluation des risques. Si cette hypothèse reste raisonnable et prudente en l'état actuel des
39 connaissances concernant le mélange d'irritants étudié et au vu des niveaux d'exposition faibles
40 rencontrés dans les environnements intérieurs, des interactions entre certaines substances ont été
41 identifiées dans plusieurs études. Une tolérance croisée induite par le formaldéhyde est rapportée
42 avec l'acétaldéhyde et l'acroléine pour des effets d'irritation sensorielle. Cependant, ce phénomène
43 n'est pas généralisable car il a été observé seulement avec ces 2 aldéhydes après prétraitement au
44 formaldéhyde. L'hypothèse d'additivité simple pourrait donc surestimer le risque d'irritation
45 sensorielle pour un mélange de ces trois aldéhydes. Certaines études ont également rapporté des
46 effets synergiques entre l'ozone et le NO₂ ou le formaldéhyde pour des effets d'irritation lésionnelle.
47 Ces effets sont observés pour des expositions supérieures aux niveaux environnementaux et s'ils
48 ne peuvent être écartés, des études complémentaires sont nécessaires afin de mieux investiguer
49 cette synergie (Mauderly et Samet, 2009). Ces effets synergiques, s'ils étaient observés, pourraient

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

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

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

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

47

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

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

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

6 Conclusions relatives à l'étude de cas

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

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

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

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

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

A suivre

Une mise en consultation publique du rapport d'étude de cas, ciblée vers des acteurs de terrain, va être réalisée. L'objectif est de recueillir des remontées de terrain de la part d'acteurs français et francophones qui connaissent bien la problématique de l'air intérieur afin d'obtenir des retours sur l'applicabilité de la démarche. A la suite de la consultation, un bilan sera réalisé et les conclusions et recommandations finales seront construites avec le GT et les CES.

En complément, les enseignements issus de cette étude de cas ont vocation à alimenter des réflexions plus larges menées à l'Anses en vue de proposer un guide méthodologique pour l'élaboration de valeurs de référence pour des mélanges d'irritants.

1 7 Bibliographie

- 2 Abraham M.H., Whiting G.S., Alarie Y., Morris J.J., Taylor P.J., Doherty R.M., Taft R.W., Nielsen
3 G.D. (1990) Hydrogen Bonding 12. A New QSAR for Upper Respiratory Tract Irritation by Airborne
4 Chemicals in Mice. 9, 6-10.
- 5 Achille J., Ramalho O., Boulanger G., Perouel G., Garnier G., Mandin C. (2018) « Quels sont les
6 nouveaux polluants d'intérêt dans l'air intérieur des logements ? » Acte de congrès SFSE 2018.
- 7 Afsset (*Agence française de sécurité sanitaire de l'environnement et du travail*) (2007) Valeurs
8 guides de qualité d'air intérieur. Le formaldéhyde.
- 9 Alarie Y. (1966) Irritating properties of airborne materials to the upper respiratory tract. Arch Environ
10 Health 13, 433-449.
- 11 Alarie Y. (1973a) Sensory irritation by airborne chemicals. CRC Crit Rev Toxicol 2, 299-363.
- 12 Alarie Y. (1973b) Sensory irritation of the upper airways by airborne chemicals. Toxicol Appl
13 Pharmacol 24, 279-297.
- 14 Alarie Y. (1981a) A bioassay to evaluate the potency of airborne sensory irritants and predict
15 acceptable levels of exposure in man. Fd.Cosmet.Toxicol. 19, 623-626.
- 16 Alarie Y. (1981b) Dose-response analysis in animal studies: prediction of human responses. Environ
17 Health Perspect 42, 9-13.
- 18 Alarie Y. (1981c) Toxicological evaluation of airborne chemical irritants and allergens using
19 respiratory reflex reactions. In: Proceedings of the Inhalation Toxicology and Technology
20 Symposium (Leong BKJ, ed). Ann Arbor, MI:Ann Arbor Science Publications, 207–231.
- 21 Alarie Y. (2000) Computerized animal bioassay to evaluate the effects of airborne chemicals on the
22 respiratory tract. In Indoor Air Quality Handbook (J. D. Spengler, J. M. Samet, and J. F. McCarthy,
23 Eds.), p. 24.1-24.25. McGraw-Hill, New York.
- 24 Alarie Y., Luo, J.E. (1986) Sensory irritation by airborne chemicals: a basis to establish acceptable
25 levels of exposure. In Toxicology of the nasal passages (C. S. Barrow, Ed.), pp. 91-100. Hemisphere
26 Publishing Co., New York.
- 27 Alarie Y., Nielsen G.D., Andonian-Haftvan J., Abraham M.H. (1995) Physicochemical properties of
28 nonreactive volatile organic chemicals to estimate RD50: alternatives to animal studies. Toxicol Appl
29 Pharmacol 134, 92-99.
- 30 Alarie Y., Nielsen G.D., Schaper M.M. (2000) Animal bioassays for evaluation of indoor air quality.
31 In Indoor Air Quality Handbook (J. D. Spengler, J. M. Samet, and J. F. McCarthy, Eds.), p. 23.1-
32 23.49. McGraw-Hill, New York.
- 33 Alarie Y., Schaper M., Nielsen G.D., Abraham M.H. (1998) Structure-activity relationships of volatile
34 organic chemicals as sensory irritants. Arch Toxicol 72, 125-140.
- 35 Anses (2013) Document repère pour l'établissement de valeurs limites applicables en milieu
36 professionnel pour les agents chimiques ayant un effet uniquement irritant ou corrosif. Agence
37 nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail, Maisons-Alfort. 44
38 p.
- 39 Anses (2013a) Proposition de valeurs guides de qualité d'air intérieur – L'acroléine. Agence
40 nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail, Maisons-Alfort. 174
41 p.
- 42 Anses (2018) Mise à jour de valeurs guides de qualité d'air intérieur – Le formaldéhyde. Février
43 2018 ; Edition scientifique. Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de
44 l'environnement et du travail, Maisons-Alfort. 214p.
- 45 Anses (2021) Etat des connaissances sur les approches existantes pour la prise en compte des
46 mélanges - Réflexion pour l'élaboration de valeurs de référence. Agence nationale de sécurité
47 sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail, Maisons-Alfort. 104 p. *Version pour mise*
48 *en consultation publique.*

- 1 Appelman L.M., Woutersen R.A., Feron V.J. (1982) Inhalation toxicity of acetaldehyde in rats. I.
2 Acute and subacute studies. *Toxicology*. 23, 293-307.
- 3 Appelman L.M., Woutersen R.A., Feron V.J., Hooftman R.N., Notten W.R. (1986) Effect of variable
4 versus fixed exposure levels on the toxicity of acetaldehyde in rats. *J. Appl. Toxicol.* 6, 331-336.
- 5 Arts, J.H., de Heer C., Woutersen R.A. (2006) Local effects in the respiratory tract: relevance of
6 subjectively measured irritation for setting occupational exposure limits. *Int Arch Occup Environ*
7 *Health* 79, 283–298. <https://doi.org/10.1007/s00420-005-0044-9>
- 8 ASTM (*American Society for Testing and Materials*) (2004) Standard Test Method for Estimating
9 Sensory Irritancy of Airborne Chemicals West Conshohocken, PA ASTM International.
- 10 ATSDR (2004) Guidance manual for the assessment of joint toxic action of chemical mixtures. .
11 Atlanta: Agency for Toxic Substances and Disease Registry.
- 12 ATSDR. (2001) Guidance for the Preparation of an Interaction Profile. Agency for Toxic Substances
13 and Disease Registry Public Health Service. Division of Toxicology. Atlanta:
- 14 Babiuk C, Steinhagen WH, Barrow CS. (1985) Sensory irritation response to inhaled aldehydes after
15 formaldehyde pretreatment. *Toxicol Appl Pharmacol* (1985) Jun 15;79(1):143-9
- 16 Barrow CS, Buckley LA, James RA, Steinhagen WH, Chang JCF (1986) Sensory irritation: studies
17 on correlation to pathology, structure-activity, tolerance development, and prediction of species
18 differences to nasal injury. In: *Toxicology of Nasal Passages* (Barrow CS, ed). Washington,
19 DC: Hemisphere, 101–122
- 20 Barrow, C. S., Alarie, Y., Warrick, J. C., & Stock, M. A. F. (1977). Comparison of the Sensory Irritation
21 Response in Mice to Chlorine and Hydrogen Chloride. *Archives of Environmental Health: An*
22 *International Journal*, 32(2), 68–76. doi:10.1080/00039896.1977.10667258
- 23 Bättig K., Grandjean E., Turrian V. (1956) Damage to health after long-term exposure to
24 trimethylbenzene in a paint shop [in German] *Z. Prav. Med.* 1956;1:389–403.
- 25 Belanger K., Beckett W., Triche E., Bracken M.B., Holford T., Ren P., McSharry J.E., Gold D.R.,
26 Platts-Mills T.A., Leaderer B.P. (2003) Symptoms of wheeze and persistent cough in the first year of
27 life: associations with indoor allergens, air contaminants, and maternal history of asthma. *American*
28 *Journal of Epidemiology*, 158:195–202.
- 29 Belkebir E, Rousselle C, Duboudin C, Bodin L, Bonvallot N. (2011) Haber's rule duration adjustments
30 should not be used systematically for risk assessment in public health decision-making. *Toxicol*
31 *Lett* 204 (2-3):148-55.
- 32 Bender J.R., Mullin L.S., Grapel G.J, Wilson W.E. (1983) Eye irritation response of humans to
33 formaldehyde. *Am. Ind. Hyg. Assoc. J.* 44:463-465.
- 34 Bergers W.W.A., Beyersbergen van Henegouwen A.G., Hammer A.H., Buijnzeel P.L.B. (1996)
35 Breathing Patterns of Awake Rats Exposed to Acrolein and Perfluoroisobutylene Determined with an
36 Integrated System of Nose-Only Exposure and Online Analyzed Multiple Monitoring of Breathing,
37 *Inhalation Toxicology*, 8:1, 81-93, DOI: 10.3109/08958379609005428
- 38 Blomberg A., Krishna M.T., Helleday R., Söderberg M., Ledin M.C., Kelly F.J., Frew A.J., Holgate
39 S.T., Sandström T. (1999) Persistent airway inflammation but accommodated antioxidant and lung
40 function responses after repeated daily exposure to nitrogen dioxide. *Am J Respir Crit Care Med*
41 159: 536-543.
- 42 Bos P.M.J., Busschers M., Arts J.H.E. (2002) Evaluation of the sensory irritation test (Alarie test) for
43 the assessment of respiratory tract irritation. *J. Occup. Environ. Med.* 44, 968e976.
- 44 Boucher R.C. (1981). Mechanisms of pollutant induced airways toxicity. *Clin Chest Med*; 2(3): 377-
45 392.
- 46 Broche L. (2015) Étude des lésions pulmonaires associées à la ventilation mécanique par imagerie
47 synchrotron – Thèse de doctorat / Université de Picardie Jules Verne/ESRF
48 <file:///C:/Users/CEA54~1/FOU/AppData/Local/Temp/TheseBroche.pdf>

- 1 Brooks S.M., Weiss M.A., Bernstein I.L. (1985) Reactive airways dysfunction syndrome (RADS).
2 Persistent asthma syndrome after high level irritant exposures. *Chest*. Sep;88(3):376-84. doi:
3 10.1378/chest.88.3.376. PMID: 4028848.
- 4 Brüning Thomas · Rüdiger Bartsch · Hermann Maximilian Bolt · Herbert Desel · Hans Drexler
5 · Ursula Gundert-Remy · Andrea Hartwig · Rudolf Jäckh · Edgar Leibold · Dirk Pallapies · Albert W.
6 Rettenmeier · Gerhard Schlüter · Gisela Stropp · Kirsten Sucker · Gerhard Triebig · Götz Westphal ·
7 Christoph van Thriel Arch (2014) Sensory irritation as a basis for setting occupational exposure limits
8 - *Arch Toxicol*. 2014; 88(10): 1855–1879.
- 9 Bruno Buchholz, Jazmín Kelly, Eduardo Bernatene, Nahuel Méndez Diodati and Ricardo J. Gelpi
10 (2017) Antagonistic and Synergistic Activation of Cardiovascular vagal and Sympathetic Motor
11 Outflows in Trigeminal Reflexes *Front. Neurol*. 8:52. doi: 10.3389/fneur.2017.00052.
- 12 Buckley L.A., Jiang X.Z., James R.A., Morgan K.T., Barrow C.S. (1984) Respiratory tract lesions
13 induced by sensory irritants at the RD50 concentration. *Toxicol Appl Pharmacol*. Jul;74(3):417-29.
14 doi: 10.1016/0041-008x(84)90295-3.
- 15 Bylin G., Lindvall T., Rehn T., Sundin B. (1985) Effects of short-term exposure to ambient nitrogen
16 dioxide concentrations on human bronchial reactivity and lung function. *Eur Respir J* 66: 205-217.
- 17 Cain W.S., de Wijk R.A., Jalowayski A.A., Caminha G.P., Schmidt R. (2005) Odor and chemesthesis
18 from brief exposure to TXiB. *Indoor Air* 15, 445–458.
- 19 Canha N, Mandin C, Ramalho O, Wyart G, Riberon J, Dassonville C, Hanninen O, Almeida SM,
20 Derbez M (2016) Assessment of ventilation and indoor air pollutants in nursery and elementary
21 schools in France. *Indoor Air* 26 (3):350-365. doi:10.1111/ina.12222.
- 22 Carpenter C.P., Pozzani U.C., Weil C.S., Nair J.H. Keck G.A. (1956) The toxicity of butyl cellosolve
23 solvent. *A.M.A. Archives of Industrial Health*, 14(2), 114- 131.
- 24 Carpenter C.P., Shaffer C.B., Weil C.S., Smyth H. F. Jr (1944) Studies on the inhalation of 1,3-
25 butadiene; with a comparison of its narcotic effect with benzol, toluol, and styrene, and a note on the
26 elimination of styrene by the human. *J Ind Hyg Toxicol* 26:69-78.
- 27 Cassee F.R. Feron V.J. (1994) Biochemical and histopathological changes in nasal epithelium of
28 rats after 3–day intermittent exposure to formaldehyde and ozone alone or in combination, *Toxicol*.
29 *Lett.*, 72, 257–268.
- 30 Cassee F.R., Groten J.P., Feron V.J. (1996) Changes in the nasal epithelium of rats exposed by
31 inhalation to mixtures of formaldehyde, acetaldehyde and acrolein, *Fund. Appl. Toxicol.*, 29, 208–
32 218.
- 33 Cassee F.R., Groten J.P., Feron, V.J. (1994) Combined exposure of rat upper respiratory tract
34 epithelium to aldehydes, *Human Exp. Toxicol.*, 13, 726.
- 35 Cassee FR, Arts JH, Groten JP, Feron VJ. (1996) Sensory irritation to mixtures of formaldehyde,
36 acrolein, and acetaldehyde in rats. *Arch Toxicol.*;70: 329–337.
- 37 Castleman W.L., Dungworth D.L., Schwartz L.W., Tyler W.S. (1980) Acute respiratory bronchiolitis:
38 an ultrastructural and autoradiographic study of epithelial cell injury and renewal in rhesus monkeys
39 exposed to ozone. *Am J Pathol*; 98(3): 811-840.
- 40 CE (2015) SINPHONIE Schools Indoor Pollution & Health Observatory Network in Europe. Final
41 report. Commission européenne.
- 42 Chang J.C., Steinhagen W.H., Barrow C.S. (1981) Effect of single or repeated formaldehyde
43 exposure on minute volume of B6C3F1 mice and F-344 rats. *Toxicol Appl Pharmacol*. 1981
44 Dec;61(3):451-9. doi: 10.1016/0041-008x(81)90368-9.
- 45 Chang J.C.F., Barrow C.S. (1984) Sensory irritation tolerance and cross-tolerance in F-344 rats
46 exposed to chlorine or formaldehyde gas, *Toxicol. Appl. Pharmacol.*, 76, 319–327.
- 47 Chan-Yeung M., Lam S., Kennedy S.M., Frew A.J. (1994) Persistent asthma after repeated exposure
48 to high concentrations of gases in pulp-mills. *American Journal of Respiratory and Critical Care*
49 *Medicine*, 149,pp. 1676-1680.

- 1 Clark D.G., Butterworth S.T., Martin J.G., Roderick H.R., Bird M.G. (1989) Inhalation toxicity of high
2 flash aromatic naphtha. *Toxicol Ind Health*. 1989 May;5(3):415-28. doi:
3 10.1177/074823378900500303.
- 4 Clausen P.A., Wilkins C.K., Wolkoff P., Nielsen G.D. (2001) Chemical and biological evaluation of a
5 reaction mixture of R-(+)-limonene/ozone: formation of strong airway irritants. *Environ Int*. Jun;26(7-
6 8):511-22. doi: 10.1016/s0160-4120(01)00035-6.
- 7 Costigan, S., Lang, B. and Collard, J. (2014) Risk assessment approach for E-cigarette flavours.
8 EUROTOX poster.
- 9 COT (*Committee on toxicity of chemicals in food, consumer products and the environment*) (2019)
10 Framework for risk assessment of flavouring compounds in electronic nicotine (and non-nicotine)
11 delivery systems (E(N)NDS – e-cigarettes), TOX2019-24-1.
- 12 Cruzan G., Cushman J.R., Andrews L.S., Granville G.C., Johnson K.A., Bevan C., Hardy C.J.,
13 Coombs D.W., Mullins P.A., Brown W.R. (2001) Chronic toxicity/oncogenicity study of styrene in CD-
14 1 mice by inhalation exposure for 104 weeks. *J Appl Toxicol*. May-Jun;21(3):185-98. doi:
15 10.1002/jat.737.
- 16 Cruzan G., Cushman J.R., Andrews L.S., Granville G.C., Johnson K.A., Hardy C.J., Coombs D.W.,
17 Mullins P.A., Brown W.R. (1998) Chronic toxicity/oncogenicity study of styrene in CD rats by
18 inhalation exposure for 104 weeks. *Toxicol Sci*. Dec; 46(2):266-81. doi: 10.1006/toxs.1998.2533.
- 19 Cruzan G., Cushman J.R., Andrews L.S., Granville G.C., Miller R.R., Hardy C.J., Coombs D.W.,
20 Mullins P.A. (1997) Subchronic inhalation studies of styrene in CD rats and CD-1 mice. *Fundam Appl*
21 *Toxicol*. Feb; 35(2):152-65. doi: 10.1006/faat.1996.2273.
- 22 Dalton, P. (2002) Odor, irritation and perception of health risk. *IAOEH* **75**, 283–290.
23 <https://doi.org/10.1007/s00420-002-0312-x>
- 24 Darley E.F., Middleton J.T., Garber, M.J. (1960) Plant damage and eye irritation from ozone-
25 hydrocarbon reactions. *J. Agr. Food Chem*. 8:483-485.
- 26 de Ceaurriz J.C., Micillino J.C., Bonnet P., Guenier J.P. (1981) Sensory irritation caused by various
27 industrial airborne chemicals. *Toxicol Lett*. Oct;9(2):137-43. doi: 10.1016/0378-4274(81)90030-8.
28 PMID: 7302985.
- 29 Derbez M., Wyart G., Douchin F., Ramalho O., Ribéron J., Kirchner S. et Mandin C. (2016) Base de
30 référence nationale sur la qualité de l'air intérieur et le confort des occupants de bâtiments
31 performants en énergie : deuxième état descriptif de la qualité de l'air intérieur et du confort de
32 bâtiments d'habitation performants en énergie. [Rapport de recherche] OQAI - Observatoire de la
33 qualité de l'air intérieur; CSTB - Centre scientifique et technique du bâtiment.. Février 2016.
- 34 Dixon, R.M., 1948. The biochemical reactions of chemical warfare agents. *Biochem. Soc. Symp.* 2,
35 39-49.
- 36 Dorman D.C., Struve M.F., Wong B.A., Gross E.A., Parkinson C., Willson G.A., Tan Y.M., Campbell
37 J.L., Teeguarden J.G., Clewell H.J. 3rd, Andersen M.E. (2008) Derivation of an inhalation reference
38 concentration based upon olfactory neuronal loss in male rats following subchronic acetaldehyde
39 inhalation. *Inhal Toxicol*. 2008 Feb;20(3):245-56. doi: 10.1080/08958370701864250.
- 40 Doty R.L., Cometto-Muniz J.E., Jalowayski A.A., Dalton P., Kendall-Reed M., Hodgson M. (2004)
41 Assessment of upper respiratory tract and ocular irritative effects of volatile chemicals in humans.
42 *Crit. Rev. Toxicol*. 34, 85–142.
- 43 ECETOC (2006) Guidance for Setting Occupational Exposure Limits: Emphasis on Data-Poor
44 Substances. Technical Report No. 101. European Centre for Ecotoxicology and Toxicology of
45 Chemicals.
- 46 EFSA (2009) Scientific Opinion on Risk Assessment for a Selected Group of Pesticides from the
47 Triazole Group to Test Possible Methodologies to Assess Cumulative Effects from Exposure through
48 Food from these Pesticides on Human Health. *EFSA Journal* 7 (9):1167 (1-187).
- 49 EFSA (2013) Scientific Opinion on the identification of pesticides to be included in cumulative
50 assessment groups on the basis of their toxicological profile. *EFSA Journal* 11 (7):3293.

- 1 EFSA (2013) Scientific Opinion on the relevance of dissimilar mode of action and its appropriate
2 application for cumulative risk assessment of pesticides residues in food. *EFSA Journal* 11
3 (12):3472-n/a. doi: 10.2903/j.efsa.2013.3472.
- 4 EFSA. (2008) Opinion of the Scientific Panel on Plant Protection products and their Residues to
5 evaluate the suitability of existing methodologies and, if appropriate, the identification of new
6 approaches to assess cumulative and synergistic risks from pesticides to human health with a view
7 to set MRLs for those pesticides in the frame of Regulation (EC) 396/2005. *EFSA Journal* 704:1-84.
- 8 Emenius G., Pershagen G., Berglind N., Kwon H.J., Lewné M., Nordvall S.L., Wickman M. (2003)
9 NO₂ as a marker of air pollution, and recurrent wheezing in children: a nested case-control study
10 within the BAMSE birth cohort. *Occupational and Environmental Medicine*, 60:876–881.
- 11 Ernstgård L., Iregren A., Sjögren B., Svedberg U., Johanson G. (2006) Acute effects of exposure to
12 hexanal vapors in humans. *J Occup Environ Med.* Jun;48(6):573-80. doi:
13 10.1097/01.jom.0000215235.42071.68.
- 14 Ernstgård, L., L. A., Wieslander, G., Nordback, D., Johanson, G., (2007) Acute effects of some
15 volatile organic compounds emitted from water-based prints. *J. Occup. Environ. Med.* 49, 880e889.
- 16 Erythropel, H.C., Jabba, S.V., DeWinter, T.M.m., Mendizabal, M., Anastas, P.T., Jordt, S.E. and
17 Zimmerman, J.B. (2018) Formation of Flavorant–Propylene Glycol Adducts With Novel Toxicological
18 Properties in Chemically Unstable E-Cigarette Liquids. *Nicotine and Tobacco Research*, x, 1-11.
- 19 Esplugues A., Ballester F., Estarlich M., Llop S., Fuentes-Leonarte V., Mantilla E., Vioque J., Iñiguez
20 C. (2011) Outdoor, but not indoor, nitrogen dioxide exposure is associated with persistent cough
21 during the first year of life. *Science of the total environment*, 409:4667-4673.
- 22 European Chemical Agency (ECHA) (2012) Guidance on Information Requirements and Chemical
23 Safety Assessment. Chapter R.8. Characterization of Dose [concentration]-response for Human
24 Health. Version: 2.1. European Chemical Agency, Helsinki
- 25 European Chemical Agency (ECHA) Guidance on Information Requirements and Chemical Safety
26 Assessment. Chapter R.8. Characterization of Dose [concentration]-response for Human Health
27 Version: 2.1 European Chemical Agency, Helsinki (2012)
- 28 European Chemical Agency (ECHA), 2012. Guidance on Information Requirements and Chemical
29 Safety Assessment. Chapter R.8. Characterization of Dose [concentration]-response for Human
30 Health. Version: 2.1. European Chemical Agency, Helsinki.
- 31 European Chemical Agency (ECHA), 2017. Guidance on Information Requirements and Chemical
32 Safety Assessment. Chapter R.7a: Endpoint Specific Guidance. Version 6.0. European Chemical
33 Agency, Helsinki Environmental Health Investigations Branch. Exposure Assessment Section,
34 California Department of Public Health).
- 35 Evans, Richard M., Olwenn V. Martin, Michael Faust, and Andreas Kortenkamp (2016) Should the
36 scope of human mixture risk assessment span legislative/regulatory silos for chemicals? *Science of*
37 *The Total Environment* 543:757-764. doi: <http://dx.doi.org/10.1016/j.scitotenv.2015.10.162>.
- 38 Falk-Filipsson A., Löf A., Hagberg M., Hjelm E.W., Wang Z. (1993) d-limonene exposure to humans
39 by inhalation: uptake, distribution, elimination, and effects on the pulmonary function., *J Toxicol*
40 *Environ Health.* Jan;38(1):77-88.
- 41 Fannick N. (1982) Health Hazard Evaluation Report: Sandoz Colors and Chemicals, East Hanover,
42 New Jersey. HETA-81-102-1244. Cincinnati, OH: National Institute for Occupational Safety and
43 Health.
- 44 Feniak, G. (1966) The common chemical sense of the frog,. Suffeld Experimental Station, Ralston,
45 Alberta, Canada, pp.
- 46 Ferguson, J. (1939) The use of chemical potentials as indices of toxicity. *Proceedings of the Royal*
47 *Society of London. Series B, Biological Sciences* 848, 387-404.
- 48 Feron V.J., Kruysse A., Til H.P., Immel H.R. (1978) Repeated exposure to acrolein vapour: subacute
49 studies in hamsters, rats and rabbits. *Toxicology.* 1978 Feb;9(1-2):47-57. doi: 10.1016/0300-
50 483x(78)90030-6.

