

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

Procès-verbal de la réunion du 6 avril 2018

Considérant le décret n° 2012-745 du 9 mai 2012 relatif à la déclaration publique d'intérêts et à la transparence en matière de santé publique et de sécurité sanitaire, ce procès-verbal retranscrit de manière synthétique les débats d'un collectif d'experts qui conduisent à l'adoption de conclusions. Ces conclusions fondent un avis de l'Anses sur une question de santé publique et de sécurité sanitaire, préalablement à une décision administrative.

Les avis de l'Anses sont publiés sur son site internet (www.anses.fr).

Etaient présent(e)s :

1. Membres du comité d'experts spécialisé :
 - Madame Nadif, présidente du CES.
 - Messieurs Dewitte, Durif, Glorennec, Joubert, Mercier et Pernot.
 - Mesdames Achard, Aschan-Leygonie, Bex, Fréalle, Guillemot, Jacquemin, Mandin, Monteil et Oppliger.
2. Coordination scientifique de l'Anses

Etaient excusé(e)s, parmi les membres du collectif d'experts :

- Messieurs Bémer, Caillaud et Paris.
- Mesdames Bonvallot, Goupil, Luce et Raherison.

Présidence

Mme Rachel Nadif assure la présidence de la séance pour la journée.

1. ORDRE DU JOUR

L'expertise ayant fait l'objet d'une finalisation et d'une adoption des conclusions et recommandations est la suivante : « Propositions de valeurs guides de qualité d'air intérieur pour le toluène – saisine n°2016-SA-0043 », plus particulièrement la partie B relative à l'évaluation des méthodes de mesures, la partie A relative à l'élaboration de VGAI pour le toluène, étant validée par le CES « Valeurs sanitaires de référence » (VSR) (cf séance du 24 novembre 2017 du CES VSR) et ayant fait l'objet de conclusions et recommandations de ce même CES présentées dans la synthèse des résultats de l'expertise en Annexe.

2. GESTION DES RISQUES DE CONFLITS D'INTERETS

La présidente vérifie que le quorum est atteint lors de l'adoption des travaux « Propositions de valeurs guides de qualité d'air intérieur pour le toluène » avec 16 experts sur 23 ne présentant pas de risque de conflit d'intérêt.

La présidente, après avoir vérifié en début de réunion que les experts n'ont pas de nouveaux liens d'intérêts à déclarer, précise que l'analyse préalable des liens déclarés n'a pas mis en évidence de risque de conflit au regard des points de l'ordre du jour mentionné ci-dessus.

3. SYNTHÈSE DES DÉBATS, DÉTAIL ET EXPLICATION DES VOTES, Y COMPRIS LES POSITIONS DIVERGENTES POUR LES TRAVAUX « VGAI TOLUÈNE »

3.1. Contexte

Cette saisine s'inscrit dans la poursuite de la mission pérenne d'expertise visant à produire des valeurs guides de qualité d'air intérieur (VGAI) fondées sur des critères sanitaires conduite par l'agence depuis 2005.

3.2. Objet et organisation de l'expertise

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

Une nouvelle organisation pour la réalisation de ces travaux d'expertise a été mise en place reposant sur les instances d'expertise suivantes :

- le comité d'experts spécialisés (CES) «Caractérisation des dangers des substances et valeurs toxicologiques de référence», appelé CES Substances, notamment chargé de l'élaboration de profils toxicologiques pour des substances chimiques en vue de dériver des valeurs de référence (VTR, VLEP, VGAI) devenue au 1^{er} septembre 2017 le CES dédié aux « valeurs sanitaires de référence » qui a la charge de l'élaboration et de la validation des diverses valeurs de référence sur lesquelles l'Anses est sollicitée (VTR, VLEP/VLB/VBR, VGAI, DNEL) .
- le groupe de travail (GT) « Métrologie », notamment en charge d'expertiser et de recommander des méthodes de mesures à des fins de comparaison avec les VGAI et VLEP, et de documenter les niveaux de concentration et d'exposition pour les polluants étudiés.
- le CES « Evaluation des risques liés aux milieux aériens », appelé CES Air, chargé des questions relatives à l'évaluation des risques pour la santé humaine (population générale et travailleurs) liés à la qualité des milieux aériens (air ambiant, air intérieur, air des lieux de travail).

3.3. Observations et conclusions du CES « Air » lors de précédentes séances

Ces travaux ont fait l'objet de plusieurs présentations, pour débat et commentaires, en séances de CES avant l'adoption de ce jour. Les paragraphes ci-dessous reprennent les conclusions alors formulées lors de ces séances.

- Séance du 9 mars 2017 :

Objectif présenter les propositions de VGAI du CES « Caractérisation des dangers des substances et valeurs toxicologiques de référence » (CES Substances) (mandat 2014-2017) pour le toluène.

