

anses

agence nationale de sécurité sanitaire
alimentation, environnement, travail



Connaître, évaluer, protéger

Proposition de valeurs guides de qualité d'air intérieur

Le toluène

Avis de l'Anses
Rapport d'expertise collective

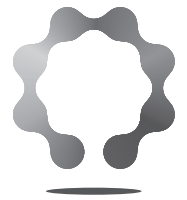
Juillet 2018

Édition scientifique



anses

agence nationale de sécurité sanitaire
alimentation, environnement, travail



Connaître, évaluer, protéger

Proposition de valeurs guides de qualité d'air intérieur

Le toluène

Avis de l'Anses
Rapport d'expertise collective

Juillet 2018

Édition scientifique

Le directeur général

Maisons-Alfort, le 4 juillet 2018

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

relatif à l'élaboration de valeurs guides de qualité d'air intérieur pour le toluène

L'Anses met en œuvre une expertise scientifique indépendante et pluraliste.

L'Anses contribue principalement à assurer la sécurité sanitaire dans les domaines de l'environnement, du travail et de l'alimentation et à évaluer les risques sanitaires qu'ils peuvent comporter.

Elle contribue également à assurer d'une part la protection de la santé et du bien-être des animaux et de la santé des végétaux et d'autre part à l'évaluation des propriétés nutritionnelles des aliments.

Elle fournit aux autorités compétentes toutes les informations sur ces risques ainsi que l'expertise et l'appui scientifique technique nécessaires à l'élaboration des dispositions législatives et réglementaires et à la mise en œuvre des mesures de gestion du risque (article L. 1313-1 du code de la santé publique).

Ses avis sont publiés sur son site internet.

1. 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 contaminé 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.

Répondant à ces préoccupations et dans la continuité des plans nationaux santé environnement antérieurs, le plan national santé environnement 2015-2019 (PNSE 3) inclut des objectifs visant à « agir pour une meilleure qualité de l'air intérieur ». A ce titre, il prévoit à l'action n°49 de « mettre en œuvre le plan de qualité de l'air intérieur annoncé par le gouvernement » publié en 2013.

Le socle juridique de l'action publique dans ce domaine s'appuie par ailleurs sur les articles L.221-7 et suivants du code de l'environnement qui définissent les dispositions portant sur la qualité de l'air intérieur. L'article L.221-7 précise notamment, que « des valeurs-guides pour l'air intérieur sont définies par décret en Conseil d'Etat, après avis de l'Agence nationale chargée de la sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail ».

Dans ce contexte, l'Agence nationale chargée de la sécurité sanitaire de l'alimentation de l'environnement et du travail (Anses) mène une activité d'expertise produisant 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 générale 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 présent avis de l'Anses et le rapport d'expertise collective qui l'accompagne ont pour objet de présenter les propositions de VGAI pour le toluène.

2. ORGANISATION DE L'EXPERTISE

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

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

- Le Comité d'experts spécialisé (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, pour ce qui concerne l'évaluation des méthodes de mesures disponibles pour la comparaison aux valeurs produites 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 a expertisé les données existantes relatives aux méthodes de mesure du toluène pour formuler des recommandations pour la comparaison des niveaux de concentrations avec les VGAI.

Les travaux ont été présentés aux différents CES impliqués entre juin 2016 et avril 2018.

Une mise à jour du profil toxicologique du toluène par inhalation a été réalisée avec l'appui d'experts rapporteurs du CES « Caractérisation des dangers des substances et valeurs toxicologiques de référence ». Suite aux conclusions de ce CES 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.

La proposition de VGAI pour le toluène a été réalisée selon la méthode actualisée d'élaboration des VGAI par le CES « Valeurs sanitaires de référence » qui a adopté ses travaux le 24 novembre 2017. Les méthodes de mesure du toluène dans l'air intérieur ont été évaluées par le groupe de travail « Métrologie » et ont fait l'objet de recommandations selon les VGAI proposées par le CES Air le 06 avril 2018.

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

Les déclarations d'intérêts des experts sont publiées sur le site internet de l'Anses (www.anses.fr).

3. ANALYSE ET CONCLUSIONS DES CES « VSR » ET « AIR »

3.1. Conclusions et recommandations du CES « VSR » sur l'élaboration de VGAI pour le toluène

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 et une somnolence 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'expositions accidentelles 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) montre 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 la concentration de la 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 européen n° 1272/2008, dit 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 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 ils apparaissent aux doses les plus faibles.

La proposition de VGAI s'appuie sur l'élaboration récente de VTR par l'Anses en 2017 et ce, conformément à la méthode proposée par l'Anses en 2016.

Une analyse approfondie des valeurs 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 des VTR aiguë et chronique par voie respiratoire proposées 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)

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, les experts proposent une seule VGAI 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, une exposition court terme pourra être caractérisée à partir de prélèvements sur 24 heures, et une exposition long terme pourra être caractérisée au moyen de prélèvements de plusieurs jours pouvant être répétés à des périodes différentes au cours d'une année.