- 1 Flickinger C.W. (1976) The benzenediols: catechol, resorcinol, and hydroquinone - a review of the
2 industrial toxicology and current industrial exposure limits. *Am Ind Hyg Assoc J.* 37:596-506.
- 3 Fowles J., DiBartolomeis M. (2017) Toxicological Concerns from Inhaled Food Flavorings Found in
4 Electronic (E-) Cigarette Aerosols. A Report from the Environmental Health Investigations Branch.
5 Exposure Assessment Section, California Department of Public Health
- 6 Freeman G., Furioli N.J., Haydon G.B. (1966) Effects of continuous exposure of 0.8 ppm NO₂ on
7 respiration of rats. *Arch Environ Health* 13: 454-456.
- 8 Gage J.C. (1970) The subacute inhalation toxicity of 109 industrial chemicals. *British journal of*
9 *industrial medicine*, 27(1), 1–18. <https://doi.org/10.1136/oem.27.1.1>.
- 10 Gagnaire F., Marignac B., Hecht G., Héry M. (2002) Sensory irritation of acetic acid, hydrogen
11 peroxide, peroxyacetic acid and their mixture in mice *Ann. Occup. Hyg.*, 46 pp. 97-102.
- 12 Gardner R.J., Burgess B.A., Kennedy G.L.Jr. (1985) Sensory irritation potential of selected nasal
13 tumorigens in the rat. *Food Chem Toxicol.* Jan;23(1):87-92. doi: 10.1016/0278-6915(85)90225-x.
- 14 Garrett M.H., Hooper M.A., Hooper B.M., Abramson M.J. (1998) Respiratory symptoms in children
15 and indoor exposure to nitrogen dioxide and gas stoves. *American Journal of Respiratory and Critical*
16 *Care Medicine*, 158:891–895.
- 17 Gerarde H.W. (1962) The aromatic hydrocarbons. In *Industrial Hygiene and Toxicology*, Vol. II,
18 *Toxicology*(D. W. Fassett and D. D. Irish, eds.), pp. 12 19- 1240. Interscience, New York.
- 19 Gordon R.E., Solano D., Kleinerman J. (1986). Tight junction alterations of respiratory epithelia
20 following long term NO₂ exposure and recovery. *Exp Lung Res*; 11(3): 179-193.
- 21 Gray H. (1918) *Anatomy of the Human Body - twentieth edition thoroughly revised and re-edited by*
22 *warren h. lewis illustrated with 1247 engravings philadelphia: lea & febiger, 1918 new york:*
23 *bartleby.com, 2000.*
- 24 Hansen J.S., Nørgaard A.W., Koponen I.K., Sørli J.B., Paidi M.D., Hansen S.W., Clausen P.A.,
25 Nielsen G.D., Wolkoff P., Larsen S.T. (2016) Limonene and its ozone-initiated reaction products
26 attenuate allergic lung inflammation in mice. *J Immunotoxicol.* 2016 Nov;13(6):793-803. Epub 2016
27 Jul 19.
- 28 Hasselblad V., Eddy D.M., Kotchmar D.J. (1992) Synthesis of Environmental Evidence: Nitrogen
29 Dioxide Epidemiology Studies. *Journal of Air Waste Management Association*, 42:662-761.
- 30 Health Council of the Netherlands (2002) Exposure to combinations of substances: a system for
31 assessing health risks. The Hague.
- 32 Hempel-Jørgensen A, Kjaergaard SK, Mølhave L, Hudnell KH. Sensory eye irritation in humans
33 exposed to mixtures of volatile organic compounds (1999) *Arch Environ Health.* Nov-Dec;54(6):416-
34 24. doi: 10.1080/00039899909603373.
- 35 Hoechst A.G. (1984) Glyoxal 40 N, Study of the mutagenic potential in strains, of *Salmonella*
36 *typhimurium* (Ames Test) and *Escherichia coli*; Report No. 84.0205, 24.04.1984, Frankfurt,
37 unpublished.
- 38 Hoechst A.G. (1984a) Glyoxal 40 N, Acute aerosol inhalation in male and female SPF-Wistar rats, 4
39 hours, LC50 [en allemand]; Report 84.0378, 19.09.1984, Frankfurt, unpublished.
- 40 Hoechst A.G. (1984b) Glyoxal 40N. Acute dust inhalation in male and female SPF-Wistar rats. Four-
41 hour LC50 [en allemand]; Report No. 84.0693, NTIS/OTS 0535128, EPA/OTS 86-920000800,
42 NTIS, Springfield, VA.
- 43 Hoechst A.G. (1995) Glyoxal 40 % (aqueous solution) Testing for subacute (29-days) inhalation
44 toxicity in male and female Wistar rats. Report No. 94.1056, Frankfurt, unpublished.
- 45 Hogg J.C. (1981). Bronchial mucosal permeability and its relationship to airways hyperreactivity. *J*
46 *Allergy Clin Immunol*; 67: 421-425.
- 47 Holgate S.T., Beasley R., Twentyman O.P. (1987). The pathogenesis and significance of bronchial
48 hyper-responsiveness in airways disease. *Clin Sci*;73(6): 561-572.

- 1 Holmstrom M., Wilhelmsson B., Hellquist H., Rosén G. (1989) Histological changes in the nasal
2 mucosa in persons occupationally exposed to formaldehyde alone and in combination with wood
3 dust. *Acta Otolaryngol (Stockh)* 107:120-129.
- 4 Huang L., Qian H., Deng S., Guo J., Li Y., Zhao W., Yue Y. (2018) Urban residential indoor volatile
5 organic compounds in summer, Beijing: Profile, concentration and source characterization.
6 *Atmospheric Environment* 188 (2018) 1–11
- 7 IGHRC (2009) *Chemical Mixtures: A framework for assessing risks to human health (cr14)*. UK:
8 Institute of Environment and Health, Cranfield University. The Interdepartmental Group on Health
9 Risks from Chemicals.
- 10 Ikeda, A., Horiguchi U., Koyoshi K. (1980) Research of the effect of air pollution. 2. Studies on
11 biological effects of carbohydrates (on aldehydes) [en japonais]. *Kanagawa-ken Taiki Osen Chosa*
12 *Kenkyu Hokoku* 22:193-196.
- 13 ILSI (1999) *A Framework for Estimating Pesticide Concentrations in Drinking Water for Aggregate*
14 *Exposure Assessments*. International Life Sciences Institute, Risk Science Institute Working Group,
15 ILSI Research Foundation.
- 16 INERIS (2003) *HAPs - Evaluation de la relation dose-réponse pour des effets cancérigènes :*
17 *approche substance par substance (facteurs d'équivalence toxique - FET) et approche par*
18 *mélanges. Evaluation de la relation dose-réponse pour des effets non cancérigènes : Valeurs*
19 *Toxicologiques de Référence (VTR)*. 64 pp.
- 20 Jarnberg J., Johanson G., Lof A., Stahlbom, B. (1997) Inhalation toxicokinetics of 1,2,4-
21 trimethylbenzene in volunteers: comparison between exposure to white spirit and 1,2,4-
22 trimethylbenzene alone. *Sci Total Environ* 199(1-2):65-71.
- 23 Johanson G. (1986) Physiologically based pharmacokinetic modeling of inhaled 2-butoxyethanol in
24 man. *Toxicol Lett.* 1986 Nov;34(1):23-31.
- 25 Jurvelin J. A., Edwards R. D., Vartiainen M., Pasanen P., Jantunen M. J. (2003) Residential Indoor,
26 Outdoor, and Workplace Concentrations of Carbonyl Compounds: Relationships with Personal
27 Exposure Concentrations and Correlation with Sources. *Journal of the Air & Waste Management*
28 *Association*, 53:5, 560-573, DOI: 10.1080/10473289.2003.10466190
- 29 Kane L.E., Alarie Y. (1978) Sensory irritation of select experimental photochemical oxidants. *Arch*
30 *Environ Health*. Sep-Oct;33(5):244-50. doi: 10.1080/00039896.1978.10667343.
- 31 Kane L.E., Alarie Y. (1979) Interaction of sulfur dioxide and acrolein as sensory irritants, *Toxicol.*
32 *Appl.Pharmacol.*, 48, 305–315.
- 33 Kane L.E., Barrow C.S., Alarie Y. (1979) A short-term test to predict acceptable levels of exposure
34 to airborne sensory irritants. *Amer. Ind. Hyg. Assoc. J.* 40: 207-229.
- 35 Kane L.E., Dombroske R., Alarie Y. (1980) Evaluation of sensory irritation from some common
36 industrial solvents. *Am Ind Hyg Assoc J.* Jun;41(6):451-5. doi: 10.1080/15298668091425022.
- 37 Kane LE, Alarie Y. (1977) Sensory irritation to formaldehyde and acrolein during single and repeated
38 exposures in mice. *Am Ind Hyg Assoc J.* Oct;38(10):509-22. doi: 10.1080/0002889778507665.
- 39 Keenan K.P., Combs J.W., McDowell E.M. (1982). Regeneration of hamster tracheal epithelium after
40 mechanical injury I, II, III. *Virchows Archiv*; 41: 193-252.
- 41 Keenan K.P., Wilson T.S., McDowell E.M. (1983). Regeneration of hamster tracheal epithelium after
42 mechanical injury IV. *Virchows Archiv*; 41: 213-240.
- 43 Kiesswetter E., van Thriel C., Schäper M., Blaszkewicz M., Seeber A. (2005) Eye blinks as indicator
44 for sensory irritation during constant and peak exposures to 2-ethylhexanol. *Environ Toxicol*
45 *Pharmacol* 19(3):531–541. <https://doi.org/10.1016/j.etap.2004.12.056>.
- 46 Kipen H.M., Blume R., Hutt D. (1994) Asthma experience in an occupational and environmental
47 medicine clinic. Low-dose reactive airways dysfunction syndrome. *Journal of Occupational Medicine*,
48 36,pp. 1133-1137.

- 1 Kirchner S, Arènes JF, Cochet C et al. (2007). État de la qualité de l'air dans les logements français.
2 Environnement, Risques & Santé, n° 6 (4), p. 259-269.
- 3 Kleinbeck S., Juran S., Kiesswetter E., Schäper M., Blaszkewicz M., Brüning T., van Thriel C. (2008)
4 Evaluation of ethyl acetate on three dimensions: investigation behavioral physiological and
5 psychological indicators of adverse chemosensory effects. *Toxicol.Lett.* 182,102–109.
- 6 Kleinbeck S., Schäper M., Pacharra M., Lehmann M.L., Golka K., Blaszkewicz M., Brüning T., van
7 Thriel C. (2020) A short-term inhalation study to assess the reversibility of sensory irritation in human
8 volunteers. *Arch Toxicol* 94, 1687–1701. <https://doi.org/10.1007/s00204-020-02703-8>.
- 9 Kleinbeck S., Schäper M., Zimmermann A., Blaszkewicz M., Brüning T., van Thriel C. (2017)
10 Prediction of human sensory irritation due to ethyl acrylate: the appropriateness of time-weighted
11 average concentration x time models for varying concentrations. *Arch Toxicol* 91(9):3051–3064.
12 <https://doi.org/10.1007/s00204-017-1934-9>.
- 13 Kohn A.N. (1978) Ocular toxicity of styrene. *Am J Ophthalmol* 85:569-570.
- 14 Korsak Z., Rydzynski K., Jajte J. (1997) Respiratory irritative effects of trimethylbenzenes: an
15 experimental animal study. *Int J Occup Med Environ Health* 10, 303-311.
- 16 Korsak Z., Stetkiewicz J., Majcherek W., Stetkiewicz I., Jajt, J., Rydzynski, K. (2000a) Sub-chronic
17 inhalation toxicity of 1,2,4-trimethylbenzene (pseudocumene) in rats. *Int J Occup Med Environ Health*
18 13(2):155-164.
- 19 Korsak Z., Swiercz R., Rydzynski K. (1995) Toxic effects of acute inhalation exposure to 1,2,4-
20 trimethylbenzene (pseudocumene) in experimental animals. *Int J Occup Med Environ*
21 *Health.*;8(4):331-7.
- 22 Kortenkamp, A., T. Backhaus, and M. Faust (2009) State of the art report on mixture toxicity.
23 European Commission.
- 24 Kulle T.J., Sauder L.R., Hebel J.R., Green D.J., Chatham M.D. (1987) Formaldehyde dose-response
25 in healthy nonsmokers. *JAPCA*. Vol 37, no. 8:919-924.
- 26 Kupczewska-Dobecka M., Socko R., Czerczak S. (2006) RD50 Value as the Criterion for Setting
27 Maximum Admissible Levels of Occupational Exposure to Irritants in Poland, *International Journal*
28 *of Occupational Safety and Ergonomics*, 12:1, 95-99, DOI: 10.1080/10803548.2006.11076672).
- 29 Kuwabara Y., Alexeeff G.V., Broadwin R., Salmon A.G. (2007) Evaluation and Application of the
30 RD50 for Determining Acceptable Exposure Levels of Airborne Sensory Irritants for the General
31 Public. *Environmental Health Perspectives*, 115, 1609-1616.
- 32 Lang I., Bruckner T., Triebi, G. (2008) Formaldehyde and chemosensory irritation in humans: a
33 controlled human exposure study. *Regul. Toxicol. Pharmacol.* 50 23–36.
- 34 Larsen S.T., Hougaard K.S., Hammer M., Alarie Y., Wolkoff P., Clausen P.A., Wilkins C.K., Nielsen
35 G.D. (2000) Effects of R-(+)- and S-(-)-limonene on the respiratory tract in mice. *Hum Exp Toxicol.*
36 Aug;19(8):457-66. doi: 10.1191/096032700682694233.
- 37 Li R., Weller E., Dockery D.W., Neas L.M., Spiegelman D. (2006) Association of indoor nitrogen
38 dioxide with respiratory symptoms in children: application of measurement error correction
39 techniques to utilize data from multiple surrogates. *Journal of Exposure Science and Environmental*
40 *Epidemiology*, 16:342–350.
- 41 Liu et al. (2006) Estimating contributions of indoor and outdoor sources to indoor carbonyl
42 concentrations in three urban areas of the United States. *Atmospheric Environment* 40 (2006) 2202–
43 2214
- 44 Magnus P., Nafstad P., Øie L., Carlsen K.C., Becher G., Kongerud J., Carlsen K.H., Samuelsen
45 S.O., Botten G., Bakkevig L.S. (1998) Exposure to nitrogen dioxide and the occurrence of bronchial
46 obstruction in children below 2 years. *International Journal of Epidemiology*, 27:995-999.
- 47 Man S.F.P., Hulbert W.C. (1988). Airway repair and adaptation to inhalation injury in
48 "Pathophysiology and Treatment of Inhalation Injuries". Taylor and Francis, New York.

- 1 Mandin, Trantallidi M, Cattaneo A, Canha N, Mihucz VG, Szigeti T, Mabilia R, Perreca E, Spinazzè
2 A, Fossati S, De Kluizenaar Y, Cornelissen E, Sakellaris I, Saraga D, Hänninen O, De Oliveira
3 Fernandes E, Ventura G, Wolkoff P, Carrer P, Bartzis J (2017) Assessment of indoor air quality in
4 office buildings across Europe – The OFFICAIR study. *Sci Total Environ* 579:169-178. doi:10.
- 5 Mauderly J.L., Samet J.M. (2009) Is There Evidence for Synergy Among Air Pollutants in Causing
6 Health Effects? *Environmental Health Perspectives*; volume 117, number 1, January 2009.
7 <https://doi.org/10.1289/ehp.11654>.
- 8 Mautz, W. J., Kleinman, M. T., Phalen, R. F., Crocker, T. T. (1988) Effects of exercise exposure on
9 toxic interactions between inhaled oxidants and aldehyde air pollutants, *J. Toxicol. Environ.*
10 *Health*, 25, 165–177.
- 11 McGrath J.J., Smith DL. (1984) Respiratory responses to nitrogen dioxide inhalation: Subtitle:
12 Nitrogen dioxide. *J Environ Sci Health, Part A: Environ Sci Eng* 19: 417-431.
13 <http://dx.doi.org/10.1080/10934528409375168>.
- 14 Meyers F.H., Hine C.H. (1961) Some experiences with nitrogen dioxide in animals and man.
15 Presented at the Fifth Air Pollution Medical Research Conferences, Dec. 4-7.
- 16 Midzenski M.A., McDiarmid M.A., Rothman N., Kolodner K. (1992) Acute high dose exposure to
17 benzene in shipyard workers. *Am J Ind Med*; 22(4):553-65. doi: 10.1002/ajim.4700220410.
- 18 Moldoveanu B, Otmishi P, Jani P, Walker J, Sarmiento X, Guardiola J, Saad M, Yu J. Inflammatory
19 mechanisms in the lung. (2009) *J Inflamm Res.* 2:1-11. Epub 2008 Dec 16.
- 20 Muller J., Greff G. (1984) Recherche de relations entre toxicité de molécules d'intérêt industriel et
21 propriétés physico-chimiques: Test d'irritation des voies aériennes supérieures appliqué à quatre
22 familles chimiques. *Food and Chemical Toxicology*. Volume 22, Issue 8, August 1984, Pages 661-
23 664.
- 24 Murphy S.D., Ulrich C.E., Frankowitz, SH; Xintaras, C. (1964). Altered function in animals inhaling
25 low concentrations of ozone and nitrogen dioxide. *Am Ind Hyg Assoc J* 25: 246-253.
26 <http://dx.doi.org/10.1080/00028896409342583>.
- 27 Neas L.M., Dockery D.W., Ware J.H., Spengler J.D., Speizer F.E., Ferris B.G. Jr (1991) Association
28 of indoor nitrogen dioxide with respiratory symptoms and pulmonary function in children. *American*
29 *Journal of Epidemiology*, 134:204–219.
- 30 Nielsen G. D., Kristiansen U., Hansen L., Alarie Y. (1988) Irritation of the upper airways from mixtures
31 of cumene and n-propanol, *Arch. Toxicol.*, 62,209–215.
- 32 Nielsen G.D., Alarie Y. (1982) Sensory irritation, pulmonary irritation, and respiratory stimulation by
33 airborne benzene and alkylbenzenes: prediction of safe industrial exposure levels and correlation
34 with their thermodynamic properties. *Toxicol Appl Pharmacol.* 1982 Sep 30;65(3):459-77. doi:
35 10.1016/0041-008x(82)90391-x.
- 36 Nielsen G.D., Bakbo J.C. (1985) Sensory irritating effects of allyl halides and a role for hydrogen
37 bonding as a likely feature at the receptor site. *Acta Pharmacol. Toxicol.*, 57, pp. 106-116.
- 38 Nielsen G.D., Bakbo J.C., Holst E. (1984) Sensory irritation and pulmonary irritation by airborne allyl
39 acetate, allyl alcohol, and allyl ether compared to acrolein. *Acta Pharmacol Toxicol (Copenh)*. 1984
40 Apr; 54(4):292-8. doi: 10.1111/j.1600-0773.1984.tb01933.x.
- 41 Nielsen G.D., Hansen L.F., Wolkoff, P. (1997b) Chemical and biological evaluation of Building
42 material emissions. II. Approaches for setting indoor air standards or Guidelines for chemicals.
43 *Indoor Air* 7, 17–32.
- 44 Nielsen G.D., Hougaard K.S., Larsen S.T., Hammer M., Wolkoff P., Clausen P.A., Wilkins C.K.,
45 Alarie Y. (1999) Acute airway effects of formaldehyde and ozone in BALB/c mice. *Hum Exp Toxicol*.
46 1999 Jun;18(6):400-9. doi: 10.1191/096032799678840246.
- 47 Nielsen G.D., Larsen S.T., Wolkoff, P. (2017) Re-evaluation of the WHO (2010) formaldehyde indoor
48 air quality guideline for cancer risk assessment. *Arch Toxicol* 91, 35–61.
49 <https://doi.org/10.1007/s00204-016-1733-8>

- 1 Nielsen G.D., Wolkoff P. (2017) Evaluation of airborne sensory irritants for setting exposure limits or
2 guidelines: A systematic approach. *Regulatory Toxicology and Pharmacology* 90 308e317
- 3 Nielsen G.D., Wolkoff P., Alarie Y. (2007) Sensory irritation: risk assessment approaches. *Regul.*
4 *Toxicol. Pharmacol.* 48, 6–18.
- 5 Nielsen, G.D. (1991) Mechanism of activation of the sensory irritant receptor by airborne chemicals.
6 *Crit. Rev. Toxicol.*, 21, pp. 183-20.
- 7 NTP (2000) NTP Toxicology and Carcinogenesis Studies 2-Butoxyethanol (CAS NO. 111-76-2) in
8 F344/N Rats and B6C3F1 Mice (Inhalation Studies). *Natl Toxicol Program Tech Rep Ser.* 2000
9 Mar;484:1-290.
- 10 Nyssen-Behets C., Marie-Christine Many, Jean-Marie Scheiff, Jean-François Deneff, Benoît Lengelé
11 (2014) Anatomie, physiologie et physiopathologie du système respiratoire – Chapitre 1 : Éléments
12 d'anatomie thoracopulmonaire –, Kinésithérapie respiratoire© 2014, Elsevier Masson
13 <https://www.unithèque.com/UploadFile/DocumentPDF/K/I/KRCK-9782294740381.pdf>
- 14 OCDE (2018) Guidance document on inhalation toxicity studies Series on Testing and Assessment
15 No. 39 (Second Edition). 106 p.
- 16 Ohtsuji, H., Ikeda M. (1972) Quantitative relation between atmospheric phenol vapor and vapor in
17 the urine of workers in Bakelite factories. *Br J Ind Med.* 29: 70-73.
- 18 Pazdrack K., Gorski P., Krakowiak A., Ruta U. (1993) Changes in nasal lavage fluid due to
19 formaldehyde inhalation. *Int Arch Occup Environ Health*, 64:515-519.
- 20 Piotrowski J.K. (1971) Evaluation of exposure to phenol: Absorption of phenol vapor in the lungs
21 through the skin and excretion of phenol in urine. *Br J Ind Med.* 28: 172-178.
- 22 Prieto L., Sánchez-Toril F., Brotons B., Soriano S., Casañ R., Belenguer J.L. (2000) Airway
23 responsiveness to acetaldehyde in patients with asthma: relationship to methacholine
24 responsiveness and peak expiratory flow variation. *Clin Exp Allergy.* 2000 Jan;30(1):71-8. doi:
25 10.1046/j.1365-2222.2000.00672.x.
- 26 Rella R., Sturaro A., Vianello A. (2012) 2-Butoxyethanol from cleaning products responsible for
27 complaints in workplaces: a case study. *J Environ Monit* 14(10): 2659-62.
- 28 Reuzel P.G.J., Wilmer J.W.G.M., Woutersen R.A., Zwart A., Rombout P. J. A., Feron V.J. (1990)
29 Interactive effects of ozone and formaldehyde on the nasal respiratory lining epithelium in rats,
30 *J.Toxicol. Environ. Health*, 29, 279–292.
- 31 Rinehart W.E. (1967) The effect on rats of single exposures to crotonaldehyde vapor. *Am Ind Hyg*
32 *Assoc J.* Nov-Dec;28(6):561-6. doi: 10.1080/00028896709342685.
- 33 RIVM (2003) The health and addictive effects due to exposure to aldehydes of cigarette smoke Part
34 1; Acetaldehyde, Formaldehyde, Acrolein and Propionaldehyde. Report 650270003. 98p.
35 <https://core.ac.uk/download/pdf/58765795.pdf>
- 36 Rosenberg N. (2000) Syndrome de Brooks. Asthmes induits par les irritants. *Allergologie-*
37 *pneumologie professionnelle TR 25. Doc Méd Trav ; 82 :153-58.*
- 38 Rosenberg N., Dupont P., Châtaigner D., Garnier R. (2010) Rhinites et asthmes professionnels dus
39 aux détergents désinfectants : rôle de l'acide éthylène-diamine-tétra-acétique (EDTA). *Arch Mal Prof*
40 *Environ ; 71 (3) : 479.*
- 41 Rusch G., Clary J.J., Rinehart W.E., Bolte H.F. (1983) A 26 Week Inhalation Toxicity Study with
42 Formaldehyde in the Monkey, Rat and Hamster. *Toxicol Appl Pharmacol* 68: 329-343.
- 43 Ryon D.L., Rom W.N. (2012) Diseases caused by respiratory irritants and toxic chemicals in
44 "Encyclopedia of Occupational Health and Safety". International Labor Organisation, Genève.
- 45 Sakai N. Yamamoto S., Matsui Y., Khan M. F., Latif M. T., Ali Mohd M., Yoneda M. (2017)
46 Characterization and source profiling of volatile organic compounds in indoor air of private
47 residences in Selangor State, Malaysia. *Science of the Total Environment.* 15;586:1279-1286.
- 48 Sasegbon A., Hamdy S. (2017) The anatomy and physiology of normal and abnormal swallowing in
49 oropharyngeal dysphagia - Obtained from OpenStax CNX [Internet]. Cnx.org. 2017 [cited 3 April

