

Le 20 avril 2012

Valeurs guides de qualité de l'air intérieur Comparaison des propositions de l'ANSES et de l'OMS

Dans le cadre des travaux sur les valeurs guides de qualité d'air intérieur (VGAI), le groupe de travail « VGAI II » a décidé d'examiner les propositions faites par l'Organisation mondiale de la santé (OMS), publiées en décembre 2010 et de les confronter aux valeurs proposées par l'agence entre 2007 et 2010 :

- le formaldéhyde (2007),
- le monoxyde de carbone (2007),
- le benzène (2008),
- le naphthalène (2009),
- le trichloroéthylène (2009),
- les particules (2010) et
- le tétrachloroéthylène (2010).

L'OMS a publié ses premières valeurs guides de qualité de l'air intérieur pour neuf composés chimiques. Le rapport est disponible via le lien Internet suivant : http://www.euro.who.int/_data/assets/pdf_file/0009/128169/e94535.pdf

Dans la nouvelle méthode d'élaboration des VGAI publiée par l'Anses en 2011, il est prévu que « toute publication d'une valeur guide OMS ou d'une nouvelle étude d'intérêt sur les effets sur la santé liés à une exposition à un des polluants déjà étudiés fera l'objet d'une analyse critique afin d'évaluer l'opportunité de réviser la VGAI recommandée par l'Anses, notamment en cas de désaccord entre les valeurs. »

Conformément à ces préconisations, le GT « VGAI II » puis le CES « évaluation des risques liés aux milieux aériens » ont donc passé en revue les valeurs de l'OMS afin de discuter des éventuelles divergences et de l'opportunité d'une révision des valeurs proposées par l'Anses.

Pour 5 substances (benzène, monoxyde de carbone, naphthalène, trichloroéthylène, tétrachloroéthylène), les valeurs proposées par l'Anses et l'OMS sont similaires. Pour le formaldéhyde, il existe une divergence entre les valeurs proposées par les deux organismes. Cette note explicite les choix réalisés et justifie la position du GT « VGAI II » et du CES « évaluation des risques liés aux milieux aériens » de ne pas réviser ses VGAI pour le formaldéhyde. Le dioxyde d'azote et le benzo(a)pyrène ont été étudiés par l'OMS et sont inscrits au programme de travail du GT « VGAI II ». Enfin, le radon a été étudié par l'OMS et non les particules. L'Anses a étudié uniquement les particules dans le programme de travail du premier GT « VGAI » et non le radon en raison des travaux menés par l'Autorité de sûreté nucléaire (ASN)

Le tableau 1 met en regard les valeurs proposées par l'Anses et l'OMS.

Anses – Saisine « 2012-SA-0203 »