Ainsi, une seule VGAI est proposée pour la protection de la population générale pour des effets aigus et chroniques liés à une exposition par inhalation au toluène :

VGAI proposée pour le toluène

VGAI			
Références	Effet critique	VGAI	Durée d'application
Kobald et al. (2015) Zavalic <i>et al.</i> (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 que la valeur proposée de 20 mg.m⁻³ (en moyenne de l'ordre de quelques dizaines de µg.m⁻³).

3.2. Conclusions et recommandations du CES « Air » sur l'évaluation des méthodes de mesure du toluène

Le CES « Air » observe que :

- Les niveaux de concentration¹ en toluène mesurés dans l'air intérieur sont inférieurs à la VGAI établie à 20 mg.m⁻³ (20 000 µg.m⁻³) ne mettant pas en évidence de situation préoccupante concernant l'exposition de la population générale au toluène.
- Le seuil olfactif le plus bas établi à 1 mg.m⁻³ (1 000 µg.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 (LCP) 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 µg.m⁻³) dans la salle de bains d'un logement situé au rez-de-chaussée, et jusqu'à 53 mg.m⁻³ (53 000 µg.m⁻³) dans une des caves de l'immeuble.
- L'exposition au toluène dans l'air intérieur est souvent simultanée à celle 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 CES Air, visant à l'élaboration de VGAI pour un mélange de polluants.

¹ Maxima des concentrations mesurées entre 2003-2005 dans la campagne nationale Logement de l'OQAI à 0,4142 mg.m⁻³ (414,2 µg.m⁻³) dans la chambre principale ou pièce assimilée et à 1,7895 mg.m⁻³ (1789,5 µg.m⁻³) dans les garages attenants.

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

- Deux méthodes de mesure partiellement validées (méthodes n°4 et n°6) sur les 7 évaluées sont recommandées pour la comparaison avec la VGAI du toluène (cf. Tableau en annexe) : Prélèvement actif, désorption solvant, puis analyse, en chromatographie en phase gazeuse couplée soit à un détecteur à ionisation de flamme, soit à un spectromètre de masse avec ou sans mode d'injection par Head space.
- Les cinq 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.

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

Dans le cas d'une situation accidentelle ou faisant craindre des niveaux très élevés d'exposition de la population dans les environnements intérieurs, 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 soit à un détecteur à ionisation de flamme, soit à un spectromètre de masse avec ou sans mode d'injection par Head space (méthodes n°4 et n°6).
- 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 cas d'une étude visant à renseigner des niveaux de concentrations ubiquitaires en toluène dans l'air intérieur de l'ordre du µg.m⁻³, le CES « Air » recommande :

- de mesurer le toluène 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 n°1 et n°2).

La méthode basée sur un prélèvement passif suivi d'une désorption thermique et analyse, en chromatographie en phase gazeuse couplée soit à un détecteur à ionisation de flamme, soit à un spectromètre de masse avec ou sans mode d'injection par Head space (méthode n°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 carbograph 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 ainsi 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 sanitaires non spécifiques en 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 (BTEX) au regard de potentiels organes cibles communs à ces

substances et des éventuelles interactions cinétiques ainsi que des connaissances sur les effets sur la santé de ce mélange.

4. CONCLUSIONS ET RECOMMANDATIONS DE L'AGENCE

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

L'Agence rappelle qu'une valeur guide de qualité d'air intérieur (VGAI) propose un cadre de référence s'appuyant exclusivement sur des critères sanitaires et destiné à protéger la population générale des effets sanitaires liés à une exposition à la pollution de l'air par inhalation. Les VGAI sont destinées aux pouvoirs publics afin qu'ils fixent des valeurs de gestion du risque.

A ce jour, l'Anses a élaboré des VGAI pour les substances suivantes : formaldéhyde (mise à jour en 2018), monoxyde de carbone (2007), benzène (2008), naphthalène (2009), trichloroéthylène (2009), tétrachloroéthylène (2010), particules (2010), acide cyanhydrique (2011), dioxyde d'azote (2013), acroléine (2013), acétaldéhyde (2014), l'éthylbenzène (2016) et toluène (2018).

L'Anses mène actuellement des travaux d'expertise d'élaboration de VGAI pour un mélange de polluants avec la réalisation dans un premier temps d'un état des connaissances sur les différentes méthodes pour appréhender la problématique des mélanges et la prise en compte des co-expositions.

Dr Roger Genet

MOTS-CLES

Valeur guide de qualité d'air intérieur, valeur toxicologique de référence, toluène, inhalation, neurologie, métrologie, méthodes de mesure, air intérieur

Indoor air quality guideline, toxicity reference value, toluene, inhalation, neurology, metrology, measurement methods, indoor air

ANNEXE

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

Méthode	Protocole	Catégorie ²	
		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 support adsorbant Désorption solvant Analyse par GC/FID ou GC/MS OSHA 111 MTA-MA 015-R88 INRS Metropol 240 et 246	2	
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

² 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. .