Conclusions :

Le CES « Air » conclut que la VGAI aiguë basée sur des effets neurologiques peut être choisie, mais il doit y avoir au préalable une revue de la bibliographie actualisée depuis la dernière expertise de l'Anses sur les effets reprotoxiques, afin de s'assurer de l'effet critique à considérer.

Si la VTR aiguë de l'Anses basée sur des effets reprotoxiques, aujourd'hui plus faible que celle basée sur des effets neurologiques, est écartée, cela doit être justifié.

Concernant la VGAI long terme, aucune objection n'est formulée.

Concernant la méthodologie d'élaboration des VTR, si elle doit évoluer il doit y avoir un débat et le guide méthodologique doit être mis à jour.

- Séance du 9 novembre 2017 :

Objectif : présenter à la nouvelle mandature du CES « Air » le contexte, l'organisation de l'expertise et les éléments clés de l'élaboration de VGAI pour le toluène en particulier les méthodes de mesures identifiées pour accompagner la VGAI.

Conclusions :

Une unique VGAI long terme pour le toluène est proposé à 20 mg.m⁻³.

La présentation des méthodes de mesures du toluène a suscité quelques demandes de précision qui ont été apportées en séance.

- Séance du 15 décembre 2017 :

Objectif : présenter une partie du travail du GT Métrologie concernant l'évaluation des méthodes de mesures pour accompagner la VGAI « Toluène ».

Conclusions :

La présentation de l'évaluation des méthodes de mesures a suscité des questions qui ont été discutées en séance.

Les experts sont invités à transmettre leurs commentaires sur la partie B du rapport d'expertise (évaluation des méthodes de mesures pour accompagner la VGAI « Toluène »).

3.4. Objectif de la séance

L'objectif est de valider les conclusions et recommandations du CES, afin d'entériner l'adoption des travaux d'expertise.

3.5. Adoption des travaux

Considérant la mission pérenne d'expertise à l'Anses relative à la proposition de Valeurs guides de qualité d'air intérieur (VGAI) reposant sur une nouvelle organisation mise en place à l'interface de différentes instances d'expertise (cf paragraphe 3.2 précédent),

Considérant la méthode d'élaboration de valeurs guides de qualité d'air intérieur en vigueur à l'Anses et faisant l'objet d'un rapport d'expertise¹,

Considérant la saisine n°2016-SA-0043, relative à « la proposition de valeurs guides de qualité d'air intérieur pour le toluène », plus particulièrement la partie B relative à l'évaluation des méthodes de mesures,

Considérant les échanges et débats qui se sont tenus avec le CES « Air » lors des séances des 9 mars, 9 novembre, 15 décembre 2017 et 6 avril 2018,

Considérant les principaux résultats apportés, présentés le 6 avril 2018 et synthétisés en annexe,

La présidente propose une étape formelle de validation avec délibération et vote. Elle rappelle que chaque expert donne son avis et peut exprimer une position divergente.

Les experts adoptent, à l'unanimité des présents, les résultats de l'expertise relative à « l'évaluation des méthodes de mesures pour accompagner la proposition de valeurs guides de qualité d'air intérieur pour le toluène » et formule les conclusions et recommandations présentées ci-dessous.

¹ Proposition de valeurs guides de qualité d'air intérieur – Méthode d'élaboration de valeurs guides de qualité d'air intérieur – Mise à jour de 2016

<https://www.anses.fr/fr/system/files/AIR2010SA0307Ra.pdf>

L'Anses prendra en compte les commentaires et modifications apportés par le CES. Les conclusions et recommandations seront soumises à une dernière relecture de la présidente et du vice-président du CES.

3.5.1. Conclusions du CES

Le CES « Air » observe que :

- Les niveaux de concentration en toluène habituellement mesurés dans l'air intérieur sont inférieurs à la VGAI établie à 20 mg.m^{-3} ($20\,000 \text{ }\mu\text{g.m}^{-3}$)² et ne mettent pas en évidence de situation préoccupante concernant l'exposition au toluène.
- Le seuil olfactif le plus bas établi à 1 mg.m^{-3} ($1\,000 \text{ }\mu\text{g.m}^{-3}$) est 2 fois supérieur à la concentration maximale relevée dans les pièces de vie dans la campagne nationale Logement de l'OQAI.
- Dans le cas de situations accidentelles, les concentrations peuvent être plus élevées. Le Laboratoire central de la préfecture de police (LCPP) donne l'exemple d'un déversement d'essence pour automobile dans une cour d'immeuble ayant entraîné une concentration en toluène de 21 mg.m^{-3} ($21\,000 \text{ }\mu\text{g.m}^{-3}$) dans la salle de bains d'un logement situé au rez de chaussée, et jusqu'à 53 mg.m^{-3} ($53\,000 \text{ }\mu\text{g.m}^{-3}$) dans une des caves de l'immeuble.
- L'exposition au toluène dans l'air intérieur est souvent simultanée à celles d'autres substances chimiques, en particulier d'autres composés aromatiques comme le benzène, l'éthylbenzène et les xylènes. L'Anses mène actuellement des travaux d'expertise, suivis par le présent CES, visant à l'élaboration de VGAI pour un mélange de polluants.