Tableau 1 : comparaison des VGAI proposées par l'Anses et l'OMS

Substances	VGAI proposées		Année de parution	VGAI OMS 2010
Formaldéhyde	VGAI court terme : pour une exposition de 2 heures	50 µg.m ⁻³	2007	100 µg.m ⁻³ pour 30 minutes
	VGAI long terme : pour une exposition > 1 an	10 µg.m ⁻³		
Monoxyde de carbone (CO)	VGAI court terme <ul style="list-style-type: none"> - Pour une exposition de 8 heures - Pour une exposition de 1 heure - Pour une exposition de 30 minutes - Pour une exposition de 15 minutes 	10 mg.m ⁻³ 30 mg.m ⁻³ 60 mg.m ⁻³ 100 mg.m ⁻³	2007	7 mg.m ⁻³ pour 24 heures (concentration moyenne arithmétique, hypothèse que l'exposition intervient lorsque les personnes sont éveillées et sensibilisées) 10 mg.m ⁻³ pour 8 heures (concentration moyenne arithmétique, activité réduite à modérée) 35 mg.m ⁻³ pour 1 heure (hypothèse d'une activité réduite et pas de dépassement de cette valeur plus d'une fois par jour) 100 mg.m ⁻³ pour 15 minutes
Benzène	VGAI court terme : pour une exposition de 1 à 14 jours	30 µg.m ⁻³	2008	l'OMS ne peut proposer une valeur protégeant de tous les effets indication des concentrations associées à différents ERI ERI de 10-6 : 0,17 µg.m ⁻³ ERI de 10-5 : 1,7 µg.m ⁻³ ERI de 10-4 : 17 µg.m ⁻³
	VGAI intermédiaire : pour une exposition de 14 jours à 1 an	20 µg.m ⁻³		
	VGAI long terme : pour une exposition > 1 an	10 µg.m ⁻³		
	VGAI long terme : pour une exposition vie entière correspondant à un niveau de risque de 10 ⁻⁶	0,2 µg.m ⁻³		
	VGAI long terme : pour une exposition vie entière correspondant à un niveau de risque de 10 ⁻⁵	2 µg.m ⁻³		
Naphtalène	VGAI long terme : pour une exposition > 1 an	10 µg.m ⁻³	2009	Exposition chronique / 10 µg.m ⁻³
Trichloroéthylène	VGAI intermédiaire : pour une exposition de 14 jours à 1 an	800 µg.m ⁻³	2009	l'OMS ne peut proposer une valeur protégeant de tous les effets indication des concentrations associées à différents ERI ERI de 10-6 : 2,3 µg.m ⁻³ ERI de 10-5 : 23 µg.m ⁻³ ERI de 10-4 : 230 µg.m ⁻³
	VGAI long terme : pour une exposition vie entière correspondant à un niveau de risque de 10 ⁻⁶	2 µg.m ⁻³		
	VGAI long terme : pour une exposition vie entière correspondant à un niveau de risque de 10 ⁻⁵	20 µg.m ⁻³		
Tétrachloroéthylène	VGAI court terme : pour une exposition de 1 à 14 jours	1380 µg.m ⁻³	2010	Exposition chronique / 250 µg.m ⁻³
	VGAI long terme : pour une exposition > 1 an	250 µg.m ⁻³		
Particules (PM_{2.5} et PM₁₀)	/pas de propositions de VGAI		2010	Pas d'évaluation des particules par l'OMS pour une proposition de VGAI

Ainsi, considérant les VGAI actuellement existantes proposées par l'Anses et l'OMS, la principale divergence entre les valeurs des deux organismes concerne le formaldéhyde. Pour ce dernier, l'unique valeur proposée par l'OMS est égale à $100 \mu\text{g.m}^{-3}$, valable pour 30 minutes, mais également, selon l'OMS, pour chaque pas de temps de 30 minutes, donc sur le long terme. Il apparaît dès lors utile de resituer cette valeur par rapport aux VGAI proposées par l'Anses en 2007, respectivement égales à $50 \mu\text{g.m}^{-3}$ sur 2 heures et $10 \mu\text{g.m}^{-3}$ sur le long terme. Cette note vise à comparer les démarches suivies par les deux instances et l'opportunité ou non de mettre à jour les VGAI Anses.

VGAI aiguë (ou court terme) pour le formaldéhyde

	ANSES, 2007	OMS, 2010
	Choix de la VTR de l'ATSDR (1999)	
Etude	Pazdrack <i>et al.</i> , 1993 Etude humaine	Lang <i>et al.</i> , 2008 Etude humaine
Population	20 volontaires non fumeurs dont 9 présentant une hypersensibilité	21 volontaires sains
Durée	2h	4h
Effets	Signes inflammatoires infra-cliniques (proportion d'éosinophiles et concentration d'albumine et de protéines totales dans le liquide de lavage nasal), irritation oculaire, symptômes ressentis	Irritation oculaire, irritation sensorielle (décrite par l'augmentation du clignement des yeux)
Dose critique	LOAEL = $0,5 \text{ mg.m}^{-3}$ pas de NOAEL car un seul groupe testé	« LOEL » = $0,63 \text{ mg.m}^{-3}$ « NOEL » = $0,38 \text{ mg.m}^{-3}$
UF	UFL = 3 car utilisation d'un LOAEL UFH = 3 car individus sensibles présents	UFH = 5 correspond à déviation standard des seuils d'irritation sensorielle Pas d'UFL car considère que le LOEL serait équivalent à un NOAEL
Valeur	$0,05 \text{ mg.m}^{-3}$	$0,1 \text{ mg.m}^{-3}$
Application durée VGAI	2h	30 minutes