- 1 2017]. Available from: [https://cnx.org/contents/FPtK1z mh@8.81:HZpu8mRK@5/The-Mouth-](https://cnx.org/contents/FPtK1z mh@8.81:HZpu8mRK@5/The-Mouth-Pharynx-and-Esophagus)
2 [Pharynx-and-Esophagus](https://cnx.org/contents/FPtK1z mh@8.81:HZpu8mRK@5/The-Mouth-Pharynx-and-Esophagus) (A)
- 3 Schaper M. (1993) Development of a database for sensory irritants and its use in establishing
4 occupational exposure limits. *Am Ind Hyg Assoc J.* 54:488-544.
5 <https://doi.org/10.1080/15298669391355017>.
- 6 SCHER, SCEBIHR, SCCS (2011) Toxicity and Assessment of Chemical Mixtures. Brussels:
7 Scientific Committee on Health and Environmental Risks, Scientific Committee on Emerging and
8 Newly Identified Health Risks, Scientific Committee on Consumer Safety.
- 9 SCOEL (2016) n-Butyl acetate, sec-Butyl acetate and Isobutyl acetate. SCOEL/REC/184.
10 Recommendation from the Scientific Committee on Occupational Exposure Limits.
- 11 SCOEL (*Scientific Committee on Occupational Exposure Limits*) (2017) Trimethylamine.
12 SCOEL/REC/179. European Commission, Brussels, ISBN 978-92-7966627-8.
13 <https://doi.org/10.2767/440659>.
- 14 Seeber A., van Thriel C., Haumann K., Kiesswetter E., Blaszkewicz M., Golka K. (2002)
15 Psychological reactions related to chemosensory irritation. *Int Arch Occup Environ Health* 75,
16 314 325.
- 17 Serrano-Trespacios P., Ryan L., Spengler J. (2004) Ambient, indoor and personal exposure
18 relationships of volatile organic compounds in Mexico City metropolitan Area. *Journal of Exposure*
19 *Analysis and Environmental Epidemiology* (2004) 14, S118–S132.
- 20 Shell (1980) A dominant-lethal inhalation study with benzene in rats. Shell Oil Co. Submitted to the
21 U.S. Environmental Protection Agency under TSCA Section 8E. OTS0539136.
- 22 Shell. 1980. A dominant-lethal inhalation study with benzene in rats. Shell Oil Co. Submitted to the
23 U.S. Environmental Protection Agency under TSCA Section 8E. OTS0539136.
- 24 Shusterman D, Matovinovic E, Salmon AG. (2006) Does Haber's Law apply to human sensory
25 irritation? *Inhal Toxicol.*;18:457–471.
- 26 Shusterman D. (1992) Critical Review: The Health Significance of environmental Odor Pollution,
27 *Archives of environmental Health*, Vol. 47(No.1).
- 28 Shusterman D. (2003) Toxicology of nasal irritants. *Curr Allergy Asthma Rep.*;3:258–265.
- 29 Shusterman D., Murphy M.A., Balmes J. (2003) Influence of age, gender, and allergy status on nasal
30 reactivity to inhaled chlorine. *Inhal Toxicol* 15:1179–1189.
- 31 Shusterman, D. (2014) Occupational irritant and allergic rhinitis. *Curr. Allergy Asthma Rep.* 14, 425.
32 <https://doi.org/10.1007/s11882-014-0425-9>.
- 33 Sim V.M., Pattle R.E. (1957) Effect of possible smog irritants on human subjects. *JAMA*
34 165(15):1908-1913.
- 35 Steinhagen W.H., Barrow C.S. (1984) Sensory irritation structure-activity study of inhaled aldehydes
36 in B6C3F1 and Swiss-Webster mice. *Toxicol Appl Pharmacol.* Mar 15;72(3):495-503. doi:
37 10.1016/0041-008x(84)90126-1. PMID: 6710500.
- 38 Stephens R.J., Sloan M.F., Evans M.J., Freeman G. (1974). Alveolar type I cell response to exposure
39 to 0.5 ppm O₃ for short periods. *Exp Mol Pathol*; 20(1): 11-23.
- 40 Stewart A., and J. Carter. (2009) Towards the development of a multidisciplinary understanding of
41 the effects of toxic chemical mixtures on health. *Environmental Geochemistry and Health* 31 (2):239-
42 251. doi: 10.1007/s10653-008-9210-9.
- 43 Stewart R.D., Dodd H.C., Baretta E.D., Schaffer A.W. (1968) Human exposure to styrene vapor.
44 *Arch Environ Health* 1968;16:656-662.
- 45 Tarlo S.M., Broder I. (1989) Irritant-induced occupational asthma. *Chest*, 96,pp. 297-300.
- 46 Tarlo, S.M., J. Balmes, R. Balkissoon, J. Beach, W. Beckett, D. Bernstein, P.D. Blanc, S.M. Brooks,
47 C.T. Cowl, F. Daroowalla, P. Harber, C. Lemiere, G.M. Liss, K.A. Pacheco, C.A. Redlich, B. Rowe,
48 and J. Heitzer, (2008) Diagnosis and management of work-related asthma: American College Of
49 Chest Physicians Consensus Statement. *Chest*, 134(3 Suppl): p. 1S-41S.

- 1 Tepikina L.A., Skvortsova E.L., Shipulina Z.V., Kartashova A.V., Mol'kov Iu.N., Sizova N.N.
2 Obosnovanie P.D.K. (1997) Substantiation of MAC of crotonaldehyde in environmental air [en russe].
3 Gig Sanit. 1997 May-Jun;(3):3-5.
- 4 Tisserand, R. and Young, R. (2014) Essential oil safety - a guide for healthcare professionals.
- 5 Triebig G., Lehl S., Weltle D., Schaller K.H., Valentin H. (1989) Clinical and neurobehavioural study
6 of the acute and chronic neurotoxicity of styrene. Br J Ind Med 46, 799-804.
- 7 Trofimov L.V. (1962) Comparative toxic action of crotonaldehyde and butyraldehyde [en russe]. Gig
8 Tr Prof Zabol. Sep;6:34-40.
- 9 UNECE (*United Nations Economic Commission for Europe*) (2011) Globally harmonized system of
10 classification and labelling of chemicals (GHS). Fourth revised edition. UNITED NATIONS. New York
11 and Geneva, 2011. ST/SG/AC.10/30/Rev.4.
- 12 Union Carbide (1993) Propionaldehyde: combined repeated-exposure and
13 reproductive/developmental toxicity study in rats with cover letter dated 041493. Submitted under
14 TSCA Section 8D; EPA Document No. 86-930000198; NTS No. OTS0538178. Available from the
15 IRIS Hotline at hotline.iris@epa.gov.
- 16 Union Carbide (1993) Propionaldehyde: combined repeated-exposure and
17 reproductive/developmental toxicity study in rats with cover letter dated 041493. Submitted under
18 TSCA Section 8D; EPA Document No. 86-930000198.
- 19 US EPA (2000) Supplementary guidance for conducting health risk assessment of chemical
20 mixtures. Washington (DC): US Environmental Protection Agency, Office of Research and
21 Development. August 1, 2000. EPA/630/R-00/002. Washington, DC:
- 22 US EPA (2002) Guidance on Cumulative Risk Assessment of Pesticide Chemicals That Have a
23 Common Mechanism of Toxicity. Washington (DC): US Environmental Protection Agency, Office of
24 Pesticide Programs.
- 25 US EPA (2006) Considerations for developing alternative health risk assessment approaches for
26 addressing multiple chemicals, exposures and effects (External Review Draft). Washington (DC): US
27 Environmental Protection Agency.
- 28 USEPA (1992) Butyraldehyde: 9-day repeated vapor inhalation toxicity, vapor inhalation by dogs
29 and rats for 12 and 13 weeks, respectively and a 12-week vapor inhalation study in rats with letter
30 020689. EPA /OTS: Doc #86 890000097, Washington, D.C.
- 31 USEPA (*Environmental Protection Agency*) (1989) Acute Toxicity, Primary Eye Irritation Studies in
32 Rabbits, Dermal Sensitization Study in Guinea Pigs and Acute Inhalation Toxicity Study of C-243 in
33 Rat W-Attachments and c-Letter. EPA/OTS Doc #86-890000095; EPA/OTS: Washington, DC, 1989.
- 34 USEPA (*United States Environmental Protection Agency*) (1988) Butyraldehyde Vapor Inhalation by
35 Dogs and Rats for 14 and 23 Weeks Respectively and a 12 Week Vapor Inhalation Study in Rats
36 with Attached Appendices and Cover Letter dated 02/22/88. USEPA Office of Toxic Substances FYI-
37 OTS-1088-0647D (NTIS/OTS-0000647):102.
- 38 van Strien R.T., Gent J.F., Belanger K., Triche E., Bracken M.B., Leaderer B.P. (2004) Exposure to
39 NO₂ and nitrous acid and respiratory symptoms in the first year of life. *Epidemiology*, 15:471–478.
- 40 Vaughan R.P., Szewczyk M.T. Jr, Lanosa M.J., Desesa C.R., Gianutsos G., Morris J.B. (2006)
41 Adenosine sensory transduction pathways contribute to activation of the sensory irritation response
42 to inspired irritant vapors. *Toxicol Sci.* Oct;93(2):411-21. doi: 10.1093/toxsci/kfl061. Epub 2006 Jul
43 13. PMID: 16840565.
- 44 Victorin K (1994). Review of the genotoxicity of nitrogen oxides. *Mutat Res*, 317:43-55
- 45 von Nieding G., Wagner H.M. (1979) Effects of NO₂ on chronic bronchitics. *Environ Health Perspect*
46 29: 137-142.
- 47 Weber-Tschopp A., Fischer T., Gierer R., Grandjean E. (1977) Experimentelle reizwirkungen von
48 akrolein auf den menschen. *Int. Arch Occup Environ Health* 40, 117–130.
49 <https://doi.org/10.1007/BF00575156>.

- 1 Weibel E.R. (1963) Principles and Methods for Morphometric Study of Lung and Other Organs.
2 Laboratory Investigation, 12,131.
- 3 WHO (2010) Nitrogen dioxide. In: WHO Guidelines for Indoor Air Quality. World Health Organization
4 Regional Office for Europe, Copenhagen, ISBN 978 92 890 02134, pp. 201e288.
- 5 WHO (*World Health Organization*) (2010) Formaldehyde. In: WHO Guidelines for Indoor Air Quality.
6 World Health Organization e Regional Office for Europe, Copenhagen, ISBN 978 92 890 02134, pp.
7 103e156.
- 8 WHO-IPCS (1998) Selected non-heterocyclic polycyclic aromatic hydrocarbons. World Health
9 Organization. <https://apps.who.int/iris/handle/10665/41958>
- 10 WHO-IPCS (*World Health Organization & International Programme on Chemical Safety*) (2009)
11 Assessment of combined exposures to multiple chemicals: report of a WHO/IPCS international
12 workshop on aggregate/cumulative risk assessment. . Geneva: World Health
13 Organization/International Programme on Chemical Safety.
- 14 Wilhelmsson B. Holmstrom M. (1992) Possible mechanisms of formaldehyde-induced discomfort in
15 the upper airways. Scand J Work Environ Health 18(6): 403-7.
- 16 Wolkoff P. (2013) Indoor air pollutants in office environments: assessment of comfort, health, and
17 performance. Int J Hyg Environ Health.; 216(4):371-394. doi:10.1016/j.ijheh.2012.08.001.
- 18 Wolkoff P., Clausen P.A., Larsen S.T., Hammer M., Nielsen G.D. (2012) Airway effects of repeated
19 exposures to ozone-initiated limonene oxidation products as model of indoor air mixtures. Toxicol
20 Lett. Mar 7;209(2):166-72. doi: 10.1016/j.toxlet.2011.12.008.
- 21 Wolkoff P., Nielsen G.D. (2017) Effects by inhalation of abundant fragrances in indoor air - An
22 overview. Environ Int. 2017 Apr;101:96-107. doi: 10.1016/j.envint.2017.01.013. Epub 2017 Jan 23.
23 PMID: 28126407.
- 24 Wolkoff P., Skov P., Franck C., Petersen L.N. (2003) Eye irritation and environmental factors in the
25 office environment--hypotheses, causes and a physiological model. Scand J Work Environ Health.
26 2003 Dec;29(6):411-30. doi: 10.5271/sjweh.748. PMID: 14712848.
- 27 Yin S.N., Li G.L., Hu Y.T., Zhang X.M., Jin C., Inoue O., Seiji K., Kasahara M., Nakatsuka H., Ikeda
28 M. (1987) Symptoms and signs of workers exposed to benzene, toluene or the combination. Ind
29 Health. 1987;25(3):113-30. doi: 10.2486/indhealth.25.113.
- 30 Yokley K.A. (2012) Sensory irritation response in rats II: recovery and dose-dependence. Bull Math
31 Biol 74, 1673-1690.
- 32 Yokley K.A., Tran H., Schlosser P.M. (2008) Sensory irritation response in rats: modeling, analysis
33 and validation. Bull Math Biol 70, 555-588.

34
35
36
37

- 1
- 2
- 3
- 4
- 5
- 6
- 7
- 8
- 9
- 10
- 11
- 12
- 13
- 14
- 15

ANNEXES

Version pour consultation publique

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

3

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

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

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

Le Tableau 6 présente une synthèse des classifications et mentions de danger retenues pour la constitution du mélange d'intérêt, avec le nombre de substances concernées.

Tableau 6 : Synthèse des classifications et mentions de danger retenues pour la constitution du mélange d'intérêt

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

4

5

6

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

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

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

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

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

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

31

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

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

35 • **Classe de danger « Toxicité spécifique pour certains organes cibles / exposition 36 unique »**

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

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

- 46 - Toxicité spécifique pour certains organes cibles / exposition unique, catégories 1 et 2 (STOT
47 SE 1 et STOT SE 2) ;
- 48 - Toxicité spécifique pour certains organes cibles / exposition unique, catégorie 3 (STOT SE
49 3).

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

8
9 • **Classe de danger « Lésions oculaires graves / Irritation oculaire »**

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

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

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

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

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

25
26 • **Classe de danger « Corrosion / Irritation cutanée »**

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

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

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

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

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

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

1 → **Critères de classification des substances**

2 Le Tableau 7 décrit les critères permettant de classer une substance comme « irritante pour les
3 voies respiratoires » (STOT SE 3), irritante oculaire (Eye Irrit. 2) ou irritante cutanée (Skin Irrit. 2).

4 **Tableau 7 : Critères de classification des substances pour des effets d'irritation**

5

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

6

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

4 NR : Non renseigné

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

1 Annexe 3 : Consultation d'experts pour le choix des substances 2 constituant le mélange

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

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

8 La liste des 12 substances constituant le mélange et les critères ayant conduit à la sélection de ces
9 12 substances leur ont été présentés en amont de la consultation. Les questions suivantes étaient
10 posées :

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

14 Les propositions suivantes ont émergé de ces consultations :

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

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

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

39

40

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

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

3

1 Annexe 5 : Rappels anatomiques concernant l'œil et les voies 2 respiratoires

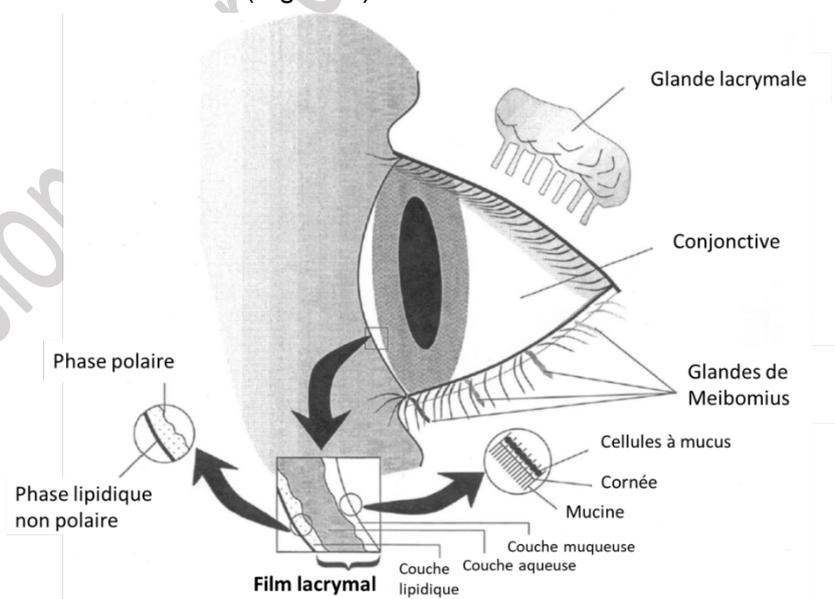
3 Ce chapitre a pour objectif de présenter des éléments sur l'anatomie, la physiologie et l'innervation
4 des yeux et des voies respiratoires afin de mieux appréhender les différents mécanismes d'irritation.

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

14 15 A. ŒIL EXTERNE ET SURFACE OCULAIRE

16 L'œil est l'organe de la vision. Il est composé d'une structure creusée de forme globalement
17 sphérique, constituée de plusieurs couches successives. La couche externe est la sclérotique.
18 Impliquée dans la protection de l'œil, elle est entourée d'une membrane muqueuse très fine et
19 transparente appelée conjonctive. En avant de l'œil, cette sclérotique est remplacée par la cornée,
20 transparente et de forme plus bombée, qui permet le passage de la lumière afin d'assurer la vision.
21 La surface externe de l'œil est riche en fibres nociceptives⁷ et le contact avec un agent extérieur
22 induit deux mécanismes de protection : le clignement et la sécrétion lacrymale.

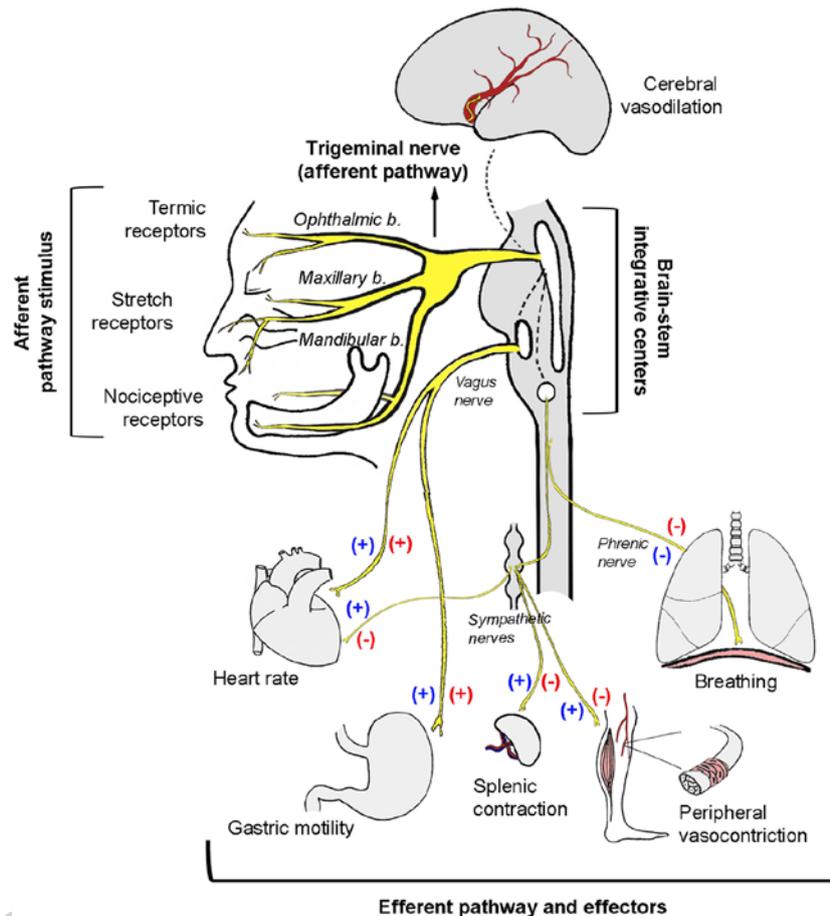
23 De nombreuses substances chimiques telles que les aldéhydes, sont connues pour causer des
24 irritations oculaires en interagissant avec la surface de l'œil. Le film lacrymal, présent sur la surface
25 oculaire, est une couche protectrice produite grâce à des glandes lacrymales situées derrière le bord
26 supérieur de l'orbite oculaire. Le processus de clignement des yeux permet le renouvellement de ce
27 film lacrymal sur la surface oculaire (Figure 7).



28
29 **Figure 9 : Divers compartiments de l'œil externe susceptibles d'entrer en contact avec des**
30 **substances chimiques, et composition du film lacrymal (traduit d'après Wolkoff *et al.*, 2003)**

⁷ Nocicepteurs : récepteurs à la douleur

1 Sa stabilité est cruciale pour la santé des yeux. La mesure du temps de rupture du film lacrymal («
 2 Breakup time » ou BUT) permet d'évaluer cette stabilité. Le BUT peut être mesuré comme l'intervalle
 3 de temps entre le dernier clignement complet des yeux et l'apparition de taches sèches à la surface
 4 des yeux. En général, ce BUT se situe dans l'intervalle de temps entre deux clignements consécutifs
 5 (3 à 5 s), ce qui donne une fréquence de clignement normale de 12 à 20 clignements/min. Toute
 6 réduction du BUT, par exemple à la suite d'une exposition à une substance chimique, doit être
 7 compensée par un « clignement supplémentaire ». Ainsi, le BUT est négativement corrélé à la
 8 fréquence de clignement. Cependant, ce n'est pas la rupture du film lacrymal lui-même qui provoque
 9 ce réflexe de clignement mais la sensation qui la précède, *via* le nerf trijumeau. La branche
 10 ophtalmique du nerf trijumeau innerve la conjonctive et la cornée de l'œil, et la surface oculaire est
 11 l'une des structures les plus densément innervées du corps humain (voir Figure 8).