Concernant les méthodes de mesure du toluène, le CES « Air » conclut les éléments suivants :

- Deux méthodes de mesure partiellement validées sur les 7 évaluées sont recommandées pour la comparaison avec la VGAI du toluène (cf. Tableau 3 en annexe) : Prélèvement actif, désorption solvant, puis analyse en chromatographie en phase gazeuse couplée à un détecteur à ionisation de flamme ou par spectrométrie de masse avec ou sans mode d'injection par Head space.
- Les 5 autres méthodes existantes ne sont pas recommandées car des données de validation sont manquantes notamment pour la réalisation de mesures du toluène dans l'air intérieur sur plusieurs jours.

3.5.2. Recommandations du CES

- **Concernant la mesure du toluène dans l'air intérieur, au regard de la VGAI proposée, le CES « Air » recommande :**

Dans le cadre d'une situation accidentelle ou faisant craindre des niveaux très élevés d'exposition, le CES « Air » recommande :

- de mesurer le toluène dans l'air intérieur préférentiellement sur 24 heures par : Prélèvement actif, désorption solvant, puis analyse en chromatographie en phase gazeuse couplée à un détecteur à ionisation de flamme ou par spectrométrie de masse avec ou sans mode d'injection par Head space.
- de compléter la validation des méthodes de mesure recommandées concernant la diminution du débit de prélèvement entre 10 et 50 mL.min^{-1} afin de couvrir les domaines de concentration de la VGAI.

Dans le cadre d'une étude visant à renseigner des niveaux de concentrations ubiquitaires en toluène dans l'air intérieur de l'ordre du $\mu\text{g.m}^{-3}$, le CES « Air » recommande :

² Maxima des concentrations mesurées de la campagne nationale Logement de l'OQAI à $0,4142 \text{ mg.m}^{-3}$ ($414,2 \text{ }\mu\text{g.m}^{-3}$) dans la chambre principale ou pièce assimilée et à $1,7895 \text{ mg.m}^{-3}$ ($1789,5 \text{ }\mu\text{g.m}^{-3}$) dans les garages attenants.

- de mesurer par des méthodes reposant sur la désorption thermique qui offrent en général une meilleure sensibilité et présentent l'avantage de s'affranchir de l'utilisation d'un solvant toxique pour la désorption. Ces méthodes sont à valider pour la mesure du toluène (méthodes 1 et 2).

La méthode basée sur un prélèvement passif suivi d'une désorption thermique et analyse GC-FID ou SM (méthode 2) a fait l'objet notamment d'une étude spécifique pour les campagnes de mesure de l'OQAI. Cette étude fournit des données pour un système de prélèvement passif à base de carbographe 4. De plus, dans le cadre de la surveillance réglementaire de la qualité de l'air intérieur, cette méthode est recommandée pour la mesure du benzène. Le Comité français d'accréditation (COFRAC) a élaboré un référentiel établissant les exigences spécifiques pour les organismes procédant à ces mesures (LABREF 30). Il serait possible dans ce cadre de valider la mesure du toluène selon les exigences notamment de la norme NF EN 482 et compléter les données de validation manquantes.

- **Concernant des travaux complémentaires à réaliser en matière d'expertise ou de veille scientifique, le CES recommande :**

- De mieux documenter les nuisances et effets non spécifiques considérant le seuil olfactif du toluène ;
- D'évaluer dans le cadre des travaux d'expertise en cours à l'Anses visant à l'élaboration de VGAI pour un mélange de polluants, la pertinence du mélange benzène / toluène / éthylbenzène / xylènes au regard de potentiels organes cibles communs à ces substances et les éventuelles interactions cinétiques ainsi que les connaissances sur les effets sur la santé de ce mélange.

13 septembre 2018

Rachel Nadif

Présidente du CES « Evaluation des risques liés aux milieux aériens »

Annexe

Synthèse des résultats de l'expertise relative à la « Proposition de valeur guide de qualité d'air intérieur pour le toluène » présentée au CES « AIR »

CONTEXTE ET OBJET DE LA SAISINE

La qualité de l'air à l'intérieur des bâtiments constitue une préoccupation croissante de santé publique en France comme dans d'autres pays. Chaque individu passe en effet en moyenne, en climat tempéré, 85 % de son temps dans des environnements clos dont une majorité dans l'habitat. L'air intérieur peut par ailleurs être pollué par un grand nombre d'agents qu'ils soient physiques, chimiques ou biologiques. L'exposition aux polluants de l'environnement intérieur peut ainsi avoir des conséquences sur la santé toutefois souvent difficilement quantifiables avec précision.