LOAEL : lowest observed adverse effect level; NOAEL : no observed adverse effect level; LOEL: lowest observed effect level; UFL: facteur d'incertitude pour l'extrapolation LOAEL vers NOAEL; UFH: facteur d'incertitude concernant la variabilité interindividuelle.

De manière analogue, les deux instances considèrent que l'irritation est l'effet critique à retenir pour la construction d'une valeur de référence à court terme mais aussi à long terme. Le mécanisme d'action du développement de cancer du nasopharynx suite à l'inhalation de formaldéhyde serait dû à une irritation répétée et locale à la substance associée aux effets génotoxiques du formaldéhyde. Ainsi, le fait de protéger de l'irritation protège *in fine* du développement d'un cancer du naso-pharynx.

La différence concernant les VGAI court terme proposées par l'Anses et l'OMS est assez faible (facteur 2).

Cette différence est principalement liée à l'utilisation d'un LOEL par l'OMS, pouvant s'apparenter à une dose sans effet en raison de l'effet très léger mis en évidence et réversible (l'irritation sensorielle, considérée comme « non néfaste » par le groupe d'experts de l'OMS). Les experts du GT VGAI II s'interrogent sur l'utilisation d'un LOEL par l'OMS pour l'irritation, qu'ils considèrent comme un effet néfaste réel.

En 2007, la méthode de travail du GT VGAI I était de retenir une VTR, s'il en existait de bonne qualité. Cela a été respecté puisque c'est la VTR de l'ATSDR (établie en 1999) qui a été retenue (choix de l'effet critique, application pertinente des facteurs d'incertitude). La revue bibliographique réalisée parallèlement jusqu'en 2005 confortait ce choix. Il n'y a vraisemblablement pas de raison de remettre en cause cette valeur au regard de la bibliographie complémentaire effectuée depuis par l'OMS.

Il est à noter que le GT VGAI I avait expertisé la VTR de l'OEHHA qui était également de bonne qualité (de $94 \mu\text{g.m}^{-3}$). La VTR de l'ATSDR avait été retenue car l'étude de Pazdrack *et al.* comprenait 9 individus sensibles et que l'effet mesuré était objectivé par l'analyse du liquide de lavage nasal.

L'OMS associe *in fine* un pas de temps de 30 minutes à sa valeur en expliquant que cette durée doit permettre d'éviter / de prévenir des pics d'exposition supérieurs à $0,1 \text{ mg.m}^{-3}$. En effet, les données suggèrent que l'apparition des effets serait plutôt liée à des pics répétés qu'à une exposition continue.

Au final, les durées associées à la VGAI court terme, l'effet critique et les valeurs calculées sont relativement similaires, ne justifiant pas une nouvelle proposition de VGAI par l'Anses.

VGAI chronique (ou long terme) pour le formaldéhyde

	ANSES, 2007
	Choix de la VTR de l'ATSDR (1999)
Etude	Holmstrom <i>et al.</i> , 1989 Etude humaine
Population	70 travailleurs de l'industrie chimique <i>versus</i> 36 employés de bureau
Durée	9 ans en moyenne
Effets	Lésions histopathologiques nasales
Dose critique	LOAEL = $0,3 \text{ mg.m}^{-3}$
UF	Aucun ajustement temporel (effet concentration-dépendant du formaldéhyde) UFH = 10 UFL = 3
Valeur	$0,01 \text{ mg.m}^{-3}$
Application durée VGAI	Long terme

L'Anses a proposé en 2007 une VGAI à long terme conformément à sa méthode d'élaboration. Pour cela, le groupe de travail a sélectionné la VTR de l'ATSDR (1999) en jugeant que l'étude source et la démarche de construction étaient claires, transparentes et argumentées (choix de l'effet critique, application pertinente des facteurs d'incertitude). La revue bibliographique réalisée parallèlement jusqu'en 2005 confortait ce choix. La VTR de l'ATSDR avait été retenue préférentiellement à la VTR de l'OEHHA (1999) de $3 \mu\text{g.m}^{-3}$, en raison de l'absence d'ajustement temporel (effet concentration-dépendant du formaldéhyde).