12
 13 **Figure 10 : Schéma des voies neuronales et des effecteurs activés à la suite de la stimulation du nerf**
 14 **trijumeau (d'après Buchholz et al., 2017)**

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

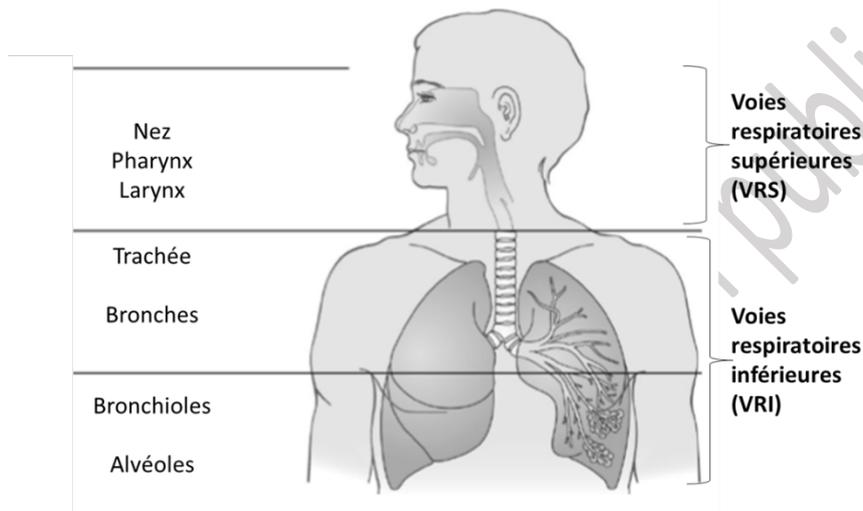
24

1 **B. VOIES RESPIRATOIRES**

2 De manière schématique, le tractus respiratoire peut être divisé en 2 sections (Figure 9) :

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

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



11 **Figure 11 : Schéma des voies respiratoires (adapté d'après Shusterman *et al.*, 2003)**

12
13

14 → **Voies respiratoires supérieures**

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

17 ■ **Cavité nasale**

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

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

31

32

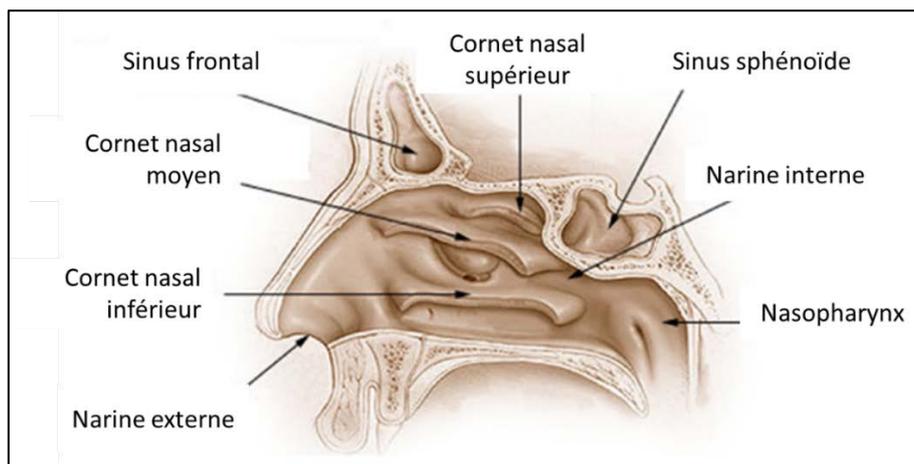


Figure 11 : Anatomie de la cavité nasale (adapté de Gray 1918)

1
2
3
4
5
6
7
8
9
10
11
12
13
14
15
16
17
18
19
20
21
22
23
24
25
26
27
28
29
30
31
32
33
34
35
36
37
38
39

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

Epithélium respiratoire

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

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

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

Innervation sensorielle

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

1 **Système olfactif**

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

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

19 Les glandes de Bowman contiennent de nombreuses enzymes métabolisant les xénobiotiques ainsi que de grandes quantités de substances muqueuses neutres et acides. Elles assurent la production et la sécrétion du mucus recouvrant la surface de l'épithélium olfactif. Dans l'épithélium olfactif se trouvent les neurones récepteurs olfactifs. Les cils de ces neurones sont en contact avec l'intérieur de la cavité nasale et leurs membranes cellulaires contiennent les récepteurs olfactifs. Chacun des neurones olfactifs exprime un seul type de récepteur olfactif (parmi un répertoire d'environ 350 récepteurs différents et fonctionnels connus chez l'humain), et les projections axonales de neurones similaires convergent sur des glomérules situés dans le bulbe olfactif. Ce répertoire de récepteurs spécifiques aux odeurs permet la détection de centaines de milliers, voire de millions d'odeurs distinctes. Il est à noter que lors d'une respiration normale, environ 7 % seulement de l'air inhalé chez l'humain (extrapolé sur la base d'un pourcentage de 15 % mesuré chez les rats) atteint l'épithélium olfactif impliquant qu'il est moins exposé aux substances chimiques que l'épithélium respiratoire (exposé à 100 % de l'air inhalé) (Bruning *et al.*, 2014). Cependant, la sensibilité du système olfactif est très importante et, pour certaines substances chimiques, l'exposition à quelques molécules peut suffire à déclencher un potentiel d'action au niveau des récepteurs et ainsi la détection de l'odeur par le SNC. Pour la majorité des substances chimiques, le système olfactif est plus sensible que la chimioréception médiée par le nerf trijumeau (voir Figure 10).

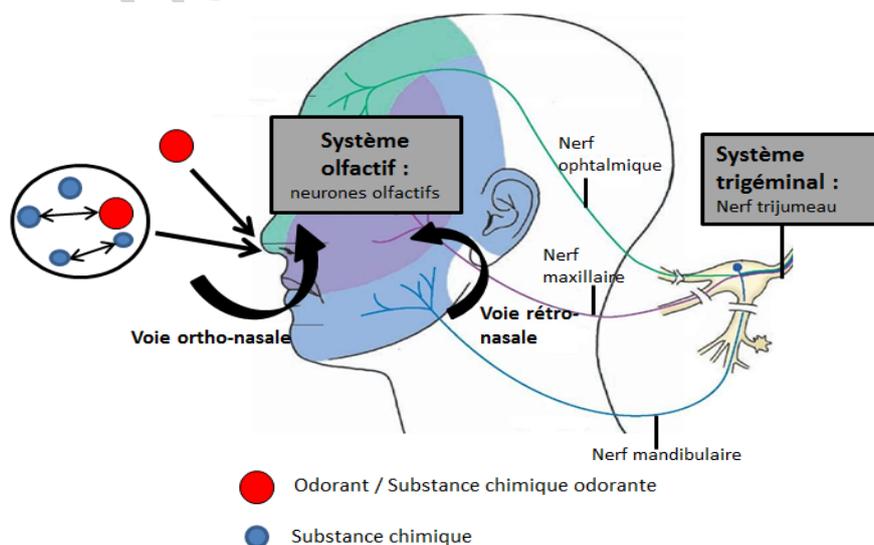


Figure 12 : Schéma de l'innervation sensorielle (système trigéminal) et de l'innervation du système olfactif (Shusterman, 1992)

1 ■ Pharynx/Larynx

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



10
11 **Figure 13 : Anatomie de la région laryngo-pharyngée (Source : Sasegbon et Hamdy, 2017)**

12

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

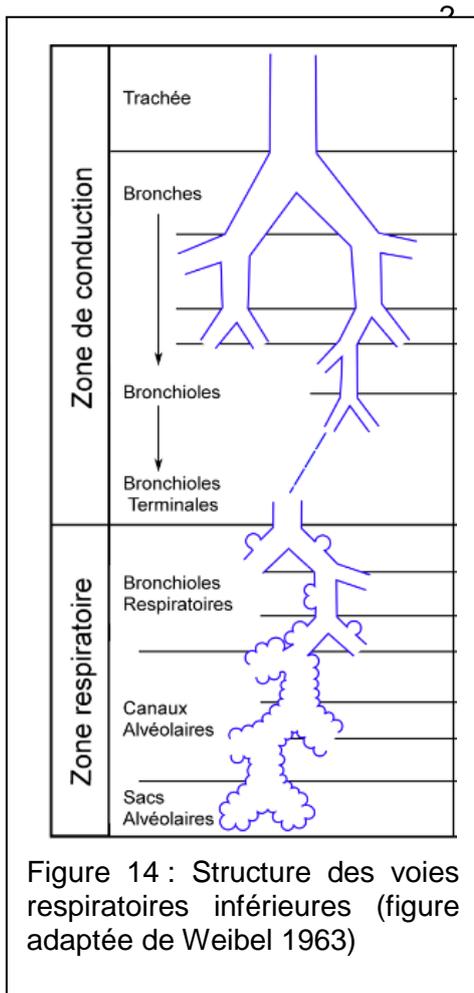
17 Outre les récepteurs impliqués dans le processus de déglutition, situés dans le pharynx et le larynx,
18 des récepteurs multimodaux répondant aux stimuli chimiques et mécaniques (récepteurs de la
19 douleur), comparables aux récepteurs intranasaux, contribuent également aux multiples réflexes qui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

28

29 → **Voies respiratoires inférieures**

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

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



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

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

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

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

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

1 Les sacs alvéolaires ressemblent à une grappe de raisins et regroupent une dizaine d'alvéoles. Un
2 adulte dispose en moyenne de 800 millions d'alvéoles, soit une surface alvéolaire totale estimée à
3 150 m² (surface d'un terrain de tennis). Les alvéoles sont des cavités arrondies ou polyédriques dont
4 le diamètre varie de 100 à 300 µm au cours de la respiration. La paroi des alvéoles est mince et
5 constituée d'un épithélium pavimenteux et d'un interstitium contenant des macrophages, un réseau
6 capillaire très dense et des fibres élastiques permettant la rétraction spontanée du poumon lors de
7 l'expiration. Les cellules de l'épithélium alvéolaire sont de deux types : (i) les pneumocytes de type
8 I responsables des échanges gazeux entre la lumière alvéolaire et les capillaires adjacents et (ii) les
9 pneumocytes de type II assurant la production du surfactant qui empêche notamment l'affaissement
10 complet des alvéoles lors de l'expiration. Le surfactant permet également de créer un environnement
11 défavorable à la prolifération de microorganismes et est riche en antioxydants. Les macrophages
12 alvéolaires phagocytent les plus petites particules inhalées parvenant aux alvéoles. Comme l'arbre
13 bronchique, les alvéoles abritent les terminaisons de fibres nerveuses réceptrices qui sont relayées
14 au SNC par le nerf vague (X).

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

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

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

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

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

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

18

19 → **Evaluation de la tolérance oculaire :**

20 Méthode classique OCDE :

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

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

36 Méthodes alternatives OCDE :

37 • **Essai No. 437 : Méthode d'essai d'opacité et de perméabilité de la cornée bovine pour** 38 **l'identification des produits chimiques i) provoquant des lésions oculaires graves ou** 39 **ii) ne relevant d'aucune classification pour irritation oculaire ou lésion oculaire**

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

1 les produits chimiques non classés (ne relevant d'aucune classification pour irritation oculaire ou
2 lésion oculaire grave selon le SGH).

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

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

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

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

38 Cette ligne directrice décrit un essai *in vitro* qui peut être utilisé afin d'identifier des produits
39 hydrosolubles corrosifs et irritants sévères de l'œil de la Catégorie 1 du Système général harmonisé
40 de classification et d'étiquetage (SGH) de l'ONU. L'essai est réalisé dans un puits où une
41 monocouche confluyente de cellules Madin-Darby Canine Kidney (MDCK) sert de séparation entre
42 deux chambres. Il utilise la fluorescéine comme marqueur. La substance d'essai peut détériorer les
43 jonctions des cellules MDCK et donc d'accroître la perméabilité de la monocouche. De ce fait, la
44 fluorescéine passe à travers la monocouche et la fuite de fluorescéine (FL) augmente. La fuite est
45 calculée sous forme d'un pourcentage établi par référence à un contrôle à blanc et à un contrôle de
46 fuite maximum. La concentration de la substance d'essai provoquant 20% de FL (FL20, en mg/mL)
47 est calculée et utilisée comme modèle de prédiction pour l'identification des produits corrosifs et
48 irritants sévères de l'œil. La valeur limite de FL20 permettant de classer les produits chimiques
49 hydrosolubles comme corrosifs/irritants sévères de l'œil est $\leq 100\text{mg/mL}$. La méthode d'essai par
50 fuite de fluorescéine fait partie de stratégies d'essai étapes.

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

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

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

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

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

40 Le test d'irritation oculaire (TIO) Vitrigel est une méthode *in vitro* permettant d'identifier, sans essai
41 supplémentaire, des produits chimiques testés ne nécessitant ni classification ni étiquetage pour
42 l'irritation oculaire ou lésions oculaires graves. L'objectif de la présente ligne directrice est de décrire
43 les procédures utilisées pour évaluer le potentiel d'irritation oculaire que présente un produit
44 chimique testé en se fondant sur sa capacité à réduire la fonction de barrière de modèles d'EChR
45 utilisés dans le TIO Vitrigel. Il est connu que les produits chimiques irritants pour l'œil détruisent
46 d'abord le film lacrymal et la fonction de barrière de l'épithélium cornéen, avant d'induire la mort des
47 cellules épithéliales et, enfin, une dégénérescence du stroma et la mort des cellules endothéliales,
48 ce qui provoque une opacité cornéenne. Pour cette raison, les changements de la fonction de
49 barrière de l'épithélium constituent un effet mesuré pertinent pour détecter l'irritation oculaire. Dans

1 le test d'irritation oculaire Vitrigel, les changements dans le temps de la valeur de la résistance
2 électrique transépithéliale (Transepithelial Electrical Resistance – TEER) révèlent une perte de la
3 fonction de barrière de l'épithélium cornéen suite à l'exposition à un produit chimique testé. Cette
4 situation s'apparente aux lésions observées sur la cornée de lapin après exposition à un produit
5 chimique testé et qui constituent un mode d'action important dans le processus de lésion de
6 l'épithélium cornéen et d'irritation oculaire. Le test d'irritation oculaire (TIO) Vitrigel peut être utilisé
7 dans un champ d'application limité aux produits chimiques ayant un pH > 5.0 (sur la base d'une
8 préparation à 2,5 % (p/v)).

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

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

28

29 → **Evaluation de la tolérance cutanée :**

30 **Méthode classique OCDE :**

- 31 • **Essai n° 404 : Effet irritant/corrosif aigu sur la peau**

32 Cette méthode fournit des informations sur les dangers pour la santé qui peuvent résulter d'une
33 exposition à une substance d'essai solide ou liquide par voie dermique. Cette ligne directrice
34 recommande des stratégies séquentielles d'essai, qui incluent l'exécution d'essais *in vitro* ou *ex vivo*
35 validés et admis pour la corrosion/irritation.

36 Le lapin albinos est l'animal de laboratoire préférable. La substance à tester est appliquée en dose
37 unique sur une petite surface de la peau (approximativement 6 cm²) d'un animal ; les surfaces non
38 traitées de sa peau servent de contrôle. L'exposition est de 4 heures. Des résidus de la substance
39 d'essai doivent ensuite être retirés. La dose appliquée sur le site d'essai est de 0,5 mL(liquide) ou
40 de 0,5 g (solide). La méthode consiste en deux essais : l'essai initial et l'essai de confirmation
41 (employé uniquement s'il n'y a pas d'effet corrosif observé avec l'essai initial). Tous les animaux
42 sont examinés pour les érythèmes ou les oedèmes pendant 14 jours. Les scores d'irritation dermique
43 doivent être évalués en conjonction avec la nature et la sévérité des lésions, et leur présence ou
44 absence de réversibilité. Quand des réponses persistent jusqu'à la fin de la période d'observation
45 de 14 jours, la substance d'essai doit être considérée comme irritante.

46

1 Méthodes alternatives OCDE :

2 • **Essai n° 430 : Corrosion cutanée in vitro : Essai de résistance électrique transcutanée**

3 La présente ligne directrice porte sur le danger de corrosion cutanée pour la santé humaine. Elle
4 s'appuie sur la méthode d'essai de résistance électrique transcutanée (RET) pratiquée sur un
5 épiderme de rat, laquelle utilise des disques cutanés pour identifier les produits chimiques corrosifs
6 sur la base de leur capacité à provoquer la perte de l'intégrité du stratum corneum normal et de la
7 fonction de barrière. La présente ligne directrice a été initialement adoptée en 2004 et mise à jour
8 en 2015 pour faire référence au document guide sur IATA.

9 • **Essai n° 431 : Corrosion cutanée in vitro : Essai sur modèle de peau humaine**

10 La présente ligne directrice porte sur le danger de corrosion cutanée pour la santé humaine faisant
11 suite à une exposition avec un produit chimique. La corrosion cutanée désigne la survenue de
12 lésions irréversibles de la peau qui se manifestent par une nécrose visible, selon la définition du
13 Système Général Harmonisé pour la Classification et l'Étiquetage des produits chimiques.

14 Cette ligne directrice décrit une procédure *in vitro* permettant d'identifier les substances et mélanges
15 corrosifs et non corrosifs, en faisant appel à un épiderme humain reconstitué qui reproduit fidèlement
16 les propriétés histologiques, morphologiques, biochimiques et physiologiques des couches
17 supérieures de la peau humaine. La procédure sur épiderme humain reconstitué part du principe
18 que les substances corrosives sont capables de pénétrer dans le stratum corneum (couche cornée)
19 par diffusion ou érosion, et sont cytotoxiques pour les cellules des couches sous-jacentes. Deux
20 réplicats sont employés pour chaque traitement (ou durée d'exposition), et pour les contrôles. Les
21 substances corrosives sont identifiées sur la base de leur capacité à réduire la viabilité cellulaire en
22 dessous des valeurs seuils définies pour des périodes d'exposition spécifiques. La viabilité cellulaire
23 est mesurée *via* la conversion enzymatique du colorant vital MTT en un sel de formazan bleu mesuré
24 quantitativement après son extraction des tissus. Les substances corrosives sont mises en évidence
25 par leur capacité à faire chuter la viabilité cellulaire sous un seuil prédéterminé.

26 Les produits chimiques colorés et ceux qui interfèrent avec le MTT peuvent également être testés
27 par procédure HPLC. Plusieurs méthodes validées sont référencées dans la ligne directrice et
28 suivent la procédure décrite ci-dessus. Certaines méthodes référencées permettent par ailleurs la
29 sous-catégorisation des produits corrosifs.

30 • **Essai n° 435 : Méthode d'essai *in vitro* sur membrane d'étanchéité pour la corrosion**
31 **cutanée**

32 Cette ligne directrice 435 mise à jour propose une méthode d'essai *in vitro* sur membrane
33 d'étanchéité qui peut être utilisée pour identifier les produits chimiques corrosifs. La méthode d'essai
34 emploie une membrane artificielle conçue pour au traitement par des produits chimiques de façon
35 similaire à de la peau d'animaux vivants.

36 • **Essai No. 439 : Irritation cutanée *in vitro* : essai sur épiderme humain reconstitué**

37 Cette ligne directrice décrit une procédure *in vitro* qui peut être utilisée pour identifier les dangers
38 présentés par les produits chimiques irritants (substances et mélanges) conformément à la
39 Catégorie 2 du Système général harmonisé de classification et d'étiquetage (SGH) de l'ONU. Elle
40 s'appuie sur un épiderme humain reconstitué, qui dans sa conception globale, reproduit les
41 propriétés biochimiques et physiologiques de la partie supérieure de la peau humaine. La viabilité
42 cellulaire est mesurée par la conversion enzymatique du colorant vital MTT en un sel de formazan
43 bleu, qui est mesuré quantitativement après extraction des tissus. Les produits chimiques testés
44 irritants sont identifiés par leur capacité à réduire la viabilité cellulaire au-dessous d'un seuil défini
45 (inférieur ou égal à 50% pour la Catégorie 2 du SGH de l'ONU). Cette Ligne directrice comprend

1 aussi des normes de performance pour l'évaluation de méthodes d'essai similaires ou modifiées sur
2 épiderme humain reconstitué. Quatre méthodes d'essai validées sont conformes à cette ligne
3 directrice. En fonction du cadre législatif et du système de classification utilisé, cette procédure peut
4 être utilisée pour déterminer l'irritation cutanée de produits chimiques testés, en tant qu'essai de
5 substitution d'essai d'irritation cutanée in vivo, ou en tant qu'essai de substitution partiel, dans le
6 cadre d'une stratégie d'essai à plusieurs niveaux. Les produits chimiques colorés et ceux qui
7 interfèrent avec le MTT peuvent également être testés par procédure HPLC.

8

9 → Evaluation de la toxicité par inhalation

10 Essais réglementés

11 Il existe 3 lignes directrices de l'OCDE pour l'évaluation de la toxicité pour une exposition par
12 inhalation : « LD 403 - Toxicité aiguë par inhalation », « LD 412 - Toxicité subaiguë par inhalation :
13 étude sur 28 jours » et « LD 413 - Toxicité subchronique par inhalation : 90 jours ». Ces lignes
14 directrices sont générales et non spécifiques à l'irritation, elles ne seront pas détaillées ici.

15 OCDE (2018) - « Guidance document on inhalation toxicity studies Series on Testing and 16 Assessment No. 39 (Second Edition) »

17 Dans ce document, concernant l'étude des effets irritants/corrosifs par inhalation, l'OCDE
18 recommande une observation fréquente (au moins toutes les heures) et attentive des animaux
19 pendant la période d'exposition. Ce document mentionne également l'existence chez les rongeurs
20 de 2 réflexes respiratoires spécifiques qui leur permettent de réduire leur exposition aux irritants
21 inhalés. Ces réflexes sont considérés comme résultant de l'irritation sensorielle. Etant donné que
22 ces réflexes n'existent pas chez l'humain, les lignes directrices LD 403, LD 412 et LD 413 exigent
23 désormais, lorsqu'un produit chimique testé par inhalation est un irritant sensoriel connu ou
24 susceptible de l'être, que des mesures périodiques de la fonction pulmonaire et de la température
25 corporelle soient effectuées afin d'identifier et de quantifier l'impact des réflexes des voies
26 respiratoires supérieures et / ou inférieures.

27 Le premier réflexe respiratoire, la bradypnée, est déclenché par la stimulation nociceptive du nerf
28 trijumeau dans la muqueuse des voies respiratoires supérieures et des yeux. Il est déclenché par
29 des irritants sensoriels hydrosolubles tels que les aldéhydes, l'ammoniac, les isocyanates et les
30 pyréthriinoïdes qui ont tendance à être retenus dans les VRS ; cependant, des concentrations
31 excessives peuvent dépasser la capacité d'épuration des VRS et entraîner une exposition des VRI.
32 La bradypnée réflexe se manifeste par une diminution immédiate du taux métabolique, de la
33 production de CO₂ et de la demande en oxygène. Elle est suivie d'une diminution rapide de la
34 fréquence respiratoire (cycles/minute), de la température corporelle (jusqu'à 11°C chez le rat et 14°C
35 chez la souris), du débit ventilatoire, du rythme cardiaque, de la pression sanguine et du niveau
36 d'activité. La bradypnée réflexe entraîne également une diminution de la pO₂ et de la pCO₂
37 sanguines et une augmentation du pH sanguin.

38 Le second réflexe, réflexe de Paintal, fait intervenir la stimulation nociceptive des fibres C du nerf
39 vagal dans les VRI. Les irritants sensoriels peu hydrosolubles, tels que l'ozone et le phosgène,
40 peuvent déclencher ce réflexe. Bien que les signes de la bradypnée réflexe et du réflexe de Paintal
41 soient similaires, le réflexe de Paintal se distingue par des pauses apnéiques entre les cycles
42 respiratoires, qui sont ensuite suivies d'une respiration rapide et peu profonde. Comme l'hypothermie
43 se produit chez les rongeurs qui présentent une bradypnée réflexe et le réflexe de Paintal, la
44 température du corps doit toujours être mesurée dès lors que des mesures respiratoires sont
45 effectuées, en utilisant soit un transpondeur implanté par voie sous-cutanée, soit un thermomètre
46 rectal.

47 Les réflexes respiratoires peuvent être facilement évalués et quantifiés en étudiant périodiquement
48 la fonction pulmonaire. Les explorations fonctionnelles respiratoires peuvent notamment révéler

1 quand, et dans quelle mesure, les rongeurs déclenchent un réflexe respiratoire lorsqu'ils sont
2 exposés à un irritant sensoriel. Lors de l'évaluation des réflexes respiratoires, les mesures doivent
3 inclure la fréquence respiratoire (respirations/minute), le débit d'air, le volume courant et le volume
4 minute. Ces paramètres peuvent être utilisés pour identifier si un réflexe s'est produit dans les voies
5 respiratoires supérieures (bradypnée réflexe) ou inférieures (réflexe de Paintal), et pour montrer
6 l'étendue de la réduction de l'exposition des rongeurs à un irritant. Dans ce cas, l'OCDE indique que
7 la mesure de la RD50 *via* le test d'Alarie est notamment utile pour identifier les substances chimiques
8 qui sont des irritants sensoriels des voies respiratoires supérieures.

Version pour consultation publique

1 Annexe 7 : Valeurs de référence disponibles pour les effets irritants aigus ou chroniques des substances 2 du mélange

3 Les valeurs de référence suivantes ont été prises en compte : (i) VGAI inhalation aiguë, subchronique et chronique (Anses) ; (ii) VTR (valeurs
4 toxicologiques de référence) par inhalation aiguë, subchronique et chronique (Portail des substances chimiques de l'Ineris, Anses) ; (iii) CLI (EU-
5 LCI Working Group, Anses, NIK AgBB), concentrations limites d'intérêt dont l'objectif est de prévenir des effets sanitaires lors d'une exposition à
6 long terme à des émissions de COV issus de produits de consommation, dont les matériaux de construction et de décoration ; (iv) VLEP (valeurs
7 limites d'exposition professionnelle) par inhalation aiguë, subchronique et chronique : Anses, SCOEL, ACGIH, MAK, DECOS ; (v) DNEL (ECHA)
8 par inhalation pour des effets locaux chez les travailleurs et la population générale.