L'Agence nationale chargée de la sécurité sanitaire de l'alimentation de l'environnement et du travail (Anses) poursuit une activité d'expertise visant à produire des valeurs guides de qualité d'air intérieur (VGAI), fondées sur des critères sanitaires.

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

Le toluène a fait l'objet de plusieurs travaux au sein de l'Anses, notamment l'élaboration d'une Valeur toxicologique de référence (VTR) fondée sur des effets reprotoxiques en 2009, de valeurs limites d'exposition professionnelle (VLEP) en 2008, d'une VTR pour les effets chroniques en 2011 ainsi qu'une évaluation des risques sur la santé publiée en 2014 dans le cadre des travaux de l'Anses sur les substances reprotoxiques et/ou perturbatrices endocriniennes.

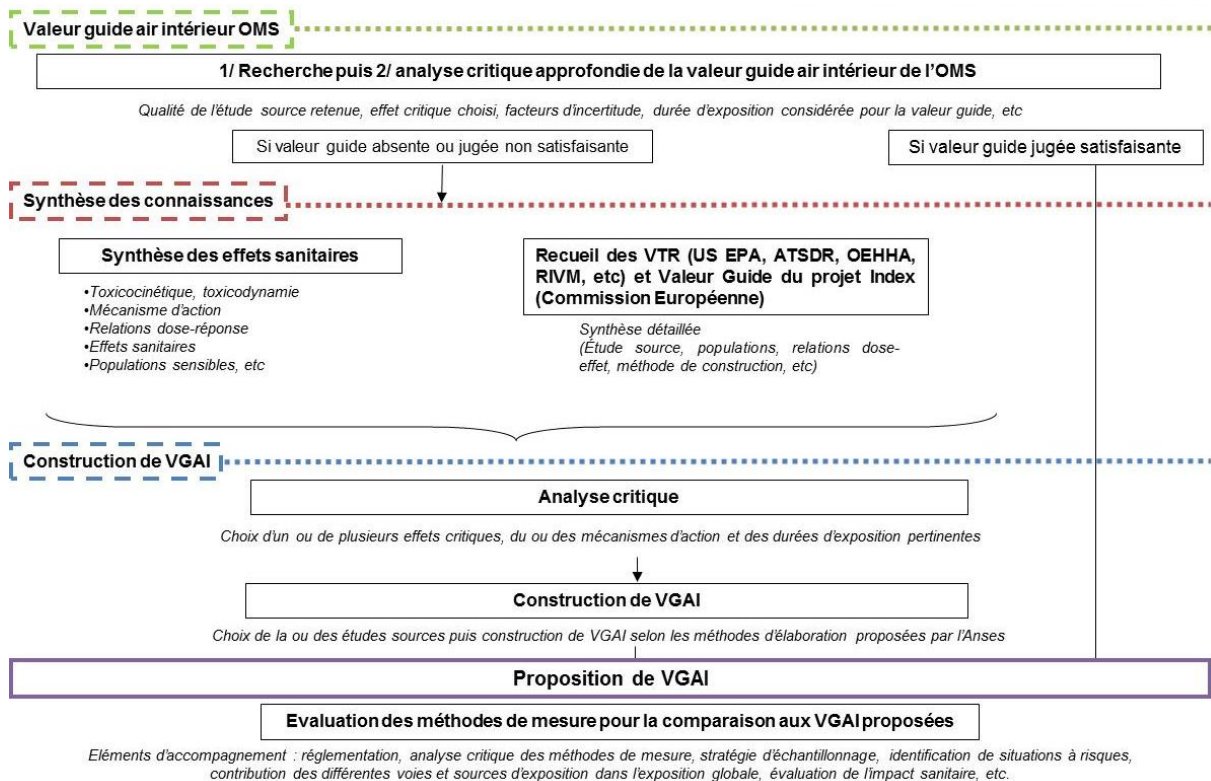
ORGANISATION DE L'EXPERTISE

Pour conduire ces travaux d'expertise, différents collectifs ont été mobilisés :