En 2010, l'OMS n'a pas proposé de VGAI à long terme *stricto sensu*, mais s'est focalisée sur la construction d'une valeur à court terme sur la base de l'étude de Lang *et al.* (2008), au motif que les expositions à des pics de concentration en formaldéhyde sont les plus préoccupantes. L'OMS indique toutefois que la valeur proposée est à respecter toutes les 30 minutes. Afin de justifier cette position, l'OMS argumente en indiquant une convergence des données pour une exposition chronique à partir :

- de l'étude de Woutersen *et al.* (1989). Cette étude a été réalisée chez l'animal (rats mâles Wistar, une cinquantaine d'animaux par groupe) durant 28 mois (6 h/j et 5j/semaine). Des effets plus sévères que dans l'étude d'Holmstrom *et al.* (1989) ont été observés et concernent des modifications inflammatoire, dégénérative et hyperplasique de la muqueuse nasale. Le NOAEL est de $1,25 \text{ mg/m}^3$ (LOAEL = $12,5 \text{ mg.m}^{-3}$ mais l'OMS précise que dans d'autres études de prolifération cellulaire, on obtient un LOAEL égal à $2,5 \text{ mg.m}^{-3}$). Après application d'un facteur d'incertitude de 3 pour la variabilité inter-espèce (effet local avec *a priori* moins de variabilité selon l'OMS) et de 2 pour la variabilité intra-espèce (la variabilité au sein de l'espèce humaine n'a pas été démontrée selon l'OMS), l'OMS aboutit à une valeur repère pour une exposition à long terme de $0,2 \text{ mg.m}^{-3}$;
- d'une estimation issue d'un modèle biologique (ERI de 10^{-6} pour une exposition continue d'une population de non fumeurs à $0,25 \text{ mg.m}^{-3}$).

Ces conclusions paraissent surprenantes parce que la valeur calculée à partir de l'étude de Woutersen *et al.* (1989) pour une exposition à long terme protégeant de l'irritation est 2 fois supérieure à la valeur proposée pour le court terme à partir de l'étude de Lang *et al.* (2008). Par ailleurs, l'effet retenu est sévère par rapport aux études existantes chez l'homme.

Ainsi, pour l'OMS, ce faisceau d'arguments vers 0,2 mg.m⁻³ sert à justifier le choix d'une valeur de 0,1 mg.m⁻³ à respecter sur le court terme, valable également pour le long terme car cohérente avec les ordres de grandeur des valeurs obtenues par le biais d'autres données.

Au final, les valeurs proposées respectivement par l'Anses et l'OMS sont assez divergentes. Cela est lié à plusieurs éléments :

- Afin d'évaluer les effets liés à une exposition chronique et justifier le choix de sa VGAI à court terme, l'OMS s'est basée sur une étude animale (étude de cancérogenèse réalisée sur des rats avec une muqueuse nasale préalablement abimée ou non) et les résultats d'un modèle prédictif biologique pour le développement du cancer du naso-pharynx. L'utilisation d'une étude animale de cancérogenèse lorsque l'on dispose de nombreuses études humaines pose question. Bien que les études humaines ne soient pas exemptes de limites, comme par exemple l'étude d'Holmstrom *et al.* (1989) (reconstruction de l'exposition et caractérisation par une médiane, possibilité de co-exposition, biais liés à la perception de l'odeur de formaldéhyde), elles apparaissent toutefois plus adaptées que les études animales pour évaluer l'irritation consécutive à une exposition au formaldéhyde. En effet, l'étude de Woutersen *et al.* (1989) décrite par l'OMS présente un LOAEL élevé et utilise des rats alors que ce modèle n'est pas forcément le plus pertinent (inspiration uniquement par le nez) ;
- l'OMS n'a utilisé qu'un facteur 2 pour la variabilité interindividuelle chez l'homme en indiquant que les résultats des études ne montrent pas de différences de sensibilité (asthmatique, enfant ou personne âgée). Ce facteur semble faible par rapport au facteur usuellement considéré (3 ou 10).