9

NOM de la substance	Organisme(s) (année)	Effet(s) critique(s) retenu(s)	Valeur de Référence			Type de données	Type d'exposition	Référence(s) étude(s) source(s)
			Nom	Valeur $\mu\text{g.m}^{-3}$	Valeur ppb			
Acroléine	OEHHA 2008	irritation oculaire subjective	REL(1h)	2,5	1,1	Humaines	A	Darley et al., 1960
	OEHHA 2008	Lésion de l'épithélium respiratoire supérieur	REL(8h)	0,7	0,3	Animales	SC	Dorman et al., 2008
	OEHHA 2008	irritation oculaire subjective	REL(1h)	2,5	1,1	Humaines	A	Weber-Tschopp <i>et al.</i> , 1977
	ATSDR (2007)	Irritations nasale et de la gorge, diminution de la fréquence respiratoire	MRL 1h	6,9	3,0	Humaines	A	Weber-Tschopp <i>et al.</i> , 1977
	US EPA	lésions nasales	Rfc	0,0	0,1	Animales	SC	Feron <i>et al.</i> , 1978
	ANSES (2013)	Irritations nasale et de la gorge, diminution de la fréquence respiratoire	VGAI CT	6,9	3,0	Humaines	A	Weber-Tschopp <i>et al.</i> , 1977
	ANSES (2019)	Irritations nasale et de la gorge, diminution de la fréquence respiratoire	VTR aigu	6,9	3,0	Humaines	A	Weber-Tschopp <i>et al.</i> , 1977
	ANSES (2019)	Lésion de l'épithélium respiratoire supérieur chez des rats Fisher adultes	VTR sc	0,4	0,2	Animales	SC	Dorman <i>et al.</i> , 2008

	ANSES (2019)	Lésion de l'épithélium respiratoire supérieur chez des rats Fisher adultes	VTR c	0,2	0,1	Animales	SC	Dorman <i>et al.</i> , 2008
Acétaldéhyde	ANSES (2014)	Bronchoconstriction	VGAI court terme	3 000,0	1700,0	Humaines	A	Prieto <i>et al.</i> , 2000
	ANSES (2014)	Dégénérescence de l'épithélium olfactif	VGAI long terme	160,0	90,0	Animales	SC	Dorman <i>et al.</i> , 2008
	OEHHA (2008)	Bronchoconstriction (PC20>20%, VEMS)	REL (1h)	470,0	260,0	Humaines	A	Prieto <i>et al.</i> , 2000
	OEHHA (2008)	Critical effect(s) Degeneration of olfactory nasal epithelium	REL (8h)	300,0	160,0	Animales	SA	Appelman <i>et al.</i> , 1982
	OEHHA (2008)	Critical effect(s) Degeneration of olfactory nasal epithelium	REL (8h)	300,0	160,0	Animales	SA	Appelman <i>et al.</i> , 1986
Formaldéhyde	US EPA 2014	Réponses subjectives des sujets à l'irritation des yeux	AEGL-1 (10 min à 8h)	1 080,0	900,0	Humaines	A	Bender, <i>et al.</i> , 1983
	OEHHA 2014	Irritation oculaire	REL 1h	55,0	44,0	Humaines	A	Kulle <i>et al.</i> , 1987
	ANSES 2018	irritation oculaire (Rougeur oculaire et clignement oculaire)	VGAI (unique CT et LT)	100,0	83,0	Humaines	A	Lang <i>et al.</i> , 2008
	ATSDR 1999	Effets irritants et inflammatoires sur les muqueuses nasales	MRLa	50,0	40,0	Humaines	A	Pazdrack <i>et al.</i> , 1993
	ATSDR 1999	Métaplasie pavimenteuse et de l'hyperplasie de l'épithélium nasal	MRL intermédiaire	36,0	30,0	Animales	SC	Rusch <i>et al.</i> , 1983
	ATSDR 1999	Irritation légère des yeux et des voies respiratoires supérieures et dommages légers à l'épithélium nasal	MRL chronique	9,6	8,0	Humaines	C	Holmstrom <i>et al.</i> , 1989
	OEHHA 2008	nasal obstruction, lower airway discomfort	REL (8h)	9,0	7,0	Humaines	C	Wilhelmsson <i>et al.</i> , 1992

2- Butoxyéthanol	OEHHA, 2018 et ACGIH 2003	Ocular and nasal irritation (sensory irritation)	REL 1h	4 700,0	960,0	Humaines (animales)	A	Carpenter et al., 1956
	OEHHA 2018	Nasal olfactory epithelial hyaline degeneration	REL 8h	164,0	34,0	Animales	C	NTP 2000
	OEHHA 2018	Nasal olfactory epithelial hyaline degeneration	REL 8h	82,0	17,0	Animales	C	NTP 2000
Propionaldéhyd e	ACGIH (2000; 2002)	irritation sensorielle (+ prévention du développement de lésions nasales)	TLV-TWA (8h)	46 000,0	20 000,0	Animales	A	Steinhagen et Barrow, 1984
	ACGIH (2000; 2002)	irritation sensorielle (+ prévention du développement de lésions nasales)	TLV-TWA (8h)	46 000,0	20 000,0	Animales	A	Steinhagen et Barrow, 1984
	USEPA (2008)	incidence de l'atrophie de l'épiT nasal	RfC	8,0	34,0	Animales	SC	Union Carbide, 1993
	TCEQ (2015)	incidence de l'atrophie de l'épiT nasal	Chronic ReV	130,0	52,0	Animales	SC	Union Carbide, 1993
	TCEQ (2015)	Irritation des yeux et des voies resp supérieures	Acute ReV [1h]	1 800,0	740,0	Humaines	A	Sim et Pattle, 1957
1,2,4- triméthylbenzè ne	USEPA (2016)	Inflammatory lung lesions	RfC pour effets resp	600,0	122,0	Animales	SC	Korsak et al., 2000a
	USEPA (2016)	Inflammatory lung lesions	RfC pour effets resp	600,0	122,0	Animales	SC	Korsak et al., 1997
	ECHA (2013)	Irritation (voies respiratoires)	DNEL	29 400,0	1 700,0	Animales	C	Clark et al., 1989
	CLI (2013)	Neurotoxicité et effets pulmonaires locaux	EU-LCI	450,0	100,0	Animales	SC	Korsak et al., 1997
	CLI (2013)	Neurotoxicité et effets pulmonaires locaux	EU-LCI	450,0	100,0	Animales	SC	Korsak et al., 2000a
	ACGIH (1999)	Effets neuros, hémato et développement de bronchite	TLV-TWA	123,0	25,0	Humaines	C	Bättig et al., 1956

Styrène	ACGIH (2001)	Convergence des données chez l'Homme sur effets SNC et SNP, optiques et irritants pour des expositions > 50 ppm.	TLV-TWA	86 000,0	20 000,0	Humaines	A et C	Kohn 1978
	ACGIH (2001)	Convergence des données chez l'Homme sur effets SNC et SNP, optiques et irritants pour des expositions > 50 ppm.	TLV-STEL	172 000,0	40 000,0	Humaines	A et C	Kohn 1978
	OEHHA (2008)	eye and throat irritation	REL (1h)	21 000,0	5 100,0	Humaines	A	Stewart et al., 1968
	ANSES 2010	L'irritation des membranes muqueuses du système respiratoire	VLCT (15 min)	200 000,0	50 000,0	Humaines	A	Stewart et al., 1968
Phénol	OEHHA (1999)	"irritation des yeux, du nez et de la gorge" Absence d'effets!	REL (1H)	5 800,0	1 500,0	Humaines	A	Piotrowski, 1971
	ACGIH (2001)	Irritation oculaire et respiratoire + toxicité hépatique, rénale et neurologique	TLV-TWA (8h)	19 000,0	5 000,0	Humaines	A	Piotrowski, 1971
	ACGIH (2001)	Irritation oculaire et respiratoire + toxicité hépatique, rénale et neurologique	TLV-TWA (8h)	19 000,0	5 000,0	Humaines	A	Ohtsuji et Ikeda, 1972
NO2	OMS (2010)	Modification de la fonction respiratoire et augmentation de la réactivité des voies respiratoires chez des adultes asthmatiques	AQG (1h)	200,0	100,0	Humaines	A	Pool d'études contrôlées chez l'Homme
	ACGIH (2012)	Irritation des voies respiratoires inférieures	TLV-TWA (8h)	380,0	200,0	Humaines	A	Pool d'études contrôlées chez l'Homme

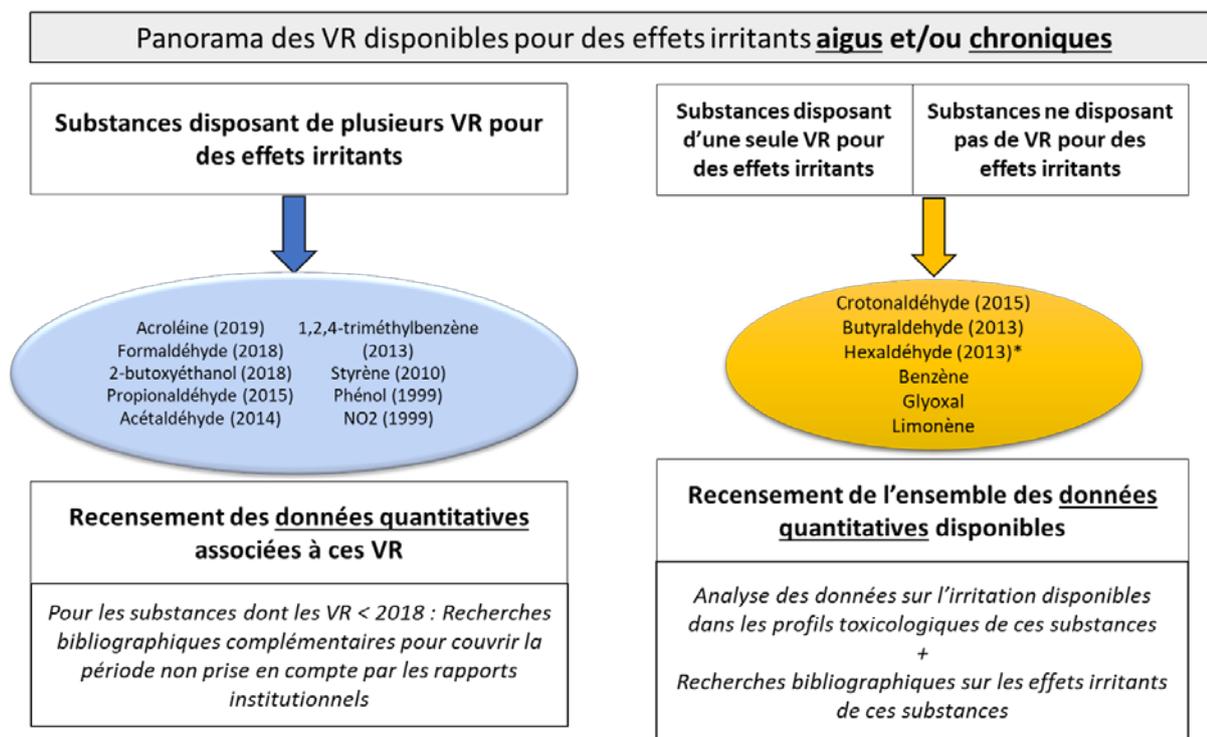
	OEHHA (1999)	Augmentation de la réactivité bronchique chez les asthmatiques	REL (1h)	470,0	250,0	Humaines	A	Pool d'études contrôlées chez l'Homme
	OSHA (2010, 2018)	symptômes respiratoires (asthme : augmentation des symptômes , aggravation; augmentation des maladies et symptômes respiratoires)	NAAQS (1h)	200,0	100,0	/	A	Non spécifié
	OSHA (2010, 2018)	symptômes respiratoires (asthme : augmentation des symptômes , aggravation; augmentation des maladies et symptômes respiratoires)	NAAQS (annuel)	100,0	53,0	/	C	Non spécifié
	Anses (2013)	Survenue de symptômes respiratoires chez des enfants	VGAI LT	20,0	10,0	Humaines	C	Neas et al. (1991), Garrett et al. (1998), Magnus et al. (1998), Emenius et al. (2003), Belanger et al. (2003), Van Strien et al. (2004), Li et al. (2006), Esplugues et al. (2011)
	OMS (2010)	augmentation de 20 % du risque de développer une maladie respiratoire chez l'enfant de 5 à 12 ans.	AQG (annuelle)	40,0	20,0	Humaines	C	Hasselbald et al., 1992
Crotonaldéhyde	CLI (2015)	Irritation	CLI	5	2	Humaines	A	Fannick, 1982
	US EPA (2008)	irritation oculaire	AEGL-1 (10 min) 8h)	555	190	Humaines	A	Fannick, 1982
	TCEQ 2015	Irritation sensorielle et lésionnelle données acroléine	chronic ReV	8,1	2,8	Animales	SC	Dorman 2008
Glyoxal	ACGIH (2014)	métaplasie des cellules squameuses du larynx	TLV-TWA (8h)	100,0	42,0	Animales	SC	Hoechst 1995 (étude non publiée)

	ACGIH (2014)	métaplasie des cellules squameuses du larynx	TLV-TWA (8h)	100,0	42,0	Animales	SC	Hoechst 1995 (étude non publiée)
Hexaldéhyde	UE (2013)	Irritation (métaplasie squameuse de la cavité nasale) données butyraldéhyde	Cli	900,0	220,0	Animales	SC	Union Carbide Corporation 1979 (étude non publiée) ; US EPA 1988
Butyraldéhyde	EU 2013	incidence de métaplasie squameuse de l'epiT nasal	CLI	650	220	Animales	SC	Union Carbide Corporation 1979 (étude non publiée) ; US EPA 1988
	TCEQ (2014)	hyperplasie, inflammation et métaplasie squameuse du tissu nasal (irritation nasale) chez l'animal	Chronic Rev	100,0	34,0	Animales	SC	Union Carbide Corporation 1979 (étude non publiée) ; US EPA 1988
	TCEQ (2014)	Absence d'irritation sensorielle chez des volontaires humains	Acute ReV [1h]	11 000,0	3 800,0	Humaine	A	Sim et Pattle 1957

1
2

Annexe 8 : Recensement des données quantitatives sur les effets irritants des substances du mélange

A. Principe général de la méthode de recensement des données



VR : valeur de référence

B. Informations complémentaires sur les équations de recherche bibliographiques réalisées

Pour l'ensemble des recherches bibliographiques, les bases de données Pubmed et Scopus ont été consultées. Les mots clés utilisés dans l'équation de recherche sont décrits ci-dessous :

« TITLE-ABS-KEY (Nom de la substance OR principaux synonymes OR N°CAS) AND TITLE-ABS-KEY (health OR hazards OR effects OR toxicity OR toxic) AND TITLE-ABS-KEY ("inhalation exposure" OR vapors OR irritation OR irritant OR irritative OR lung OR lungs OR eye OR eye OR inflammation OR degeneration OR bronchoconstriction OR corrosion) »

Cette équation a été adaptée (1) en précisant le nom, les synonymes et le N°CAS de la substance considérée (cf Tableau 8) et (2) en ajustant la période de recherche. Les résultats de ces recherches ont fait l'objet d'un tri sur titre et résumé afin de sélectionner les études décrivant des données quantitatives sur les effets irritants des substances du mélange.

1
2**Tableau 8 : Synonymes et N°CAS des substances du mélange considérées dans les recherches bibliographiques**

NOM	CAS	SYNONYMES (d'après la consultation des portails substances chimiques/toxic substances portal de l'INERIS, de l'ATSDR, de l'IPCS/OMS, du NIH...)
Acroléine	107-02-8	Acroléine, acrolein, acrylic aldehyde, allyl aldehyde, acrolein monomer, acrylaldehyde, acraldehyde, prop-2-enal, aldehyde acrylique, 2-propenal, 2-propen-1-one, ethylene aldehyde, prop-2-en-1-al, propenal, propenal-2, propene-2-one-1
Acétaldéhyde	75-07-0	Acetaldehyde, Acetic aldehyde, Ethanal, Aldéhyde acétique, Ethyl aldehyde, Ethylaldehyde, oxoéthane
Formaldéhyde	50-00-0	Formaldehyde, Aldéhyde formique, Formol, Formalin, Methanal, Oxométhane, Formic aldehyde, OXYMETHYLENE, METHYL ALDEHYDE
2-Butoxyéthanol	111-76-2	2-Butoxyéthanol, EGBE, Butylglycol, Éther monobutylique de l'éthylène-glycol, Ethylene glycol butyl ether, ETHYLENE GLYCOL MONO, BUTYL ETHER, Ethylene glycol monobutyl ether, ETHYLENE GLYCOL N-BUTYL ETHER, Ethyleneglycol monobutyl ether
Propionaldéhyde	123-38-6	Propionaldéhyde, Aldehyde propionique, Methylacetaldehyde, Propaldehyde, Propanal, Propionic aldehyde, Propyl aldehyde, Propylic aldehyde
1,2,4-triméthylbenzène	95-63-6	1,2,4-triméthylbenzène, pseudocumene, pseudocumol, trimethyl-1,2,4 benzene, benzene, 1,2,4-trimethyl, psi-cumene, asymmetrical trimethylbenzene
Styrène	100-42-5	Cinammene, Cinnamenol, Monostyrene, Styrene, Vinyl benzene, ETHENYL BENZENE, ETHENYLBENZENE, PHENETHYLENE, PHENYL ETHYLENE, PHENYLETHENE, PHENYLETHYLENE, VINYL BENZENE, VINYL BENZOL
Phénol	108-95-2	CARBOLIC ACID, PHENIC ACID, PHENILIC ACID, Phenol, ACIDE CARBOLIQUE, Acide phénique, HYDROXYBENZENE, MONOHYDROXYL BENZENE, OXYBENZENE, PHENYL HYDROXIDE
NO ₂	10102-44-0	Nitrogen oxide, NITROGEN DIOXIDE, Bioxyde d'azote, Dioxyde d'azote, Peroxyde d'azote
Benzène	71-43-2	benzene, benzol, benzole, benzolene, bicarburet of hydrogen, cyclohexatriene, carbon oil, phene, phenyl hydride, pyrobenzol, pyrobenzole, mineral naphtha, coal tar naphtha
Crotonaldéhyde	4170-30-3	Crotonaldéhyde, 2-butenal, beta-methylacrolein, b-methylacrolein, methyl propenal, propylene aldehyde, 2-butenaldehyde, crotonal, crotonic aldehyde, crotylaldehyde, 1-formylpropene, aldehyde crotonique
Glyoxal	107-22-2	Glyoxal, 1,2-ethanedione, biformal, biformal, diformal, diformal, ethanedial, ethanediol, ethanedione, oxaldehyde, oxypolygelatine, ethandial
Hexaldéhyde	66-25-1	Hexaldéhyde, hexanal, caproaldehyde, capronaldehyde, caproic aldehyde, hexanaldehyde, hexylaldehyde, hexyl aldehyde, hexoic aldehyde, hexan-1-al, 1-hexanone
Limonène (Dipentène)	138-86-3	Limonène, dipentene, dl-limonene, d,l-limonene, acintene DP, 1,8(9)-p-menthadiene, 1-methyl-4-(1-methylethenyl)-cyclohex-1-ene, 1-methyl-4-isopropenyl-cyclohex-1-ene, alpha-limonene, cinene, p-Mentha-1,8-diene, cajeputene
<i>d</i> -limonene	5989-27-5	(<i>R</i>)-limonene, (+)-limonene, (<i>R</i>)- <i>p</i> -mentha-1,8-diene, carvene
<i>l</i> -limonene	5989-54-8	(<i>S</i>)-limonène, (-)-limonène, (<i>S</i>)- <i>p</i> -mentha-1,8-diène
Butyraldéhyde	123-72-8	Butyraldéhyde, 1-butanal, aldehyde butyrique, butyric aldehyde, butyral, butaldehyde, butalyde, butanal, butanaldehyde, butylaldehyde, butyl aldehyde, butal, 1-butanone,

3

1 Annexe 9 : Données quantitatives recensées concernant les effets irritants des substances du mélange

2 Les tableaux suivants précisent pour chaque étude :

- 3 • La substance analysée ;
- 4 • La population concernée (volontaires sains, travailleurs, espèces animales),
- 5 • La fréquence et la durée d'exposition ;
- 6 • La cible des effets irritants (respiratoire, oculaire ou les 2) et le descriptif de ces effets en précisant si l'effet irritant a été caractérisé par
- 7 des méthodes subjective et/ou objective ;
- 8 • Les valeurs des indicateurs toxicologiques mesurés dans l'étude (NOAEL, LOAEL, RD50) en ppm ;
- 9 • La référence de l'étude et l'utilisation ou non de cette étude dans le cadre de l'élaboration d'une VTR pour des effets irritants.

10 Ces données ont été regroupées selon le type d'exposition (aiguë, subaiguë, subchronique ou chronique) et sont ensuite présentées par famille

11 de substances (aldéhydes, hydrocarbures aromatiques, éthers de glycol, terpènes et composés inorganiques).

12

13 **Tableau 9 : Synthèse des données quantitatives relatives aux effets irritants des substances du mélange pour des expositions aiguës**

Substance	Type de données	Population étudiée	Fréquence / Durée d'exposition	Cible	Effet	Caract. effet irritant	NOAEL	LOAEL	RD50	Référence(s) étude(s) source(s)	Etude critique VTR
Acétaldéhyde (75-07-0)	Humaines	Asthmatiques	2 min	Resp	Bronchoconstriction (diminution de 20 % du VEMS chez les asthmatiques)	Objective	/	79 ⁽¹⁾	/	Prieto et al., 2000	oui
	Animales	Souris SW	11 min	Resp	Diminution de 50% de la fréquence respiratoire	Objective	/	/	2845	Steinhagen et Barrow 1984	non
	Animales	Souris B6C3F1	12 min	Resp	Diminution de 50% de la fréquence respiratoire	Objective	/	/	2932	Steinhagen et Barrow 1984	non
	Animales	Rats Fisher 344	10 min	Resp	Diminution de 50% de la fréquence respiratoire	Objective	/	/	2991	Babiuk et al. 1985	non
	Animales	Rats Wistar	1 et 3 min	Resp	Diminution de 50% de la fréquence respiratoire	Objective	/	/	3046	Cassee et al, 1996	non
	Animales	Souris SW	10 min	Resp	Diminution de 50% de la fréquence respiratoire	Objective	/	/	4946	Kane et al. 1980	non

Substance	Type de données	Population étudiée	Fréquence / Durée d'exposition	Cible	Effet	Caract. effet irritant	NOEL	LOAEL	RD50	Référence(s) étude(s) source(s)	Etude critique VTR
Acroléine (107-02-8)	Humaines	Volontaires sains	40 à 60 min	Resp	Irritations nasale et de la gorge, diminution de la fréquence respiratoire	Subjective + objective	/	0,3	/	Weber-Tschopp et al., 1977	oui
	Humaines	Volontaires sains	40 à 60 min	Yeux	Inconfort, irritation oculaire subjective	Subjective + objective	/	0,07	/	Weber-Tschopp et al., 1977	oui
	Humaines	Volontaires sains	5min	Yeux	Irritation oculaire subjective	Subjective	/	0,06 ⁽¹⁾	/	Darley et al., 1960	oui
	Animales	Souris SW	15 min	Resp	Diminution de 50% de la fréquence respiratoire	Objective	/	/	1,03	Steinhagen et Barrow 1984	non
	Animales	Souris B6C3F1	15 min	Resp	Diminution de 50% de la fréquence respiratoire	Objective	/	/	1,41	Steinhagen et Barrow 1984	non
	Animales	Souris balb/C	10 min	Resp	Diminution de 50% de la fréquence respiratoire	Objective	/	/	1,66	Muller et Greff 1984	non
	Animales	Souris SW	1 min	Resp	Diminution de 50% de la fréquence respiratoire	Objective	/	/	1,7	Kane et Alarie 1977	non
	Animales	Souris CF1	30 min	Resp	Diminution de 50% de la fréquence respiratoire	Objective	/	/	2,9	Nielsen et al, 1984	non
	Animales	Rats Fisher 344	10 min	Resp	Diminution de 50% de la fréquence respiratoire	Objective	/	/	4,6	Babiuk et al 1985	non
	Animales	Rats Wistar	20 min	Resp	Diminution de 50% de la fréquence respiratoire	Objective	/	/	4,6	Bergers at al 1996	non
	Animales	Rats Fisher 344	10 min	Resp	Diminution de 50% de la fréquence respiratoire	Objective	/	/	6	Babiuk et al. 1985	non
	Animales	Rats Wistar	1 et 3 min	Resp	Diminution de 50% de la fréquence respiratoire	Objective	/	/	9,2	Cassee et al, 1996	non

Substance	Type de données	Population étudiée	Fréquence / Durée d'exposition	Cible	Effet	Caract. effet irritant	NOAEL	LOAEL	RD50	Référence(s) étude(s) source(s)	Etude critique VTR
Butyraldéhyde (123-72-8)	Humaines	Volontaires sains	30 min	Yeux + Resp	Aucune irritation rapportée co-exposition fumée de cigarettes	Objective	230(*)	/	/	Sim et Pattle 1957	oui
	Animales	Souris SW	10 min	Resp	Diminution de 50% de la fréquence respiratoire	Objective	/	/	1015	Steinhagen et Barrow 1984	non
	Animales	Souris B6C3F1	10 min	Resp	Diminution de 50% de la fréquence respiratoire	Objective	/	/	1532	Steinhagen et Barrow 1984	non
	Animales	Rats Fisher 344	10 min	Resp	Diminution de 50% de la fréquence respiratoire	Objective	/	/	5572	Babiuk et al. 1985	non
	Animales	Rats Sprague-Dawley	4h	Yeux	Larmolement et gonflement de la conjonctive	Objective	/	1820(*)	/	USEPA 1989a	non
Crotonaldéhyde (4170-30-3)	Humaines	Travailleurs	< 30 s	Yeux + Resp	Irritations nasale et oculaire (odeur forte piquante et désagréable, sensation de brûlure oculaire mais pas de larmolement)	Subjective	15	45-50	/	Rinehart, 1967	non
	Humaines	Travailleurs	< 8h	Yeux	Irritation oculaire mineure occasionnelle co-exposition autres produits chimiques	Subjective	sans objet	0,56	/	Fannick, 1982	oui
	Humaines	Volontaires sains	10 à 15 min	Yeux + Resp	Irritation respiratoire marquée (nez et voies respiratoires supérieures), larmolements co-exposition fumée de cigarettes	Subjective	/	4,1(*)	/	Sim et Pattle 1957	non
	Humaines	Volontaires sains	1 min	Resp	Irritation et/ou détection d'odeur méthode analytique indéterminée	Subjective	Non spécifié	0,17-0,24	/	Trofimov 1962	non
	Animales	Rats	30 min	Resp	Changements dans la morphologie des tissus pulmonaires et hépatiques	Objective	0,098	0,454	/	Tepikina et al. 1997	non
	Animales	Souris SW	10 min	Resp	Diminution de 50% de la fréquence respiratoire	Objective	/	/	3,53	Steinhagen et Barrow, 1984	non
	Animales	Souris B6C3F1	10 min	Resp	Diminution de 50% de la fréquence respiratoire	Objective	/	/	4,88	Steinhagen et Barrow, 1984	non
	Animales	Rats F344	10 min	Resp	Diminution de 50% de la fréquence respiratoire	Objective	/	/	23,2	Babiuk et al. 1985	non
	Animales	Lapins	< 10 min	Resp	Diminution significative de la fréquence respiratoire et du rythme cardiaque	Objective	Non spécifié	5	/	Ikeda et al. 1980	non