- Le CES « Caractérisation des dangers des substances et valeurs toxicologiques de référence » devenu au 1^{er} septembre 2017 le CES « valeurs sanitaires de référence », appelé CES VSR, qui a la charge de l'élaboration et de la validation des diverses valeurs de référence sur lesquelles l'Anses est sollicitée (VTR, VLEP/valeur limite biologique (VLB)/ valeur biologique de référence (VBR), VGAI, Derived No Effect Level (DNEL)). Le CES VSR a expertisé les données existantes relatives au danger du toluène en vue de sélectionner ou de construire les VGAI.
- Le groupe de travail « Métrologie » qui assure la cohérence des travaux d'expertise de l'Anses relatifs aux VGAI et aux VLEP en ce qui concerne l'évaluation des méthodes de mesures disponibles pour la comparaison des niveaux d'exposition sur le lieu de travail et dans l'air intérieur.
- Le CES « Evaluation des risques liés aux milieux aériens », appelé CES Air, qui a adopté les travaux du GT Métrologie et formulé des recommandations sur la base des données existantes relatives aux méthodes de mesure du toluène pour comparaison des niveaux de concentrations avec les VGAI.

Méthode d'expertise

La démarche générale d'élaboration de VGAI est synthétisée ci-dessous :



Les travaux ont été présentés aux différents CES impliqués entre juin 2016 et avril 2018. Suite aux conclusions du CES « Caractérisation des dangers des substances et valeurs toxicologiques de référence » le 22 juin 2017, ce travail a donné lieu dans un premier temps à la construction d'une VTR aiguë par inhalation et à la révision de la VTR chronique par inhalation pour le toluène, toutes deux publiées en 2017.

Les travaux relatifs à l'élaboration de VGAI pour le toluène ont été adoptés respectivement par le CES VSR réuni le 24 novembre 2017 et le CES Air le 06 avril 2018.

RESULTATS

Préambule : Observations et conclusions du CES « VSR » lors de la séance du 24 novembre 2017

Objectif : valider les conclusions et recommandations du CES sur l'élaboration des VGAI pour le toluène afin de poursuivre les travaux d'expertise du GT Métrologie et du CES « Air » concernant l'évaluation des méthodes de mesure.

Validation des travaux d'expertise collective relatifs à la proposition de VGAI pour le toluène

Considérant les questions posées dans la saisine n°2016-SA-0043 relatif à la proposition de VGAI pour le toluène,

Considérant la méthodologie d'expertise décrite dans le guide d'élaboration de VGAI de l'Anses (Anses, 2016)

Considérant les échanges et débats qui se sont tenus avec le CES Substances lors des séances des 14 janvier, 9 juin, 7 juillet et 8 décembre 2016, 30 mars, 11 mai et 22 juin 2017 et avec le CES VSR le 24 novembre 2017,

Considérant les conclusions et recommandations du CES VSR figurant en annexe synthétisant l'argumentaire et les principaux résultats de cette expertise collective ;

Le CES adopte à l'unanimité (18 experts présents sur 23) les résultats d'expertise collective relatifs à la proposition de VGAI pour le toluène sous réserve de la prise en compte des modifications formulées en séance sur le rapport et les conclusions et recommandations. Ces documents seront envoyés pour relecture aux rapporteurs et au président du CES.

CONCLUSIONS ET RECOMMANDATIONS DU CES VSR SUR L'ELABORATION DES VGAI DU TOLUENE

Le CES « VSR » rappelle que :

- Les sources de toluène dans l'air intérieur sont dues à sa présence dans des produits manufacturés dont certains de consommation courante (colles, peintures, adhésifs, etc.). Il est par ailleurs émis par des produits de construction et de décoration.
- Plusieurs travaux d'expertise de l'Anses ont été réalisés sur le toluène, notamment l'élaboration d'une valeur toxicologique de référence (VTR) reprotoxique en 2008, de valeurs limites d'exposition professionnelle (VLEP) en 2009, d'une VTR pour les effets chroniques en 2011 ainsi que la rédaction d'un profil toxicologique dans le cadre de l'évaluation des risques pour des substances reprotoxiques et/ou perturbatrices endocriniennes en 2014.
- Des données chez l'Homme et l'animal sont disponibles concernant les effets sur la santé induits par le toluène. Une mise à jour de la littérature scientifique sur la période [2011-2016] a été menée afin d'identifier des données récentes sur la toxicité du toluène.

Concernant les effets aigus, des maux de têtes, des vertiges, une sensation d'intoxication, une irritation des voies respiratoires supérieures et des yeux, de la fatigue, une somnolence, une irritation de la gorge sont rapportés chez l'Homme. Les effets neurologiques mis en évidence par les tests psychométriques sont une diminution de la dextérité manuelle, une diminution de la discrimination des couleurs et de la perception visuelle. Des effets rénaux et hépatiques sont décrits dans le cas d'exposition accidentelle ou de toxicomanies.

Chez l'animal, une exposition aiguë par inhalation au toluène peut également entraîner des effets neurologiques. Les données récentes de la littérature concernent plus précisément l'activité locomotrice et les effets sur la neurogénèse dans l'hippocampe.