De plus, les résultats d'études récentes (par exemple Annesi-Maesano *et al.*, 2012 ; Roda *et al.*, 2011) ou développées dans le rapport de l'agence (Afsset, 2007) mettent en évidence de possibles effets à des concentrations plus faibles que 100 µg.m⁻³¹. Même s'il existe des biais à ces études (co-exposition) et qu'elles ne peuvent être utilisées simplement en évaluation des risques, il apparaît plus prudent de proposer une valeur guide qui ne soit pas supérieure à ces concentrations. **Au final, il ne semble pas justifié de remettre en question la VGAI long terme proposée par l'Anses en 2007.**

Conclusion

Les experts du GT « VGAI II » et du CES « évaluation des risques liés aux milieux aériens » de l'Anses indiquent que l'expertise de l'OMS et la bibliographie complémentaire ne sont pas de nature à remettre en cause les propositions de VGAI recommandées en 2007 par l'agence et visant à protéger des effets induits par le formaldéhyde.

Références

Annesi-Maesano *et al.* Poor air quality in classrooms related to asthma and rhinitis in primary schoolchildren of the French 6 Cities Study. *Thorax* doi:10.1136/thoraxjnl-2011-200391.

Afsset (2007). Valeurs guides de qualité d'air intérieur : Formaldéhyde. 78 p.

Holmstrom M, *et al.* Histological changes in the nasal mucosa in persons occupationally exposed to formaldehyde alone and in combination with wood dust. *Acta Otolaryngol* (Stockh), 1989, 107:120-129.

Lang I, *et al.* Formaldehyde and chemosensory irritation in humans: a controlled human exposure study. *Regulatory Toxicology and Pharmacology*, 2008, 50:23–36.

¹ Extrait du rapport Anses : *S'il est difficile de proposer de véritables LOAEL et NOAEL pour ces études, on a mis en évidence une diminution de 10 % du débit expiratoire de pointe (DEP) chez des enfants de 6 à 15 ans exposés à des concentrations de 37 µg.m⁻³ (sans influence sur le DEP des adultes) ou encore des sifflements chez les enfants de 6 mois à 3 ans exposés à 40,5 µg.m⁻³ de formaldéhyde via l'habitat. Il a aussi été montré que des expositions de 60 µg.m⁻³ et plus entraînaient un risque accru d'hospitalisations pour asthme de 39 % chez l'enfant de 6 mois à 3 ans. De même, une réponse inflammatoire ou un risque d'atopie ont été montrés significativement plus importants chez les enfants vivant dans des maisons où les expositions étaient respectivement supérieures à 61,5 µg.m⁻³ et 38,3 µg.m⁻³. Toutefois, dans les études effectuées dans l'air intérieur, il est souvent impossible d'exclure l'existence d'une confusion éventuelle car certains autres polluants de l'air intérieur peuvent également être responsables d'un risque accru de pathologies allergiques ou asthmatiques.*

Pazdrak K, *et al.* Changes in nasal lavage fluid due to formaldehyde inhalation. *Int Arch Occup Environ Health*, 1993, 64:515-519.

Roda *et al.* Formaldehyde Exposure and Lower Respiratory Infections in Infants: Findings from the PARIS Cohort Study. *Environ Health Perspect.* 2011;119(11):1653-8.

Woutersen RA, *et al.* Nasal tumours in rats after severe injury to the nasal mucosa and prolonged exposure to 10 ppm formaldehyde. *Journal of Applied Toxicology*, 1989, 9:39–46.