Substance	Type de données	Population étudiée	Fréquence / Durée d'exposition	Cible	Effet	Caract. effet irritant	NOAEL	LOAEL	RD50	Référence(s) étude(s) source(s)	Etude critique VTR
Formaldéhyde (50-00-0)	Humaines	Volontaires sains	4h (avec ou sans pics)	Yeux	rougeur oculaire et clignement oculaire (augmentation de fréquence)	Objective	0,3	0,5 + pics 1	/	Lang et al. 2008	oui
	Humaines	Volontaires sains	3h	Yeux	Irritation oculaire subjective	Subjective + objective	0,5	1	/	Kulle et al. 1987	oui
	Humaines	Sensibilité oculaire au FORM	6 min	Yeux	irritation oculaire subjective	Subjective	0,9	1	/	Bender, et al., 1983	oui
	Humaines	Volontaires sains	3h	Resp	Irritation subjective de la gorge et du nez	Subjective + objective	/	0,5 ⁽¹⁾	/	Kulle et al. 1987	non
	Humaines	Volontaires sains	4h (avec ou sans pics)	Resp	irritation nasale subjective	Subjective	/	0,5 + pics 1 ⁽¹⁾	/	Lang et al. 2008	non
	Humaines	Sensibilité cutanée au FORM	2h	Resp	Effets pro-inflammatoires au niveau de la muqueuse nasale (signes infra cliniques)	Objective	/	0,4 ^(*)	/	Pazdrack et al., 1993	oui
	Animales	Souris SW	10 min	Resp	Diminution de 50% de la fréquence respiratoire	Objective	/	/	3,1	Kane et Alarie 1977	non
	Animales	Souris Balb/c	30 min	Resp	Diminution de 50% de la fréquence respiratoire	Objective	/	/	4	Nielsen et al 1999	non
	Animales	Souris B6C3F1	10 min	Resp	Diminution de 50% de la fréquence respiratoire	Objective	/	/	4,9	Chang et al 1981	non
	Animales	Souris OF1	5 min	Resp	Diminution de 50% de la fréquence respiratoire	Objective	/	/	5,3	De Ceaurriz et al, 1981	non
	Animales	Rats Wistar	1 et 3 min	Resp	Diminution de 50% de la fréquence respiratoire	Objective	/	/	10	Cassee et al, 1996	non
	Animales	Rats Crl-CD	15 min	Resp	Diminution de 50% de la fréquence respiratoire	Objective	/	/	13,8	Gardner et al. 1985	non
Animales	Rat Fisher 344	10 min	Resp	Diminution de 50% de la fréquence respiratoire	Objective	/	/	31,7	Chang et al. 1981 ; 1984	non	

Substance	Type de données	Population étudiée	Fréquence / Durée d'exposition	Cible	Effet	Caract. effet irritant	NOAEL	LOAEL	RD50	Référence(s) étude(s) source(s)	Etude critique VTR
Glyoxal (107-22-2)	Animales	Rats Wistar	4h	Yeux + Resp	Décès, respiration irrégulière, sécrétion nasale, yeux partiellement fermés, poils ébourrifés (sans précision de la dose); poumons rouges foncés à l'examen macroscopique	Objective	/	930 ⁽²⁾	/	Hoechst 1984a	non
	Animales	Rats Wistar	4h	Yeux + Resp	Respiration irrégulière, croûtes sanglantes sur le museau, larmolement sanglant et éternuements	Objective	/	550 ^(*)	/	Hoechst 1984b	non
Hexaldéhyde (66-25-1)	Humaines	Volontaires sains	2h	Yeux + Resp	Légère irritation (objectivée par une augmentation de la fréquence de clignement des yeux + report de symptômes)	Subjective Objective	2	10	/	Ernstgard et al 2006	non
	Animales	Souris SW	10 min	Resp	Diminution de 50% de la fréquence respiratoire	Objective	/	/	1029	Steinhagen et Barrow, 1984	non
	Animales	Souris B6C3F1	10 min	Resp	Diminution de 50% de la fréquence respiratoire	Objective	/	/	1116	Steinhagen et Barrow, 1984	non
Propionaldéhyde (123-38-6)	Humaines	Volontaires sains	30 min	Yeux + Resp	Irritation légère des surfaces muqueuses co-exposition fumée de cigarettes	Non renseigné	/	134 ^(*)	/	Sim et Pattle 1957	Oui
	Animales	Souris SW	10 min	Resp	Diminution de 50% de la fréquence respiratoire	Objective	/	/	2052	Steinhagen et Barrow, 1984	Oui
	Animales	Souris B6C3F1	10 min	Resp	Diminution de 50% de la fréquence respiratoire	Objective	/	/	2078	Steinhagen et Barrow, 1984	Oui
	Animales	Souris SW	10 min	Resp	Diminution de 50% de la fréquence respiratoire	Objective	/	/	2751	Alarie 1981b	non
	Animales	Rats Fisher 344	10 min	Resp	Diminution de 50% de la fréquence respiratoire	Objective	/	/	6789	Babiuk et al. 1985	non

Substance	Type de données	Population étudiée	Fréquence / Durée d'exposition	Cible	Effet	Caract. effet irritant	NOAEL	LOAEL	RD50	Référence(s) étude(s) source(s)	Etude critique VTR
1,2,4-Triméthylbenzène (95-63-6)	Humaines	Volontaires sains	2h	Resp	Aucun effet	Subjective	54(*)	/	/	Jarnberg et al. 1997	non
	Animales	Souris Balb/C	6 min	Resp	Diminution de 50% de la fréquence respiratoire	Objective	/	/	578	Korsak et al., 1997	oui
Benzène (71-43-2)	Humaines		quelques min	Yeux + Resp	Pas de signe d'irritation	Subjective	10 000 - 20 000	plage de doses testées	/	Gerarde 1962	non
	Animales	Souris SW	30 min	Resp	Faible irritation sensorielle transitoire, suivie par augmentation significative du rythme respiratoire	Objective	/	7600	pas de RD50	Nielsen et Alarie, 1982	non
Phénol (108-95-2)	Humaines	Volontaires sains	8 h	Yeux + Resp	Pas d'effet irritant (yeux, gorge, nez)	non spécifiquement étudié	5,2 ⁽²⁾ (OEHA)	/	/	Piotrowski, 1971	oui
	Animales	Souris OF1	5 min	Resp	Estimation LOAEL chez humain (0,1*RD50 = inconfort mais tolérable)	Objective	2	17	166	de Ceaurriz et al, 1981	non
	Animales	Rats Harlan-Wistar	8 h	Yeux + Resp	Irritations oculaire et nasale	Objective	/	235 ⁽¹⁾	/	Flickinger 1976	non
Styrène (100-42-5)	Humaines	Volontaires sains	3 ou 4h	Yeux + Resp	Aucun effet irritant (nasal et oculaire)	Subjective	20(*)	/	/	Seeber et al., 2004	non
	Humaines	Volontaires sains	7h	Yeux	Légère irritation oculaire transitoire	Subjective	51	99	/	Stewart et al., 1968	oui
	Humaines	Volontaires sains	1h	Yeux + Resp	Irritations nasale et oculaire subjective	Subjective	51	376	/	Stewart et al., 1968	oui
	Humaines	Travailleurs	qq heures à pls années	Yeux	Irritations oculaires réversibles	Subjective	100	200	/	Triebig et al., 1989	non
	Humaines	Volontaires sains	4h	Yeux + Resp	Irritations oculaire et des voies respiratoires supérieures (nez et gorge)	Subjective	/	800(*)	/	Carpenter et al. 1944	non
	Humaines	Travailleurs	qq heures à pls années	Yeux	Irritation conjonctivale (22% des W)	Subjective + objective	sans objet	50	/	Kohn 1978	oui
	Animales	Souris SW	3 min	Resp	Diminution de 50% de la fréquence respiratoire	Objective	/	/	156,3	Alarie 1973b	non
	Animales	Souris OF1	5 min	Resp	Diminution de 50% de la fréquence respiratoire	Objective	/	/	586	de Ceaurriz et al 1981	non

Substance	Type de données	Population étudiée	Fréquence / Durée d'exposition	Cible	Effet	Caract. effet irritant	NOAEL	LOAEL	RD50	Référence(s) étude(s) source(s)	Etude critique VTR
	Animales	Souris SW	10 min	Resp	Diminution de 50% de la fréquence respiratoire	Objective	/	/	980	Alarie 1981c	non
2-Butoxyéthanol (111-76-2)	Humaines (animales)	Volontaires sains (rats)	4 ou 8h	Yeux + Resp	Irritations nasale et oculaire, goût métallique désagréable et légère augmentation de l'écoulement du mucus nasal	Subjective	/	98 ⁽¹⁾	/	Carpenter et al. 1956	oui
	Humaines	Volontaires sains	2h	Resp	Aucun effet	Subjective + objective	20 ^(*)	/	/	Johanson et al 1986	non
	Animales	Souris SW	10 min	Resp	Diminution de 50% de la fréquence respiratoire	Objective	/	/	2825	Kane et al. 1980	non
S-(-)-limonène (5989-54-8)	Animales	Souris Balb/c	30 min	Resp	Diminution de 50% de la fréquence respiratoire	Objective	200	/	1467	Larsen 2000	non
R-(+)-limonène (5989-27-5)	Humaines	Volontaires sains	2h (3fois)	Resp	Aucun symptôme d'irritation (ou d'atteinte au SNC) (diminution de 2% de la capacité vitale significative statistiquement mais non cliniquement)	Objective	80 ⁽²⁾	/	/	Falk-Filipsson 1993	non
	Animales	Souris Balb/c	60 min	Resp	Pas d'irritation pulmonaire (mesurée par la fréquence respi et le temps de pause)	Objective	40 ^(*)	/	/	Hansen JS et al, J immunotox 2016	non
	Animales	Souris Balb/c	30 min	Resp	Diminution de 50% de la fréquence respiratoire	Objective	100	/	1076	Larsen 2000	non
	Animales	Souris Balb/c	30 min	Resp	Irritation sensorielle (diminution de 10% de la fréquence respiratoire)	Objective	/	44 ^(*)	/	Clausen et al, 2001	non
Dioxyde d'azote (10102-44-0)	Humaines	Asthmatiques et non-asthmatiques	30 min à 4h	Resp	Pas d'augmentation statistiquement significative de la réactivité respiratoire à la méthacholine chez les asthmatiques	Objective	0,2	pool d'études	/	Pool d'études contrôlées chez l'humain	Oui
	Humaines	Volontaires sains	5 min	Resp	Irritation nasale légère à modérée (7/8)	Subjective	5	13	/	Meyers et Hine, 1961	non

Substance	Type de données	Population étudiée	Fréquence / Durée d'exposition	Cible	Effet	Caract. effet irritant	NOAEL	LOAEL	RD50	Référence(s) étude(s) source(s)	Etude critique VTR
	Humaines	Volontaires sains	1h	Resp	Inconfort pulmonaire (irritation pharyngée 5/5 et irritation nasale légère à modérée 3/5)	Subjective	/	10 ^(*)	/	Non spécifié (résultats cités dans OMS 2010)	non
	Humaines	Maladie resp Chronique	15 à 60 min	Resp	Augmentation de la résistance des voies respiratoires	Objective	Non spécifié	1,5	/	von Nieding et Wagner, 1979	non
	Humaines	Asthmatiques	1h à 2h	Resp	Augmentation de la réactivité bronchique chez les asthmatiques	Objective	pool d'études	0,25	/	Pool d'études contrôlées chez l'humain	Oui
	Humaines	Asthmatiques	30 min à 2h30	Resp	Effets respiratoires modérés (changements mineurs de la fonction pulmonaire et faible augmentation de la réactivité des voies respiratoires)	Objective	pool d'études	0,27 - 0,30	/	Pool d'études contrôlées chez l'humain	Oui
	Animales	Souris	8 min	Resp	Augmentation de la fréquence respiratoire et diminution du volume courant	Objective	50	100	/	McGrath, 1984	non
	Animales	Souris SW	10 min	Resp	Diminution de 50% de la fréquence respiratoire	Objective	/	/	349	Alarie 1981c	non
	Animales	Cochons d'inde	2h à 4h	Resp	Augmentation de la fréquence respiratoire et diminution du volume courant	Objective	/	5,2 ⁽¹⁾	/	Murphy et al., 1964	non

(1) 1^{ère} dose avec effet ; (*) Dose unique ; (3) Dernière dose testée ; Etude critique VTR : étude utilisée comme étude critique pour la construction d'une VTR pour des effets irritants

1
2
3

1 **Tableau 10 : Synthèse des données quantitatives relatives aux effets irritants des substances du mélange pour des expositions subaiguës**

Substance	Type de données	Population étudiée	Fréquence / Durée d'exposition	Cible	Effet	Caract. effet irritant	NOAEL	LOAEL	Référence(s) étude(s) source(s)	Etude critique VTR
Acétaldéhyde (75-07-0)	Animales	Rats Wistar	6h/j, 5j/sem, 28 jours	Resp	Dégénérescence tissulaire des épithélia nasal olfactif et respiratoire	Objective	150	500	Appelman et al., 1986	oui
	Animales	Rats Wistar	6h/j, 5j/sem, 28 jours	Resp	Dégénérescence tissulaire des épithélia nasal olfactif et respiratoire	Objective	/	400 ⁽¹⁾	Appelman et al., 1982	oui
Butyraldéhyde (123-72-8)	Animales	Rats Alderley Park	6h/j, 5j/sem, 12 expositions	Yeux + Resp	Aucun signe clinique ou histopathologique	Objective	1000 ^(*)	/	Gage, 1970	non
	Animales	Rats Fischer 344, souris, cochons d'inde, lapin et chien	6h/jour, 5j/sem, 9 jours	Yeux + Resp	Signes légers d'irritation oculaire et respiratoire (larmolement, conjonctivite, salivation, écoulement nasal et respiration audible)	Objective	/	2000 ⁽¹⁾	USEPA, 1992	non
Phénol (108-95-2)	Humaines	Travailleurs	7h/j, 6 jours	Yeux + Resp	Aucun effet observé	non spécifiquement étudié	3,3 ⁽²⁾	/	Ohtsuji & Ikeda (1972)	oui
Styrène (100-42-5)	Animales	Souris CD-1	6 h/j, 3 jours	Resp	Nécrose unicellulaire de l'épithélium olfactif nasal	Objective	/	80 ^(*)	Cruzan et al., 2001	non
R-(+)-limonène (5989-27-5)	Animales	Souris Balb/c	1h/j, 10 jours	Resp	Pas d'effet respiratoire (hormis une diminution significative du temps de pause considérée par les auteurs comme un "effet trompeur")	Objective	52 ^(*)	/	Wolkoff et al., 2012	non
Dioxyde d'azote (10102-44-0)	Humaines	Volontaires sains et asthmatiques	20 min/j, 4 jours	Resp	Augmentation transitoire de la réactivité bronchique	Objective	/	230 ⁽¹⁾	Bylin et al., 1985	non
	Humaines	Volontaires sains	4 h/j, 4 jours	Resp	Diminution du VEMS et de la CVF + inflammation neutrophile des voies aériennes	Objective	/	2 ^(*)	Blomberg et al., 1999	non

(1) 1^{ère} dose avec effet ; (*) Dose unique ; (3) Dernière dose testée ; Etude critique VTR : étude utilisée comme étude critique pour la construction d'une VTR pour des effets irritants

2
3

1 Tableau 11 : Synthèse des données quantitatives relatives aux effets irritants des substances du mélange pour des expositions subchroniques

Substance	Type de données	Population étudiée	Fréquence / Durée d'exposition	Cible	Effet	Caract. effet irritant	NOAEL	LOAEL	Référence(s) étude(s) source(s)	Etude critique VTR
Acétaldéhyde (75-07-0)	Animales	Rats Fisher 344	6h/jour, 5j/sem, 9 sem	Resp	Dégénérescence de l'épithélium olfactif (métaplasie, hyperplasie, lésions)	Objective	50	/	Dorman et al., (2008).	oui
Acroléine (107-02-8)	Animales	Rats Fisher 344	6h/j, 5j/sem, 13 sem	Resp	Lésions de l'épithélium respiratoire supérieur (hyperplasie, métaplasie squameuse)	Objective	0,2	0,6	Dorman et al., 2008	oui
	Animales	Rats Wistar	6h/j, 5j/sem, 13 sem	Resp	Faibles lésions histopathologiques nasales et modifications histopathologiques modérées au niveau nasal, larynx, trachée, bronches, poumons	Objective	/	0,4 ⁽¹⁾	Feron et al., (1978)	oui
Butyraldéhyde (123-72-8)	Animales	Rats Fisher 344	6h/j, 5j/sem, 12 sem	Resp	Aucun signe d'irritation des voies respiratoires (incluant métaplasie squameuse des épithéliums)	Objective	51,3 ⁽²⁾	/	Union Carbide Corporation, 1979	oui
	Animales	Rats Sprague-D Chien	6h/j, 5j/sem, 13 à 14 sem	Yeux + Resp	Signes d'irritation oculaire et des voies respiratoires supérieures + changements histologiques mineurs ds la cavité nasale (infl, métaplasie et hyperplasie)	Objective	/	117 ⁽¹⁾	Union Carbide Corporation, 1979	oui
Formaldéhyde (50-00-0)	Animales	Singes	22h/j, 7j/sem, 26 sem	Resp	Métaplasie pavimenteuse et hyperplasie de l'épithélium nasal	Objective	0,98	2,95	Rusch et al., 1983	oui
Glyoxal (107-22-2)	Animales	Rats Wistar	6h/j; 5j/sem; 29 jours	Resp	Métaplasie des cellules squameuses de l'épithélium laryngé + infiltration de lymphocytes	Objective	0,17	0,84	Hoechst (1995)	oui
Propionaldéhyde (123-38-6)	Animales	Rats CD	6h/j, 7j/sem, 7 sem	Resp	Atrophie de l'épithélium nasal de faible gravité + vacuolisation de l'épithélium nasal (lésion)	Objective	/	150 ⁽¹⁾	Union Carbide (1993)	oui
1,2,4-Triméthylbenzène (95-63-6)	Animales	Rats Wistar	6h/j, 5j/sem, 13 sem	Resp	Augmentation significative des lésions pulmonaires inflammatoires	Objective	25	115,5	Korsak et al., 2000a	oui
	Animales	Rats Wistar	6h/j, 5j/sem, 13 sem	Resp	Augmentation significative des cellules inflammatoires totales dans le LLBA	Objective	/	25 ⁽¹⁾	Korsak et al., 1997	oui
Benzène (71-43-2)	Humaines	Travailleurs	2,5 à 8h/j; 1 à 21 jours	Resp + Cutanée	Irritation des muqueuses respiratoires et dyspnée constatées; Irritation cutanée	Subjective	/	> 60	Midzenski et al., 1992	non
	Animales	Rats Charles River	6h/j; 5j/sem; 10 sem	Yeux	Larmoiement	Objective	1	10	Shell, 1980	non
Styrène (100-42-5)	Animales	Rats Charles River	6h/j, 5j/sem, 13 sem	Resp	Hyperplasie focale de l'épithélium olfactif nasal	Objective	500	1000	Cruzan et al., 1997	non
	Animales	Rats Charles River	6h/j, 5j/sem, 13 sem	Yeux	Irritation oculaire	Objective	/	200 ⁽¹⁾	Cruzan et al., 1997	non

2 (1) 1^{ère} dose avec effet ; (*) Dose unique ; (3) Dernière dose testée ; Etude critique VTR : étude utilisée comme étude critique pour la construction d'une VTR pour des effets irritants

3

1 Tableau 12 : Synthèse des données quantitatives relatives aux effets irritants des substances du mélange pour des expositions chroniques

Substance	Type de données	Population étudiée	Fréquence / Durée d'exposition	Cible	Effet	Caract. effet irritant	NOAEL	LOAEL	Référence(s) étude(s) source(s)	Etude critique VTR
Formaldéhyde (50-00-0)	Humaines	Travailleurs	10 ans [1-36]	Resp	Irritations de l'appareil respiratoire (symptômes ressentis) et lésions histopathologiques	Subjective + objective	0,07	0,21	Wilhelmsson and Holmstrom, 1992	oui
	Humaines	Travailleurs	10 ans	Yeux + Resp	Irritation subjective légère des yeux et des voies respiratoires supérieures + dommages légers à l'épithélium nasal	Subjective + objective	sans objet	0,24	Holmstrom et al., 1989	oui
1,2,4-Triméthylbenzène (95-63-6)	Animales	Rats Wistar	6h/j, 5j/sem, 1 an	Resp	Aucun effet dans mélange d'hydrocarbures	Objective	366 ⁽²⁾	/	Clark DG et al., 1989	oui
Benzène (71-43-2)	Humaines	Travailleurs	> 1 an	Yeux + Resp	Irritations oculaires, nasales et mal de gorge	Subjective	/	33 ^(*)	Yin et al., 1987	non
Styrène (100-42-5)	Humaines	Travailleurs	qq heures à pls années	Yeux	Irritations oculaires réversibles	Subjective	100	200	Triebig et al., 1989	non
	Humaines	Travailleurs	qq heures à pls années	Yeux	Irritation conjonctivale (22% des W)	Subjective + objective	sans objet	50	Kohn, 1978	oui
	Animales	Souris CD-1	6 h/jour; 5j/sem, 98 à 104 sem	Resp	Métaplasie de l'épithélium olfactif nasal, hyperplasie de l'épithélium bronchique	Objective	/	20 ⁽¹⁾	Cruzan et al., 2001	non
	Animales	Rats Sprague Dawley	6 h/jour; 5j/sem, 104 sem	Resp	Atrophie et/ou dégénérescence de l'épithélium olfactif	Objective	/	50 ⁽¹⁾	Cruzan et al., 1998	non
2-Butoxyéthanol (111-76-2)	Humaines	Travailleurs	Non renseignée	Yeux	Irritation oculaire non objectivée	Subjective	sans objet	0,003 - 0,007	Rella et al., 2012	non
	Animales	Rats et souris	6h/j, 5 j/sem, 2 ans	Resp	Dégénérescence hyaline de l'épithélium olfactif nasal	Objective	/	31,2 ⁽¹⁾	NTP 2000	oui
Dioxyde d'azote (10102-44-0)	Humaines	Sujets sensibles	Non renseignée	Resp	Pas d'effet respiratoire	Non spécifié	0,01	pool d'études	Neas et al., 1991 ; Garrett et al., 1998 ; Magnus et al., 1998 ; Emenius et al., 2003 ; Belanger et al., 2003 ; Van Strien et al., 2004 ; Li et al., 2006 ; Esplugues et al., 2011.	Oui
	Animales	Rats	Jusqu'à 33 mois	Resp	Augmentation de la fréquence respiratoire (pas d'insuffisance respiratoire)	Objective	/	0,8 ^(*)	Freeman et al., 1966	non

2 (1) 1^{ère} dose avec effet ; (*) Dose unique ; (3) Dernière dose testée ; Etude critique VTR : étude utilisée comme étude critique pour la construction d'une VTR pour des effets irritants

3

Annexe 10 : Données sur les interactions des irritants en mélange

→ Etudes d'interactions entre plusieurs substances du mélange retenu

I. Irritation sensorielle

Les travaux sur les interactions se sont intéressés aux mélanges d'aldéhydes, notamment le formaldéhyde, l'acétaldéhyde, et l'acroléine. Kane et Alarie (1978) ont mesuré la fréquence respiratoire de souris exposées à l'acroléine et au formaldéhyde individuellement ou en mélange. Les résultats suggèrent qu'un modèle d'agonisme compétitif décrit de manière adéquate l'irritation sensorielle due à ce mélange. Pour évaluer la tolérance croisée induite par le formaldéhyde, Babiuk, Steinhagen et Barrow (1985) ont mesuré la diminution de la fréquence respiratoire chez des rats Fischer 344 prétraités par le formaldéhyde (15 ppm, 6h par jour) pendant 9 jours puis exposés à d'autres aldéhydes le 10^{ème} jour (*saturés* : acétaldéhyde, propionaldéhyde et butyraldéhyde ; *insaturés* : acroléine et crotonaldéhyde ; *cycliques* : cyclohexanecarboxaldéhyde, 3-cyclohexène-1-carboxaldéhyde et benzaldéhyde). Les auteurs ont observé une tolérance croisée induite par le formaldéhyde qui n'est pas généralisable car elle est observée seulement avec l'acétaldéhyde et l'acroléine (RD50 respectivement 3,5 ou 5 fois plus élevée avec le prétraitement au formaldéhyde). Cela suggère que l'irritation sensorielle induite par l'acétaldéhyde ou l'acroléine est moins prononcée suite à un prétraitement au formaldéhyde.