L'étude la plus récente d'exposition contrôlée chez l'Homme (Kobald *et al.* 2015) montrait une association entre l'exposition au toluène et la survenue d'effets aigus sur le système nerveux central.

Concernant les effets chroniques, des études épidémiologiques mettent en évidence des effets neurotoxiques caractérisés par des troubles du comportement, de l'audition et de la vision des couleurs, et une ototoxicité (perte auditive).

Chez l'animal, une exposition chronique par inhalation au toluène peut également entraîner des effets neurologiques. Les données récentes de la littérature concernent plus précisément des troubles de l'apprentissage et une modification de l'effet nociceptif, ainsi qu'une altération de la fonction visuelle.

Concernant les effets sur la reproduction, des effets ont été rapportés chez l'Homme mais à des niveaux élevés d'exposition ou dans des études présentant des biais méthodologiques qui en limitent l'interprétation.

Chez l'animal, l'exposition par inhalation au toluène entraîne une toxicité sur la reproduction, avec des effets sur la fertilité et le développement. Il a également été montré que le toluène pouvait entraîner une diminution de concentration en testostérone plasmatique chez les fœtus mâles.

Le toluène est classé au niveau européen en tant que substance toxique pour la reproduction de catégorie 2 selon le règlement n° 1272/2008, appelé règlement CLP.

Concernant les effets génotoxiques et cancérogènes, les résultats des études de génotoxicité *in vivo* et *in vitro* suggèrent que le toluène n'est pas génotoxique.

D'après le Centre International de Recherche sur le Cancer (CIRC, 1999), cette substance n'est pas classable quant à sa cancérogénicité pour l'Homme (classification dans le groupe 3), sur la base de niveaux de preuves insuffisants chez l'Homme et l'absence de cancérogénicité chez l'animal. Le toluène n'est pas classé par l'Union Européenne.

Concernant les mécanismes d'action permettant de comprendre les effets observés suite à une exposition au toluène, ils sont peu documentés notamment concernant les effets reprotoxiques

observés chez l'animal. Le mécanisme par lequel le toluène induit des effets neurologiques de type narcose et dépression du système nerveux central semble impliquer des interactions réversibles entre le toluène avec des composants lipidiques et protéiques de la membrane du système nerveux.

- **Concernant la proposition de VGAI**, les effets sur le système nerveux central sont à considérer en premier lieu car ceux-ci apparaissent aux doses les plus faibles.

Une analyse approfondie des valeurs guides et VTR existantes a été réalisée en tenant compte des nouvelles données de la littérature concernant les effets sur la santé liés à l'exposition au toluène. Cette analyse a conduit le CES à ne retenir aucune de ces valeurs et par conséquent à construire de nouvelles VTR pour le toluène, présentées dans le tableau ci-dessous.

Tableau 1 : VTR aiguë et chronique par voie respiratoire proposée pour le toluène (Anses, 2017).

| Effet critique <i>Etude source</i> | Dose critique | UF | VTR |
|--|--|---|---|
| Effets neurologiques (discrimination visuelle et mesures électroencéphalographiques) <i>Kobald et al. (2015) : étude contrôlée chez l'Homme (volontaires sains)</i> | LOAEC = 752 mg.m⁻³ (200 ppm) <u>Ajustement temporel (Modèle PBPK, équivalence de dose ajustée sur 24 heures) :</u> LOAEC _{ADJ} = 323,4 mg.m ⁻³ (86 ppm) | 15 UF _H = 5 UF _L = 3 | VTR aiguë = 21 mg.m⁻³ (6 ppm) |
| Effets neurologiques (troubles de la vision des couleurs) <i>Zavalic et al. (1998) : étude épidémiologique chez des travailleurs</i> | NOAEC = 123 mg.m⁻³ (32 ppm) <u>Ajustement temporel (utilisation d'un modèle PBPK ; équivalence de dose ajustée pour une exposition continue) :</u> NOAEC _{ADJ} = 96 mg.m ⁻³ (25 ppm) | 5 UF _H = 5 | VTR chronique = 19 mg.m⁻³ (5 ppm) |

A l'issue de cette expertise, une seule VGAI française est proposée pour la protection de la population générale pour des effets aigus et chroniques liés à une exposition par inhalation au toluène :

Les effets neurologiques observés chez l'Homme ont été retenus pour la construction des VTR aiguë et chronique. Le niveau de confiance global est fort pour ces deux VTR. Au vu de la construction de la VTR aiguë sur un pas de temps de 24h et de la VTR chronique, respectivement de 21 et 19 mg.m⁻³, pratiquement équivalentes, il est proposé de façon pragmatique une seule VGAI française à 20 mg.m⁻³ (valeur arrondie) en cohérence avec l'ordre de grandeur des VTR aiguë et chronique élaborées par l'Anses en 2017. Cette VGAI est à respecter pour une mesure sur le court terme et sur le long terme. Pour l'application sur le terrain, il s'agit de niveaux de concentration caractérisant une exposition court terme à partir de prélèvements sur 24 heures et pour une exposition long terme avec des prélèvements de plusieurs jours pouvant être répétées à des périodes différentes au cours d'une année.

Tableau 2 : VGAI française proposée par l'Anses

| VGAI | | | |
|---|--|--|-------------------------------------|
| Références | Effet critique | VGAI | Durée d'application |
| Kobald et al. (2015) Zavalic et al. (1998) | Effets neurologiques Discrimination visuelle troubles de la vision des couleurs | 20 mg.m⁻³ (valeur arrondie) | 24 heures Annuelle |

A titre informatif, il est à noter que l'utilisation de la modélisation PBPK permettrait de réaliser un ajustement temporel sur des pas de temps inférieurs à une journée. A titre d'exemple, la valeur calculée sur 1 heure serait ainsi de 40 mg.m⁻³ (11 ppm) (Anses, 2017).

A titre de comparaison, les niveaux mesurés jusqu'ici dans les environnements intérieurs sont beaucoup plus faibles (en moyenne de l'ordre de dizaine de µg.m⁻³).

ACCOMPAGNEMENT METROLOGIQUE DES VGAI

Huit méthodes de mesure du toluène dans l'air intérieur et dans l'air des lieux de travail ont été recensées. Une méthode spécifique aux aérosols émis lors l'application de peintures n'a pas été évaluée car jugée inappropriée à l'objectif d'une mesure dans l'air intérieur.

Sept méthodes ont donc été évaluées selon la démarche harmonisée de l'Anses de 2016 :

- Méthode n°1 : Prélèvement actif sur tube adsorbant, désorption thermique et analyse par chromatographie gazeuse et détection à ionisation de flamme ou spectrométrie de masse (GC/FID ou GC/MS) ;
- Méthode n°2 : Prélèvement passif sur support adsorbant, désorption thermique et analyse par chromatographie gazeuse et détection à ionisation de flamme ou spectrométrie de masse (GC/FID ou GC/MS) ;
- Méthode n°3 : Prélèvement par canister, préconcentration et une analyse par chromatographie gazeuse et détection par spectrométrie de masse (GC-MS) ;
- Méthode n°4 : Prélèvement actif sur tube adsorbant, désorption solvant et analyse par chromatographie gazeuse et détection à ionisation de flamme ou spectrométrie de masse (GC/FID ou GC/MS) ;
- Méthode n°5 : Prélèvement passif sur support adsorbant, désorption solvant et analyse par chromatographie gazeuse et détection à ionisation de flamme ou spectrométrie de masse (GC/FID ou GC/MS) ;
- Méthode n°6 : Prélèvement actif sur tube adsorbant, désorption solvant et analyse par head space - chromatographie gazeuse et détection à ionisation de flamme (GC/FID) ;
- Méthode n°7 : Mesure séquentielle par infrarouge à transformée de Fourier.

L'évaluation des méthodes de mesure a été réalisée au regard de durées de prélèvement de 24 heures et de 7 jours en considérant un domaine de concentration de 0,1 à 2 fois la VGAI proposée³.

L'analyse approfondie des 7 méthodes de mesure du toluène a été réalisée à partir des données de validation spécifiques au toluène provenant essentiellement de protocoles relatifs à l'air des lieux de travail. Parmi les 7 méthodes, deux méthodes de mesure sont recommandées pour la comparaison avec la VGAI du toluène (cf. Tableau en Annexe) en adaptant les conditions de prélèvement. Pour la réalisation d'une mesure sur 24h et répétée sur 7 jours, un débit de 50 mL.min⁻¹ est recommandé pour couvrir le domaine permettant de se comparer à la VGAI. La réalisation d'une seule mesure sur 7 jours est possible en réduisant le débit à 10 mL.min⁻¹. Le maintien d'un tel débit sur 7 jours nécessite d'utiliser une pompe à air à faible débit (pompe péristaltique par exemple) fonctionnant sur secteur et couplée à un régulateur de débit (débitmètre massique par exemple). Ces deux méthodes ont été classées en catégorie 1B correspondant à une méthode partiellement validée :

- **Prélèvement actif, désorption solvant, analyse en chromatographie en phase gazeuse (méthode n°4).** La détection peut être réalisée par ionisation de flamme ou par spectrométrie de masse ;
- **Prélèvement actif, désorption solvant, analyse head space en chromatographie en phase gazeuse couplée à un détecteur à ionisation de flamme (méthode n°6).**

La méthode de mesure basée sur un prélèvement actif sur tube adsorbant, désorption thermique et analyse en chromatographie gazeuse (méthode n°1) n'est pas recommandée malgré son classement en catégorie

³ Pour le suivi de la VGAI : 2 – 40 mg.m⁻³ (0,1 à 2 * VGAI)

1B. En effet, sa mise en œuvre sur 24 heures nécessite un débit faible de 6 mL.min⁻¹, difficile à maintenir sur de longues durées, et elle n'est pas validée pour une mesure sur 7 jours.