Cassee *et al.*, (1996) ont évalué la diminution de la fréquence respiratoire chez des rats Wistar exposés au formaldéhyde, à l'acroléine et à l'acétaldéhyde de manière individuelle ou en mélange (formaldéhyde + acroléine ± acétaldéhyde (30 min)). Trois doses ont été testées pour chaque substance et par mélange (formaldéhyde : 0,9-2,6 ppm ; acroléine : 0,2-1,3 ppm ; acétaldéhyde : 1300-2600 ppm). Une désensibilisation (récupération pendant l'exposition : la diminution de la fréquence respiratoire est maximale en moins de 3 minutes, puis la fréquence remonte) est observée pour les expositions individuelles au formaldéhyde et à l'acroléine, mais pas avec l'acétaldéhyde (la fréquence respiratoire a progressivement diminué avec l'augmentation du temps d'exposition jusqu'à 30 min). En mélange, la fréquence respiratoire diminue encore dans les 15 dernières minutes d'exposition, suggérant qu'il n'y a plus de désensibilisation. Par ailleurs, la diminution de la fréquence respiratoire chez les rats exposés est plus prononcée que celle causée par chacun des aldéhydes séparément, mais inférieure à la somme des diminutions mesurées pour les composés pris individuellement. Un modèle d'agonisme compétitif (mise en concurrence des trois aldéhydes pour un récepteur commun au niveau du nerf trijumeau) décrit de manière adéquate l'irritation sensorielle du mélange. Ces résultats confortent ceux de Kane et Alarie (1978) et suggèrent un effet additif des composés lorsque mélangés à de faibles doses.

II. Irritation lésionnelle

➤ Interactions entre aldéhydes

Cassee *et al.*, (1994) ont étudié les effets sur l'épithélium nasal du rat d'une exposition individuelle ou simultanée au formaldéhyde, à l'acroléine ou l'acétaldéhyde. Deux mélanges ont été testés, avec des concentrations « faibles » (1,0 ppm FOR ; 750 ppm ACE ; et 0,25 ppm ACR) et avec des concentrations « élevées » (3,3 ppm FOR ; 1500 ppm ACE ; 0,75 ppm ACR). Des augmentations marquées de la prolifération cellulaire ont été observées dans la partie respiratoire de l'épithélium nasal après trois jours d'exposition au formaldéhyde et à l'acroléine seuls ainsi qu'aux mélanges, mais aucune conclusion n'a pu être tirée concernant une éventuelle interaction des aldéhydes du fait d'un taux de renouvellement des cellules important.

Dans une autre étude, Cassee, Groten et Feron (1996) ont exposé des rats Wistar mâles par inhalation sur 1 et 3 jours (6 h/jour) à ces 3 aldéhydes individuellement ou en mélange. Les concentrations des substances variaient de clairement non toxiques à toxiques : formaldéhyde (1,0 ; 3,2 et 6,4 ppm), acétaldéhyde (750 et 1500 ppm) et acroléine (0,25 ; 0,67 et 1,40 ppm). Après 3 jours d'exposition, **les changements histopathologiques et la prolifération cellulaire de l'épithélium nasal induits par les mélanges des trois aldéhydes étaient plus graves et plus étendus qu'après l'exposition individuelle aux différents aldéhydes à des niveaux d'exposition comparables.**

Le RIVM (2003) a synthétisé les effets sanitaires dus aux aldéhydes présents dans la fumée de cigarette et s'est intéressé aux effets d'une exposition simultanée à l'acétaldéhyde, au formaldéhyde, et à l'acroléine. **Il rapporte que pour des expositions simultanées aux aldéhydes à des faibles doses (inférieures aux LOAEL), il n'y a pas de potentialisation des dommages.** Néanmoins, en l'état des connaissances, il reste difficile de prévoir si une potentialisation des dommages est possible pour des expositions à des pics de concentrations élevées, pendant la consommation de cigarette par exemple.

➤ Interactions ozone/NO₂ et ozone/formaldéhyde

Mautz *et al.* (1988) ont étudié les lésions des voies respiratoires résultant de l'inhalation de mélanges d'ozone (O₃) et de dioxyde d'azote (NO₂) ainsi que d'O₃ et de formaldéhyde (HCHO) chez des rats Sprague-Dawley dans des conditions d'exposition au repos et pendant l'exercice. L'exposition à 0,6 ppm de NO₂ seul n'a pas induit de réponse inflammatoire significative contrairement à l'exposition à l'ozone seul.

- Pour les mélanges de O₃ (0,35 ou 0,6 ppm) / NO₂ (0,6 ou 2,5 ppm), la présence de NO₂ a doublé le niveau de lésions pulmonaires produites par l'O₃ seul (au repos et pendant l'exercice) suggérant une additivité ou une synergie.
- Pour les mélanges de formaldéhyde (10 ppm) / O₃ (0,6 ppm), une réduction des lésions pulmonaires est observée par rapport à l'O₃ seul (au repos uniquement), suggérant un potentiel effet antagoniste. Par ailleurs, l'O₃ augmente les lésions épithéliales nasales suite à l'exposition au HCHO alors que l'exposition à 0,6 ppm d'O₃ seul au repos n'a pas différé de celle du contrôle (air pur). Une synergie est observée pour les lésions nasales.

Reuzel *et al.* (1990) ont étudié les effets d'interaction entre l'ozone et le formaldéhyde sur les épithéliums de la muqueuse respiratoire nasale chez le rat. Les auteurs ont évalué la prolifération cellulaire à différents niveaux du nez des rats exposés à un irritant unique (formaldéhyde : 0,3, 1,0 ou 3,0 ppm ; Ozone : 0,2, 0,4 ou 0,8 ppm) ou simultanément aux 2 irritants (0,4 ppm d'ozone et 0,3, 1,0 ou 3,0 ppm de formaldéhyde, ou à 1,0 ppm de formaldéhyde et 0,2, 0,4 ou 0,8 ppm d'ozone). **Ils observent une synergie d'effets quand l'une des 2 substances est à une dose cytotoxique et des effets antagonistes pour des doses plus faibles.** Afin de mieux comprendre la physiopathologie des modifications nasales induites par les mélanges formaldéhyde-ozone, Cassee *et al.* (1994b) ont conduit une étude de 3 jours par inhalation chez le rat au cours de laquelle les

1 animaux ont été exposés au formaldéhyde (3,6 ppm) et à l'ozone (0,4 ppm) seuls ou en combinaison
2 et en se concentrant sur les modifications biochimiques et histopathologiques de l'épithélium
3 respiratoire nasal du rat. **Aucune augmentation significative n'a été constatée en ce qui**
4 **concerne la réponse proliférative de l'épithélium respiratoire nasal après exposition au**
5 **mélange formaldéhyde-ozone.**

6 Mauderly et Samet (2009) ont réalisé une revue de littérature pour déterminer si une synergie était
7 observée lors d'expositions aux polluants atmosphériques. Sur 36 études ayant investigués les co-
8 expositions de l'ozone avec d'autres polluants, 14 ont observé une synergie (n=2 chez l'humain avec
9 O₃/NO₂ et O₃/nitrate de peroxyacétyle ; n=1 chez le cochon d'Inde avec la fumée de cigarette, n=2
10 chez la souris avec la fumée de cigarette et les endotoxines, et n=9 chez le rat avec H₂SO₄, HNO₃,
11 particules, endotoxines et ovalbumine). Ces effets synergiques ont néanmoins tous été observés
12 pour des expositions beaucoup plus élevées que celles rencontrées dans l'environnement, et pour
13 des effets inflammatoires ou lésionnels (pas d'irritation sensorielle évoquée). Les auteurs ont aussi
14 identifié des études démontrant un effet additif ou inférieur à l'additivité. Ils concluent que les effets
15 synergiques liés aux expositions combinées à l'ozone et aux polluants environnementaux sont
16 plausibles mais qu'il faudrait que les études investiguent mieux cette question. Et donc qu'**en**
17 **l'absence de donnée prouvant le contraire, l'hypothèse d'additivité est la meilleure option**
18 **pour l'évaluation du risque réglementaire.**

19 → Etudes d'interactions entre des substances ne faisant pas partie du mélange retenu

20 ➤ *Interaction acroléine/dioxyde de soufre*

21 Kane et Alarie (1979) ont évalué le potentiel d'irritation sensorielle de mélanges de dioxyde de soufre
22 et d'acroléine via la mesure de la fréquence respiratoire chez des souris Swiss-Webster exposées
23 (périodes de contrôle de 5 minutes, exposition de 10 minutes et post-exposition de 5 minutes).
24 L'exposition au SO₂ entraîne une diminution de la fréquence respiratoire rapide mais avec un retour
25 à la normale après 2 minutes d'expo, alors que celle à l'acroléine entraîne une diminution qui reste
26 stable pendant les 10 minutes d'expo. **Le niveau de réaction au mélange (une trentaine de**
27 **combinaisons de concentrations testées) était toujours inférieur au niveau attendu en cas**
28 **d'additivité des effets. Les auteurs suggèrent un effet antagoniste entre les 2 irritants.**

29 ➤ *Interaction formaldéhyde/dichlore*

30 Chang et Barrow (1984) ont étudié le développement de tolérance et de tolérance croisée vis-à-vis
31 des effets d'irritation sensorielle lié à des expositions au formaldéhyde (HCHO) et au dichlore (Cl₂).
32 Afin de les déterminer, les courbes concentration-réponse de la diminution de la fréquence
33 respiratoire ont été comparées entre des rats mâles Fisher 344 naïfs et des rats pré-exposés au Cl₂
34 ou au HCHO (exposition des rats 6h/jour pdt 0, 1, 4 ou 10 jours à 11 ppm de Cl₂ ou de HCHO). La
35 pré-exposition au Cl₂ (10ppm) entraîne une tolérance (augmentation de la RD50) au formaldéhyde.
36 **Ces résultats suggèrent un mécanisme commun dans lequel les substances chimiques**
37 **interagissent avec les terminaisons nerveuses du nerf trijumeau et que ce mécanisme est à**
38 **l'origine du développement de la tolérance et de la tolérance croisée.** Par ailleurs, comme la
39 tolérance croisée au Cl₂ a été induite chez des rats qui ne présentaient aucune tolérance au HCHO,
40 ce résultat supporte l'existence de différents sites d'action pour les gaz HCHO et Cl₂. La
41 désensibilisation ou la destruction des sites réactifs au Cl₂ et au HCHO, après le prétraitement du
42 Cl₂ peut expliquer le développement simultané d'une tolérance au Cl₂ et d'une tolérance croisée au
43 HCHO chez les rats traités au Cl₂. Ceci suggère aussi que le prétraitement au HCHO, peut avoir
44 désensibilisé ou détruit plus de sites réactifs à la Cl₂ que de sites réactifs au HCHO, entraînant une
45 tolérance croisée à la Cl₂ uniquement.

46 Ces observations d'un degré de tolérance et de tolérance croisée limité mais toujours significatif
47 après une période de récupération de 7 jours indiquent un lent retour à l'état normal.

1 > **Interactions 1,2,4-trimethylbenzene/ α -pinene/autres COV**

2 Hempel-Jørgensen *et al.* (1999) ont réalisé une étude contrôlée « eye-only » chez l'humain de
3 l'irritation sensorielle au niveau de la muqueuse oculaire causée par une exposition à 3 mélanges
4 de COV : le mélange A (n-butanol, n-hexane, n-nonane, 1-octene, n-decane, n-pentanal, α -pinene,
5 et 1,2,4-trimethylbenzene), le mélange B (n-butanol, n-hexane, n-nonane et 1 -octene) et le
6 mélange C (n-decane, npentanal, α -pinene, et 1,2,4-trimethylbenzene). Huit volontaires sains (2
7 hommes et 6 femmes) ont été exposés 1 jour/semaine durant 4 semaines consécutives, 2 fois au
8 mélange A et 1 fois aux 2 autres mélanges. Les intensités d'irritation des sujets ont été mesurées à
9 la fois avec des échelles visuelles analogiques (EVA) et une échelle comparative. Pour les trois
10 mélanges, l'intensité de la réponse était croissante à mesure que la concentration augmentait. La
11 répétition de l'exposition des sujets au mélange A n'a pas entraîné de relations dose-réponse
12 significativement différentes. Pour étudier l'hypothèse selon laquelle les COV d'un mélange
13 interagissent de manière additive en produisant une irritation oculaire, les auteurs ont comparé
14 l'intensité de l'irritation causée par le mélange A, qui était composé de deux "sous" mélanges de
15 COV (mélanges B et C), à la somme de celle causée par les deux mélanges B et C isolés.
16 L'hypothèse selon laquelle l'effet d'irritation oculaire des mélanges était additif n'a pas pu être rejetée
17 car les quantités observées ne sont pas significativement différentes. **Les auteurs concluent que**
18 **les composants du mélange A (n-butanol, n-hexane, n-nonane, 1-octene, n-decane, n-**
19 **pentanal, α -pinene, et 1,2,4-trimethylbenzene) interagissent de manière additive (ou agoniste)**
20 **pour produire une irritation oculaire.**

21
22 > **Interaction cumène/n-propanol**

23 Nielsen *et al.*, (1988) ont évalué chez la souris la réponse d'irritation immédiate induite par des
24 mélanges de vapeurs de cumène (isopropylbenzène) et de n-propanol. Des groupes de 4 souris
25 mâles (Ssc:DF-1) ont été exposés durant 30 minutes suivi de 20 minutes de récupération. La
26 fréquence respiratoire des animaux a été mesurée. Une réponse rapide a été observée avec le
27 début de l'exposition; suivie ensuite d'une réponse de désensibilisation à mesure que l'exposition se
28 poursuivait. L'analyse des résultats des périodes initiales des expériences conduit à l'hypothèse de
29 l'existence d'un **agonisme compétitif entre les deux substances**. L'extrapolation des résultats aux
30 niveaux de concentration TLV en tenant compte des constantes de dissociation apparentes conduit
31 en outre à s'attendre à une additivité des effets des mélanges de vapeurs. Après la réponse initiale,
32 il y a une phase de désensibilisation. Après la désensibilisation, les réponses étaient proches de
33 celles du cumène seul. **Cela peut suggérer que le récepteur contient différents sites de liaison**
34 **qui se désensibilisent à des degrés différents.**

Annexe 11 : Utilisation de l'approche *in silico* pour la détermination des RD50

Les approches informatiques/méthodes *in silico* permettent de prédire des valeurs de toxicité à partir des paramètres intrinsèques de la molécule et des observations biologiques, ou encore dans l'élaboration de modèles ou de relations plus complexes. Ainsi un modèle *in silico* peut comprendre une approche de régression simple permettant de relier des paramètres physicochimiques à une observation biologique, une approche relation quantitative structure-activité (QSAR pour *quantitative structure activity relationship*) ou encore une approche pharmacocinétique à base physiologique (PBPK).

A. Approches par régression linéaire simple

Dans le cadre d'une approche de régression linéaire simple, Alarie et collaborateurs ont étudié la possibilité de corréliser les propriétés chimiques de composés organiques volatils non réactifs à la RD50 (Alarie et al., 1995). Cette première analyse a permis de générer des équations de régressions proposant des relations entre des paramètres physicochimiques et la RD50. Cependant, cette approche n'était pas généralisable à l'ensemble des substances. Trois ans plus tard, le groupe publiait un autre article en raffinant leurs approches pour inclure différentes substances (Alarie et al., 1998). Ainsi, Alarie et al., (1998) ont utilisé différents descripteurs (Tableau 13) qu'ils ont testés sur 145 composés classifiés en deux groupes (réactifs (n= 83) et non réactifs (n=59) dont trois inclassables).

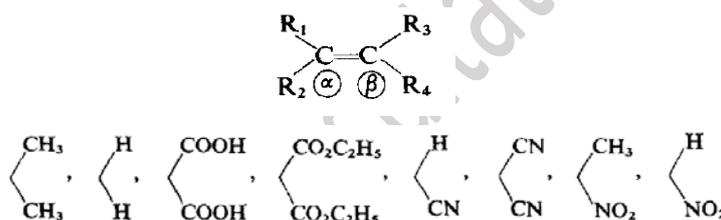
Tableau 13 : Descripteurs considérés par (Alarie et al., 1998)

R_2	Excès de réfraction molaire
π_H^2	Bipolarité chimique / polarisabilité
$S\alpha_H^2$	Acidité chimique globale ou effective des liaisons hydrogène
$R\beta_H^2$	Basicité chimique globale ou efficace des liaisons hydrogène
$\log L^{16}$	Coefficient de partage chimique d'Ostwald avec de hexadécane à 25 °C
$\log L(\text{Oil})$	Coefficient de partage chimique d'Ostwald sur l'huile d'olive à 30 °C
$\log P^0$	Pression de vapeur chimique à 22 ± 25 °C

Dans l'ensemble, les différents essais ont donné de faibles coefficients de corrélation. En raison de la difficulté fréquente pour obtenir le log L (huile) comme l'avait fait Alarie dans une précédente publication (Alarie et al., 1995), dans ce travail les auteurs ont considéré le Log P (Pression de vapeur) qui a donné une meilleure corrélation avec le RD50. Les auteurs ont conclu que la classification de Ferguson était adéquate pour les deux catégories (réactifs et non-réactifs). De plus, ils suggèrent que l'utilisation de descripteurs pertinents caractérisant la réactivité chimique est appropriée pour estimer la puissance des produits chimiques organiques volatils réactifs en tant qu'irritants sensoriels (Alarie et al., 1998). À ce sujet la littérature est contradictoire. Certains auteurs pensent que pour ces produits chimiques, leur activité ne doit pas être directement corrélée à leur lipophilie ou à leur pression de vapeur (Ferguson, 1939). D'autres mentionnent que la lipophilie joue toujours un rôle pour que ces produits chimiques atteignent le récepteur (Abraham et al., 1990). Cependant, Alarie n'a pu le démontrer. Même s'il semble évident que des mécanismes physiques et chimiques sont responsables de l'activation des récepteurs sensoriels, les auteurs arrivent à la conclusion qu'aucun des descripteurs évalués ne peut être proposé à ce stade. En effet, aucun descripteur pris individuellement n'explique suffisamment les corrélations observées et elles ne peuvent donc pas être généralisées à l'ensemble des composés.

B. Approches QSAR (relation quantitative structure-activité)

L'équipe de Alarie a également beaucoup travaillé sur la détermination des RD50 expérimentalement. Une revue des connaissances de 1973 par Alarie discute de l'utilisation d'une approche QSAR (Alarie, 1973a). Dans cette revue l'auteur décrit l'influence de certains groupements, notamment SH, sur la capacité d'induire une irritation sensorielle. Fort de cette approche, Alarie a construit son approche QSAR en corrélant une réponse à la stimulation du nerf trijumeau selon la technique « frog flexor reflex » suite à une exposition chimique induisant la stimulation de la muqueuse nasale de la grenouille (Feniak, 1966). Une deuxième méthode a également été utilisée pour étudier la puissance de ces produits chimiques (Alarie, 1966 ; Alarie, 1973b). Cette approche est basée sur le fait que lorsque les animaux sont exposés à des irritants sensoriels par inhalation, leur fréquence respiratoire diminue d'une manière reflexe. C'est d'ailleurs avec cette dernière approche qu'il détermine la RD50 (Alarie, 1981b). Cette réponse est corrélée à la réactivité chimique basée sur la structure de la molécule. Dans cette analyse, Alarie a utilisé une classification en 3 groupes (Alarie, 1973a). Cependant, la description qu'il en fait dans sa revue ne permet pas de bien saisir les nuances entre les groupes. Dans une revue ultérieure, Alarie identifie que le premier groupe est composé de molécules contenant des atomes d'halogènes, les molécules du second groupe possèdent des doubles liaisons -C=C- et le troisième groupe contient des molécules ayant des groupements organo-arséniés (Alarie, 1973b). Cette nomenclature est issue d'une approche développée par Dixon (Dixon, 1948). Dans cet article, Alarie montre qu'en termes de groupements, les plus efficaces sont ceux disposés en R3 et R4 du carbone β . Les groupements décrits sur la Figure 15 sont présentés par ordre d'activité croissante et seraient indiqués selon les résultats obtenus par expérimentation (Alarie, 1973b).



Ce sont essentiellement les groupes qui polarisent la double liaison adjacente de sorte que les réactifs nucléophiles peuvent être ajoutés et ainsi augmenter rapidement la réactivité (Alarie, 1973b).

C. Modélisation pharmacocinétique à base physiologique (PBPK)

Un modèle PBPK a été développé pour simuler l'exposition au formaldéhyde afin de reproduire mathématiquement l'effet irritant sensoriel (Yokley *et al.*, 2008). Ce modèle PBPK, est intéressant à titre expérimental, car il semble être le premier à décrire le continuum d'exposition d'un irritant sensoriel sur la cavité nasale en simulant une baisse du taux de ventilation considéré comme l'effet critique. Les auteurs concluent que cette version du modèle capture assez bien la dynamique de la réponse sensorielle, mais que d'autres améliorations devraient être faites pour mieux caractériser la réponse. En 2012, le premier auteur a signé un article reprenant la version 2008 du modèle PBPK en proposant plusieurs modifications (Yokley, 2012). Dans cette nouvelle version, l'auteur a réévalué les paramètres du modèle et fait une description plus détaillée de la récupération du débit de ventilation post-exposition. L'auteur démontre que ce modèle peut être utilisé avec d'autres aldéhydes en modifiant quelques paramètres du modèle.

1

Finalemment, concernant les 3 méthodologies d'approche *in silico* visant à déterminer des RD50 identifiées :

- L'approche de régression linéaire simple vise à corréliser des descripteurs physicochimiques à la RD50 dans le but de prédire la valeur de la RD50 à partir d'un ou plusieurs descripteurs. Actuellement, cette approche n'est pas validée.
- L'approche QSAR cherche à prédire la RD50 selon le positionnement des groupements sur une molécule. Cette approche reste utilisable même si un jugement d'expert vis-à-vis de la caractérisation de la structure peut être en partie subjectif. De plus, même si l'on place une molécule dans une catégorie, cela ne présage pas systématiquement du degré de réactivité.
- L'approche PBPK fait le lien entre l'exposition et l'effet dans un continuum de plausibilité biologique. Ce modèle semble bien fonctionner pour le formaldéhyde et quelques composés de la même famille chimique. Cependant, ce modèle n'est *a priori* pas utilisable pour des mélanges. En fait, ce modèle simule l'exposition pour un composé unique. Des améliorations sont donc nécessaires pour parvenir à une simulation de plusieurs substances en mélanges.

En l'état actuel des connaissances, seule l'approche QSAR semble partiellement applicable pour la détermination des RD50, selon les substances considérées.

2

Annexe 12 : Utilisation de la RD50 pour construire des valeurs sanitaires de référence chez l'humain

L'irritation sensorielle fait référence à une action réflexe après activation des récepteurs nociceptifs induisant une réaction autonome, principalement localisés dans les muqueuses du tractus respiratoire supérieur et des yeux. Chez les rongeurs, l'irritation sensorielle conduit à une diminution de la fréquence respiratoire, mesurable par le test d'Alarie et objectivée par le RD50, c'est-à-dire la concentration induisant une baisse de 50 % de la fréquence respiratoire spontanée. Depuis quelques années, cette valeur mesurée chez l'animal a été reconsidérée dans le cadre de la détermination de valeurs sanitaires, dans une volonté de disposer d'une valeur quantitative objective au lieu de valeurs issues de questionnaires subjectifs de volontaires soumis à une exposition contrôlée. L'intérêt pour l'utilisation de la RD50 a été renforcé par les données de la littérature indiquant que l'irritation sensorielle apparaît à des doses plus faibles que l'irritation induisant des dommages irréversibles (irritation lésionnelle). L'irritation sensorielle est en effet la première étape d'un potentiel effet toxique irritant par voie inhalée, initié par l'activation de chémorécepteurs/nocicepteurs des nerfs au niveau des voies aériennes. Par ailleurs, elle a l'intérêt d'être plus dépendante de la concentration que du temps d'exposition pour de faibles concentrations de substances (Brüning *et al.*, 2014 ; Shusterman, 2014 ; Ernstgård *et al.*, 2007 ; Belkebir *et al.*, 2011). Plusieurs groupes ou agences se sont ainsi intéressés à cette problématique et ont essayé de tester la validité la RD50 pour dériver des valeurs sanitaires de référence.

Les chapitres suivants proposent un aperçu des résultats de ces différents axes d'investigation, dans l'objectif de déterminer si la RD50 est un paramètre pertinent pour l'élaboration d'une VGAI mélange pour des effets d'irritation sensorielle.

→ Corrélations entre la RD50 et les valeurs limites d'exposition professionnelle

La RD50 est proposée comme base pour comparer l'effet irritant potentiel des molécules et classer leur dangerosité (Kane, Barrow et Alarie, 1979 ; Alarie, 2000; Erythropel *et al.*, 2018).