La méthode de mesure reposant sur un prélèvement passif sur charbon actif suivi d'une désorption solvant (méthode n°5) est indicative pour la mesure du toluène sur 24 heures et sur 7 jours du fait de l'incertitude de mesure liée à l'influence des vitesses d'air faibles telles que rencontrées en environnement intérieur. Elle a été classée en catégorie 2.

Les trois autres méthodes évaluées sont classées en catégorie 3. Elles sont inadaptées, pour la comparaison avec la VGAI du toluène (cf. Tableau en Annexe) pour les raisons suivantes :

- Prélèvement passif, désorption thermique et analyse en chromatographie gazeuse (méthode n°2). : les paramètres de validation issus de protocoles spécifiques à l'air des lieux de travail n'ont pas été étudiés sur une durée de prélèvement suffisante pour la comparaison à la VGAI. Les données complémentaires soulignent une influence de la vitesse d'air et de la variation de débit sur des mesures de plus longues durées.
- Prélèvement par canister, pré-concentration et analyse par chromatographie gazeuse et détection par spectrométrie de masse (méthode n°3) : le protocole relatif à l'air des lieux de travail documente la mesure instantanée de pics d'exposition par un canister de 50 mL. Les canisters proposés pour la mesure dans l'air ambiant sont de plus grande capacité mais, par manque de données sur la mesure du toluène, ils n'ont pas été évalués.
- Mesure séquentielle par infrarouge à transformée de Fourier (méthode n°7) : les données de validation ne permettent pas d'assurer que ce type d'analyseur puisse réaliser de manière autonome des mesures de longue durée sur au moins 24 h.

Tableau 3 : Classement des méthodes de mesure du toluène pour le suivi de l'unique VGAI

| Méthode | | Protocole | Catégorie ⁴ | |
|---------|---|--|--|--|
| | | | sur 7 jours | sur 24h |
| 1 | Prélèvement actif sur tube adsorbant Désorption thermique Analyse par GC/FID ou GC/MS | NF EN ISO 16017-1 BGIA 8936 NIOSH 2549 | 3 | <u>1B</u> à un débit de 6 mL.min ⁻¹ |
| 2 | Prélèvement passif sur support adsorbant Désorption thermique Analyse par GC/FID ou GC/MS | DFG Solvent mixtures method 5 INSHT MTA/MA – 061/A14 | 3 | |
| 3 | Prélèvement par canister Préconcentration Analyse GC/MS | EPA TO14A EPA TO15 OSHA 1021 | 3(*) | |
| 4 | Prélèvement actif sur tube adsorbant Désorption solvant Analyse par GC/FID ou GC/MS | INRS Metropol M41 OSHA 111 INSHT MA_030_A92 NIOSH 1501 BGIA 7733 | <u>1B</u> à un débit de 10 mL.min ⁻¹ | <u>1B</u> à un débit de 50 mL.min ⁻¹ |
| 5 | Prélèvement passif sur | OSHA 111 | 2 | |

⁴ Les méthodes sont classées en quatre catégories en fonction de leur niveau de validation :

- Catégorie 1A : méthodes validées
- Catégorie 1B : méthodes partiellement validées
- Catégorie 2 : méthodes indicatives (des critères essentiels de validation ne sont pas suffisamment explicités).
- Catégorie 3 : méthodes non recommandée. Cette catégorie englobe les méthodes inadaptées pour lesquelles des critères essentiels de validation ne sont pas remplis ou les méthodes non évaluables pour lesquels des critères essentiels de validation ne sont pas documentés. .

| Méthode | | Protocole | Catégorie ⁴ | |
|---------|---|--|---|---|
| | | | sur 7 jours | sur 24h |
| | support adsorbant Désorption solvant Analyse par GC/FID ou GC/MS | MTA-MA 015-R88 INRS Metropol 240 et 246 | | |
| 6 | Prélèvement actif sur tube adsorbant Désorption solvant Analyse par head space - GC/FID | DFG solvent mixtures method 4 | <u>1B</u> à un débit de 10 mL.min ⁻¹ | <u>1B</u> à un débit de 50 mL.min ⁻¹ |
| 7 | Mesure séquentielle par infra rouge à transformée de Fourier | NIOSH 3800 | 3 | |

(*) : Méthode non évaluable