Il ressort de la littérature qu'une concentration équivalente à la RD50 produit chez l'humain une irritation sensorielle sévère et intolérable (Alarie, 1973 ; Barrow *et al.*, 1977 ; Kane *et al.*, 1979, Schaper *et al.*, 1993). Il est proposé de considérer qu'un dixième de cette valeur équivaut à une concentration induisant une irritation sensorielle légère décrite subjectivement chez l'humain et que proposer la RD50 pour prédire les effets irritants chez l'humain est raisonnable. Elle devrait être la concentration la plus haute admise pour les VLEP des agents irritants. Gagnaire *et al.* (2002) ont proposé la construction d'une valeur limite court terme (VLCT) à $(1/10)*RD50$. Il est également proposé que la valeur de $(1/100)*RD50$ induirait une sensation tolérable avec peu ou pas de sensation d'irritation (Barrow *et al.*, 1977) et que $(1/1000)*RD50$ correspondrait à un niveau sans effet (Kane *et al.*, 1978).

Après avoir répertorié et fait une recherche bibliographique exhaustive sur 51 molécules irritantes, Kane *et al.* (1979) confirment les résultats précédemment décrits, à savoir que les molécules qui induisent une irritation sensorielle chez l'humain provoquent une diminution de la fréquence respiratoire chez la souris alors que les molécules qui ne sont pas irritantes sensorielles chez l'humain n'altèrent pas ce paramètre chez la souris. Pour 11 irritants sensoriels (acroléine, ammoniac, chlore, chloroacétophénone, o-chlorobenzilidène, malononitrile, chloropicrine, épichlorhydrine, formaldéhyde, chlorure d'hydrogène, dioxyde de soufre, diisocyanate de toluène), les auteurs ont comparé les valeurs sanitaires disponibles proposées par les agences américaines (VLEP ou valeurs guides pour l'air ambiant) avec les RD50 qu'ils ont déterminé expérimentalement chez la souris (cf Tableau 14). Les auteurs concluent que des VLEP comprises entre $(1/100)*RD50$ et $(1/10)*RD50$ permettent de prévenir les effets irritants chez les travailleurs.

1 **Tableau 14 : Propositions de relations entre les valeurs de concentration de la RD50 et les valeurs de**
 2 **référence industrielles et environnementales (d'après Kane *et al.*, 1979)**

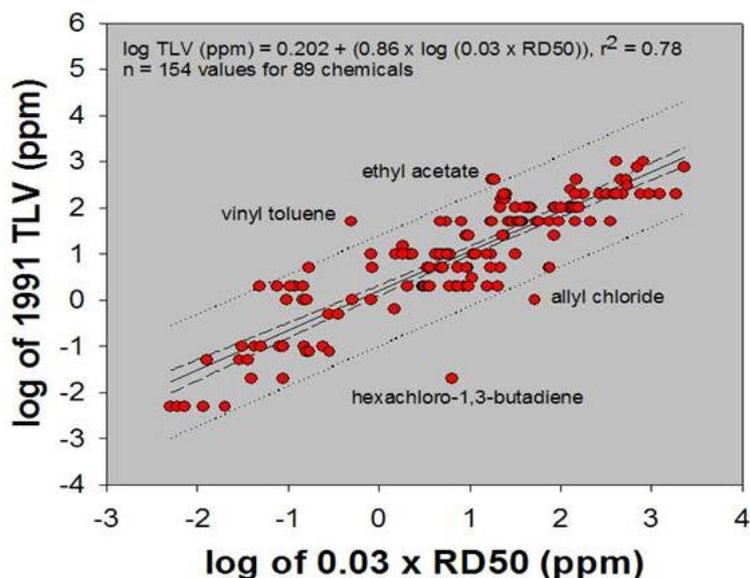
Concentration	Désignation	Réponse attendue chez l'humain	Relation proposée avec les normes professionnelles	Relation proposée avec les normes environnementales
10*RD50	Létale	Lésion mortelle ou extrêmement grave des voies respiratoires		
RD50	Toxique	Irritation sensorielle intolérable ; des lésions des voies respiratoires peuvent survenir en cas d'exposition prolongée		
0,1*RD50	Effective	Irritation sensorielle avérée mais tolérable	Concentration maximale acceptable pour la TLV 0,2*RD50-Base pour STEL 0,*3RD50-Base pour EEL	
0,01*RD50	Non effective	Irritation sensorielle minimale ou nulle	Concentration la plus faible recommandée pour la TLV	
0,01*RD50	Admissible	Niveau "sûr" d'absence d'effet		Concentration la plus élevée recommandée pour la norme de qualité de l'air

3

4 Pour une exposition correspondant à 0,03*RD50, les travailleurs sont vraisemblablement protégés
 5 des effets irritants (Alarie *et al.*, 1981a, Alarie et Luo 1986 ; Schaper *et al.*, 1993 ; Alarie *et al.*, 2000 ;
 6 Nielsen *et al.*, 1985 ; Nielsen, 1991) et une VLEP ne devrait pas être supérieure à cette valeur. En
 7 comparant les VLEP de l'ACGIH (1991) et l'irritation sensorielle quantifiée chez la souris, Schaper
 8 *et al.* (1993) observent également une bonne corrélation entre ces valeurs et 0,03*RD50 (Figure
 9 16). Cette valeur de 0,03 est en fait la valeur à mi-chemin entre les 1 % et 10 % de la RD50 sur une
 10 échelle logarithmique. Il faut noter que la RD50 détecte et quantifie l'irritation sensorielle qui est
 11 observable pour des niveaux d'expositions très inférieurs à ceux induisant des effets lésionnels
 12 (Alarie, 2000 ; ASTM, 2004), ce que tendent également à indiquer les travaux de Barrow *et al.* (1986)
 13 qui montrent que des lésions sont attendues seulement après des expositions répétées prolongées
 14 et non pas après une exposition unique à la RD50. Buckley *et al.* (1984) ont toutefois observé pour
 15 quelques irritants seulement (chlore, chloropicrine et épichlorhydrine) des anomalies
 16 histopathologiques chez l'animal lors d'expositions de courtes durées à la RD50, ce qui ne semble
 17 pas avoir été observé par d'autres auteurs.

18

1



Régression linéaire, intervalle de confiance à 95 % et intervalle de prédiction à 95%

Figure 16 : Corrélation entre RD50 et VLEP (d'après Alarie, Nielsen et Schaper, 2000⁸)

2
3
4
5

6 Bos, Busschers et Arts (2002) rapportent également une forte corrélation ($r^2=0,78$) entre $0,03 \times RD50$
7 et les VLEP de 89 substances issues de la base de données pour les irritants sensoriels proposée
8 par Schaper (1993). Kupczewska-Dobacka *et al.*, (2006) ont étudié la corrélation entre les RD50 et
9 les VLEP (MAC) en Pologne proposées par le GECA (The Group of Experts for Chemical Agents)
10 sur la base de couples NOAEL/LOAEL. Ils ont établi que $0,03 \times RD50$ est la valeur maximale
11 admissible pour les travailleurs, tout en reconnaissant qu'un jugement d'experts est nécessaire,
12 dans tous les cas, car pour certaines molécules cette valeur est trop élevée. Cette valeur de
13 $0,03 \times RD50$ peut ainsi être considéré généralement proche du seuil d'irritation sensorielle chez
14 l'humain (Fowles et DiBartolomeis, 2017; Kuwabara *et al.*, 2007).

15 Nielsen a aussi développé une approche permettant d'obtenir une valeur extrapolée (extrapolated
16 threshold) pour l'irritation sensorielle nommée RD0 à partir de la partie linéaire de la relation « log
17 concentration-effet » chez la souris pour les molécules à très faible pouvoir irritant ou avec une
18 courbe de réponse non-standard (Nielsen *et al.*, 1985 ; Nielsen, 1991). A partir de travaux antérieurs,
19 il a estimé que RD0 était égal à $0,15 \times RD50$ et propose de calculer la VLEP en multipliant RD0 par
20 0,2 (soit $VLEP = 0,03 \times RD50$) (Nielsen *et al.*, 1985, Nielsen, 1991). Il considère que le RD0 est
21 équivalent à un NOEL (niveau sans effet observé) pour la diminution de fréquence respiratoire chez
22 la souris (voir Nielsen et Wolkoff, 2007). Ils ont ainsi établi une relation $VLEP = RD0/AF$ où le facteur
23 d'ajustement (AF) est égal à 5 et équivaut à un facteur d'incertitude. Cet AF de 5 correspond aussi
24 au facteur d'incertitude proposé par l'ECHA où $DNEL \cong NOEL/5$ (ECHA, 2012).

25 En milieu professionnel, l'irritation oculaire et nasale est l'effet le plus fréquemment utilisé (40 %)
26 pour construire les VLEP (Nielsen *et al.*, 2017). La corrélation entre les VLEP et la valeur $0,03 \times RD50$
27 est la base de la norme américaine E-981-84 relative à la méthode de test de l'irritation sensorielle
28 (ATSM, 2004). En 2016 et 2017, le précédent comité européen en charge des VLEP (SCOEL) s'était
29 également basé sur ces corrélations pour appuyer les VLEP pour la triméthylamine (SCOEL, 2017)
30 et pour attribuer des VLEP court terme et long terme communes pour une série d'acétates de butyle
31 présentant des RD50 similaires (SCOEL, 2016). Tisserand et Young en 2014 (cité dans COT 2019)
32 rapportent également que la RD50 est corrélée avec le log de la LOAEL chez l'humain pour l'effet

⁸ Animal bioassays for evaluation of indoor air quality

1 irritant sensoriel suggérant que la RD50 pourrait être considérée comme une valeur seuil à ne pas
2 dépasser dans la population générale.

3 Dans le cadre de REACH et du CLP, l'irritation sensorielle est un aspect à considérer dans
4 l'évaluation de l'irritation du tractus respiratoire tout comme les effets lésionnels (ECHA, 2017, p.
5 185). Toutefois, l'ECHA a statué en 2012 sur le fait que l'utilisation quantitative de l'irritation
6 sensorielle n'est pas systématiquement acceptée pour dériver des valeurs mais peut être utilisée au
7 cas par cas pour dériver des DNEL court-terme (15 min) (ECHA 2012). Cette conclusion est basée
8 principalement sur l'étude de Bos et al. (2002), qui malgré l'observation d'une corrélation forte
9 ($r^2=0,78$) entre VLEP américaine et RD50, conclut que les données disponibles ne permettent pas
10 d'établir un classement quantitatif du potentiel irritant à la fois sensoriel et lésionnel pour l'humain
11 sur la base de la RD50 mesurée chez les animaux de laboratoire. Cette étude s'appuie notamment
12 sur le fait qu'aucune relation n'a été trouvée entre le potentiel d'irritation sensorielle (tel que mesuré
13 par le test d'Alarie) et les dommages tissulaires locaux (changements histopathologiques) dans les
14 voies respiratoires après une exposition unique ou répétée. Pour cette dernière, cependant, aucune
15 corrélation n'était attendue car l'irritation sensorielle est un phénomène apparaissant à des valeurs
16 faibles et est considérée comme un mécanisme d'alarme et de protection censé protéger de
17 l'apparition de lésions.

18

19 → **Corrélations entre la RD50 et des valeurs de référence ou des indicateurs toxicologiques**

20 Kuwabara *et al.*, (2007) ont comparé les RD50 animales avec les LOAEL humains (effets irritants
21 modérés résultant d'une exposition aiguë) et les VTR aiguës de l'OEHHA (REL) pour respectivement
22 25 et 16 substances chimiques irritantes. Leur analyse a montré des relations du type $\log RD50 =$
23 $1,16 \times (\log LOAEL) + 0,77$ ($r^2 = 0,8$) et $\log RD50 = 0,71 \times \log REL + 2,55$ ($r^2 = 0,71$). Sur la base des
24 corrélations fortes observées entre les RD50 et les LOAEL, VLEP et VTR aiguës, les auteurs
25 concluent que les RD50 peuvent aider à établir des valeurs de référence également pour la
26 population générale (Kuwabara *et al.*, 2007). Alors que certains auteurs ont souligné une grande
27 hétérogénéité des valeurs de RD50 obtenues chez l'animal en fonction des espèces et souches,
28 Kuwabara *et al.*, (2007) indiquent que lorsque plusieurs valeurs de RD50 sont disponibles, des ratios
29 de 2 à 3 entre la plus petite et la plus grande valeur sont observés, sous réserve que les valeurs
30 disponibles soient issues d'études de bonne qualité. Ces observations suggèrent qu'une estimation
31 de la RD50 sur la base de la moyenne, médiane ou moyenne géométrique est considérée comme
32 valable.

33 Wolkoff (2013) indique que de nombreux LOAEL pour des effets d'irritation sensorielle ont été
34 dérivés sur la base des RD50 en s'appuyant sur les corrélations susmentionnées. Pour un certain
35 nombre de substances, une concordance est observée entre les valeurs des LOAEL évaluées chez
36 l'humain pour les effets d'irritation sensorielle oculaire (évaluation subjective) et les LOAEL estimés
37 à partir des RD50 selon l'algorithme proposé par Kuwabara *et al.*, (2007) (Tableau 15). Sur la base
38 de ses observations et des travaux de Doty *et al.* (2004) et de Cain *et al.*, (2005), l'auteur indique
39 également que les seuils d'irritation sensorielle des yeux et des voies respiratoires supérieures, tous
40 deux médiés par le système nerveux trigéminal, sont généralement du même ordre de grandeur ;
41 les seuils pour les yeux ont toutefois une tendance à être légèrement inférieurs (Wolkoff, 2013).

42

1
2
3
4
5
Tableau 15 : Valeurs de RD50 (en mg.m⁻³), LOAEL estimés à partir des RD50, valeurs de LOAEL pour l'irritation sensorielle oculaire proposées chez l'humain pour plusieurs polluants des environnements intérieurs (adapté et traduit d'après Wolkoff 2013)

Substance	RD50 (mg.m ⁻³)	LOAEL estimé à partir de la RD50 (mg.m ⁻³) ⁹	Données humaines, irritation sensorielle oculaire subjective		Références
			LOAEL (mg.m ⁻³) (durée exp) ^{c,d}	LOAEL(mg.m ⁻³) expositions aiguës <1 min	
Acétaldéhyde	5200	346	13 (5 min)		Stephens et al. (1961)
Formaldéhyde	5	0,75	1,2 (180 min)		Kulle (1993)
			0,4 (240 min)	>1,2	Lang et al. (2008)
			0,6 (240 min) ⁱ		Lang et al. (2008)
Hexanal	4200-4633	288-310	>8 (120 min)		Ernstgard et al. (2006b)
				1,2	Zheng (2010)
(+)-Limonène	6024	426	445 (120 min)		Falk-Filipsson et al. (1993)
(-)-α-Pinène	35067	1795	225 (120 min)		Falk et al. (1990)
Styrène	2500	184	1600 (3 min) ^k		Stewart et al. (1968)
			423 (20 min) ^l		Stewart et al. (1968)
Toluène	19933	1104	376 (360 min)		Bælum et al. (1990)

6
7 En complément, des valeurs sanitaires pour la population générale sont également élaborées en
8 considérant comme effet critique l'irritation sensorielle. De fait, la validité de la RD50 pour
9 l'élaboration de valeurs de référence pour la population générale a été évaluée. En 2000, une
10 approche propose d'utiliser la valeur de 0,01*RD50 pour prévenir des effets irritants dans l'air
11 intérieur (Alarie *et al.*, 2000). L'agence californienne de protection de l'environnement (California
12 Environmental Protection Agency : CalEPA - OEHHA) a comparé les RD50 aux LOAEC pour
13 l'irritation chez l'humain et aux VTR aiguës disponibles pour les substances considérées. Sa
14 conclusion est que la RD50 est fortement corrélée aux LOAECs et aux REL, ce qui supporte son
15 utilisation pour établir des valeurs protectrices pour la population générale (Kuwabara *et al.*, 2007).

⁹ Kuwabara *et al.* (2007), $\log RD50 = 1.16(\log LOAEL) + 0.77$.

1 **Annexe 13 : RD50 pour les substances hors mélange initial**

Substances	N°CAS	RD50 moyen
1,10-Thiobis (2-chloroethane)	505-60-2	4,2
1,2-Propanediol	57-55-6	80
1,6-Hexamethylene diisocyanate / diisocyanate d'hexaméthylène	822-06-0	0,17
1-Methylnaphthalene	90-12-0	22
1-Octen-3-ol	3391-86-4	35
2-(2-Butoxyethoxy)ethanol	112-34-5	17
2-(2-Ethoxyethoxy)ethanol	111-90-0	79
2,3,4-Trichloro-1-butène	2431-50-7	58,1
2,4 Toluene diisocyanate	584-84-9	14,625
2,4,6-Trichlorotriazine, cyanuric chloride	108-77-0	0,78
2-Chlorobenzylidène malononitrile	2698-41-1	0,52
2-Chloroethylbenzene	622-24-2	57
2-Ethylhexanol	104-76-7	44
2-Methoxyethyl-2-cyanoacrylate	27816-23-5	1
2-Methylnaphthalene	91-57-6	11,5
2-Phenoxyethanol	122-99-6	6
Ozone	10028-15-6	(>) 4
2-Undecanone	112-12-9	36
a,a-Dichlorotoluene / Benzalchloride	98-87-3	27
Allyl acetate	591-87-7	2,45
Allyl alcohol	107-18-6	66,6825
Allyl chloride / 3-chloro-1-propene	107-05-1	2,33
Allyl ether	557-40-4	5
Allyl glycidyl ether	106-92-3	42,75
Allyl iodide	556-56-9	79,8
Allylamine	107-11-9	9
benzyl iodide	620-05-3	4,3
Benzylbromide	100-39-0	5,2
Chloropicrin	76-06-2	7,98
Crotyl alcohol	6117-91-5	8,9
Cyclohexanecarboxaldehyde	2043-61-0	95,4
Cyclohexanone	108-94-1	27,4
Diallylamine	124-02-7	4

Dimethylisopropylamine	996-35-0	90
Diphenylmethane-4,4'-diisocyanate / Isocyanates	101-68-8	3
Dipropylamine	142-84-7	92
Divinylbenzene	1321-74-0	7
Ethyl-2-cyanoacrylate / Ethyl cyanoacrylate	7085-85-0	0,7
Hexanoic acid	142-62-1	31
Hexyl isocyanate	2525-62-4	4,8
isobutylamine	78-81-9	91
Isopropyl-2-cyanoacrylate	10586-17-1	0,6
m-Chlorobenzyl chloride	620-20-2	13
Methyl acetate	79-20-9	83
Methyl vinyl ketone	78-94-4	61
Methyl-2-cyanoacrylate	137-05-3	1,4
n-Heptane / heptane	142-82-5	17,4
n-Hexylamine	111-26-2	83,5
Nitrogen trichloride / trichloramine	10025-85-1	2,5
n-Octylamine	111-86-4	17
o-Chlorobenzyl chloride	611-19-8	4,9
o-Chlorotoluene / 2-chlorotoluène	95-49-8	0,96
o-Toluene isocyanate	614-68-6	1,45
p-Benzoquinone / Benzoquinone	106-51-4	5
p-Chlorobenzyl chloride	104-83-6	14
Peroxyacetic acid / Acide péracétique	79-21-0	5,4
Phenyl isocyanate	103-71-9	0,73
Propargyl alcohol	107-19-7	88
Propyl ether	111-43-3	89
p-Toluene isocyanate	622-58-2	0,63
tert-Octylamine	107-45-9	80
Trimethylamine	75-50-3	61
Vinyl toluene	25013-15-4	16,4
Glutaraldéhyde	111-30-8	106,8
Hydrogen peroxyde	7722-84-1	113
Acide acétique	64-19-7	113,225
Diisopropylamine	108-18-9	115,5
Pentanoic acid	109-52-4	116
Sulfur dioxide	7446-09-5	117
n-hexylbenzène	1077-16-3	125

Dibutylamine	124-02-7	132,5
Methylamine	74-89-5	141
Bis-chlorométhyléther	542-88-1	145
Acetophenone	98-86-2	150
Ethylamine	75-04-7	151
isopropylamine	75-31-0	157
Dimethylethylamine	598-56-1	161
3-cyclohexene-1-carboxaldéhyde	100-50-5	163,6666667
Hexafluoroisopropanol	920-66-1	165
Benzaldéhyde	100-52-7	168,65
Di-n-butylamine	111-92-2	173
3-diméthylamino-1-propylamine	109-55-7	176
r-Butylamine	13250-12-9	178
Dimethylamine	124-40-3	178,3333333
1,4-Dichloro-2-butène	110-57-6	179
o-Dichlorobenzène	95-50-1	182
Benzylchloride	100-44-7	190,3333333
Ammonia	7664-41-7	198,1
Nonanal	124-19-6	204
Hexachloro- 1,3-butadiène	87-68-3	211
Chlore	7782-50-5	219,8633333
n-amylbenzène	538-68-1	230
Diethylamine	109-89-7	235,5
n-Octanol	111-87-5	240
3-Octanol	589-98-0	256
Allyl bromide	106-95-6	257
Di n-butyl ketone	502-56-7	270
Acide butyrique	107-92-6	285
Diisobutyl ketone	108-83-8	287
Diisobutylamine	110-93-3	300
Diméthylcarbamoyle chloride	79-44-7	304
Hydrogen chloride	7647-01-0	309
Ethyl acrylate	140-88-5	315
Hexaméthylphosphoramide	680-31-9	(>) 351
n-butylamine	109-73-9	355,35
p-tertbutyltoluène	98-51-1	360
Isovaleraldehyde	590-86-3	385

n-Butyl acetate	123-86-4	385,35
Propanoic acid	79-09-4	386
2-furaldehyde	98-01-1	402
Bromobenrene	108-86-1	409
2-ethylbutyraldéhyde	97-96-1	443,5
Ethyl acetate	141-78-6	447,5
2-Octanone	111-13-7	480
1,3,5-Trimethylbenzene	108-67-8	519
1,2,3-Trimethylbenzene, hemimellitene	562-73-8	541
Chloroacetophenone	532-27-4	568,5
Valeraldéhyde	110-62-3	568,7
2-Methoxy ethyl acetate	110-49-6	570
n-Heptanol	111-70-6	610
Farbasol	nd	639
(+)- β -Pinene	19902-08-0	641,6
Cyclohexylamine	108-91-8	686
Methylstyrene	98-83-9	688,75
n-Butanol	71-36-3	698
n-butylbenzène	104-51-8	710
(+)- α -Pinene	7785-70-8	719,3
2-Ethoxyethyl acetate	111-15-9	720
n-Hexyl acetate	142-92-7	740
Mesityl oxide	141-79-7	756
5-Methyl-3-heptanone	541-85-5	760
r-Butylbenzene	5787-29-1	760
tert-butylbenzène	98-06-6	760
n-Propyl acetate	109-60-4	795
Isobutyl acetate	110-19-0	821
n-Propylamine	107-10-8	822,5
n-Amyl acetate	628-63-7	880,5
Methyl amyl ketone	110-43-0	895
1,2-Ethoxy-3-phénoxypropane	122-60-1	(>) 944
4-Ethyltoluene	622-96-8	979
Epichlorohydrine	106-89-8	1014,5
Ethylbenzene	100-41-4	1035,5
Chlorobenzene	108-90-7	1054
Isoamyl acetate	123-92-2	1060

4-Heptanone	123-19-3	1100
Oulu A1 turpentine	nd	1173
Methyl isoamyl ketone	110-12-3	1222
Isobutanol	78-83-1	1319,5
p-xylene	106-42-3	1325
Epichlorohydrine	106-89-8 (R,S)	1342
d-D-Carene	13466-78-9	1345
m-xylène	108-38-3	1360
Isopropylbenzène	98-82-8	1407,5
o-Xylene	95-47-6	1467
n-Propylbenzene	103-65-1	1530
n-heptylamine	111-68-2	2032
Isopentanol	123-51-3	2281,933333
Isobutyraldehyde	78-84-2	2417
n-Pentylamine	110-58-7	2422
Isophorone	78-59-1	2513,9
n-Propanol	71-23-8	2787,5
(-)-β-Pinene	18172-67-3	2858
Methyl isocyanate	624-83-9	2958,15
n-Pentanol	71-41-0	2961
Methyl isobutyl ketone	108-10-1	3195
3-Octanone	106-68-3	3360
n-Hexanol	111-27-3	4039
Isopropyl acetate	108-21-4	4259
4-Methyl-2-pentanol	108-11-2	4452
Methyl tert-butyl ether	1634-04-4	4604
Isopropanol	67-63-0	4629,5
Toluene	108-88-3	4976,333333
Methyl butyl ketone	591-78-6	5777,5
Triethylamine	121-44-8	5778
Methyl propyl ketone	107-87-9	5915
(-)-α-Pinene	7785-26-4	6302
Ethanol	64-17-5	7127,5
Méthacroléine	78-85-3	10400
Trifluoroethanol	75-89-8	11400
Acetone	67-64-1	11815
Methanol	67-56-1	12691,5

Methyl Ethyl Ketone	78-93-3	17057
Methyl hexafluoroisopropyl ether	27215-56-1	(>)160000

1
2

Version pour consultation publique

1 **Notes**

- 2
- 3
- 4
- 5
- 6
- 7
- 8

Version pour consultation publique