Propositions de valeurs guides de qualité d'air intérieur

Toluène (CAS n°108-88-3)

Mission permanente « Valeurs guides de qualité d'air intérieur »

Autosaisine « 2016-SA-0043 – VGAI Toluène »

RAPPORT d'expertise collective

Comité d'experts spécialisé « Caractérisation des dangers des substances et valeurs toxicologiques de référence »

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

Comité d'experts spécialisé « Valeurs sanitaires de référence »

Groupe de travail « Métrologie »

Mars 2018

Mots clés

Valeur guide de l'air intérieur, VGAI, toluène, inhalation, aiguë, chronique

Indoor air quality guideline, IAQG, toluene, inhalation, acute, chronic

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.

RAPPORTEURS

Concernant l'élaboration des VGAI :

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

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

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

Concernant l'évaluation des méthodes de mesure :

Mme Nadine LOCOGE – Professeur à l'École des Mines de Douai – Compétences : qualité de l'air intérieur, chimie, métrologie des COV.

M. Raymond VINCENT – retraité (anciennement Chargé de mission à la Direction Déléguée aux Applications (INRS)) - Compétences : qualité de l'air des lieux de travail, chimie, métrologie des polluants, évaluation des risques professionnels.

COMITÉS D'EXPERTS SPÉCIALISÉS

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

- **CES « Evaluation des risques liés aux milieux aériens » – (2014-2017) – 9 mars 2017.**

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.

Vice-présidente

Mme Séverine KIRCHNER – Directrice adjointe de la Direction santé confort (Centre scientifique et technique du bâtiment), coordinatrice de l'Observatoire de la qualité de l'air intérieur – Spécialités : chimie et pollution de l'atmosphère, air intérieur, expologie.

Membres

M. Gille AYMOZ – Chef de service qualité de l'air (Agence de l'Environnement et de la Maîtrise de l'Energie) - Spécialités : physico-chimie de l'atmosphère, rejets atmosphériques (démission le 24 mars 2016).

Mme Armelle BAEZA – Professeur des universités (Université Paris Diderot) – Spécialité : toxicologie.

M. Claude BEAUBESTRE – Chef de département des Activités scientifiques transversales (Service Parisien de Santé Environnementale) - Spécialités : pollution de l'air intérieur, microbiologie.

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

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

M. Patrick BROCHARD – Professeur des universités, praticien hospitalier (Université Bordeaux II – Centre hospitalier universitaire de Bordeaux) – Spécialités : médecine du travail, évaluation des risques sanitaires, agents polluants (démission le 15 novembre 2016).

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

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

Mme Emilie FREALLE – Praticien hospitalier (Centre hospitalier régional universitaire de Lille) – Spécialités : Ecologie 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.

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

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

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

M. Loïc PAILLAT – Ingénieur, responsable technique (Laboratoire Central de la Préfecture de Police) – Spécialités : métrologie des polluants, air intérieur, air ambiant et air des lieux de travail.

Mme Mathilde PASCAL – Chargée de projets (Institut de veille sanitaire) – Spécialités : épidémiologie, santé environnement, air et climat (démission le 2 janvier 2017).

M. Emmanuel RIVIERE – Directeur adjoint (Association pour la surveillance et l'étude de la pollution atmosphérique en Alsace) – Spécialités : Méthode d'analyse et de surveillance, modélisation des émissions, évaluation de l'exposition.

Mme Sandrine ROUSSEL – Ingénieur hospitalier (Centre hospitalier régional universitaire de Besançon) – Spécialités : microbiologie, pathologies respiratoires et allergiques, microorganisme de l'environnement.

M. Rémy SLAMA – Directeur de recherche (Inserm, Institut national de la santé et de la recherche médicale) – Epidémiologie environnementale, reproduction et fertilité, santé des enfants, pollution atmosphérique, milieux aériens et environnement, perturbateurs endocriniens.

- **CES « Caractérisation des dangers des substances et valeurs toxicologiques de référence » – (2013-2017) – 14 janvier, 9 juin, 7 juillet et 8 décembre 2016, 30 mars, 11 mai et 22 juin 2017.**

Président

M. Michel GUERBET – Professeur de toxicologie à l'UFR médecine pharmacie de Rouen - Pharmacien toxicologue.

Vice-président

M. Dominique LAFON – Médecin toxicologue chez Nexter Group – Médecine du travail, toxicologie, reprotoxicité.

Membres

M. Marc BARIL - Professeur associé à l'Université de Montréal – Chimiste toxicologue, VLEP.

M. Sylvain BILLET – Enseignant chercheur / maître de conférence en toxicologie à l'Université du Littoral Côte d'Opale – Toxicologie respiratoire, nanomatériaux.

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

Mme Anne CHEVALIER – Epidémiologiste retraitée de l'Institut de Veille Sanitaire.

M. François CLINARD – Epidémiologiste à l'Institut de Veille Sanitaire – Pharmacien toxicologue, épidémiologie, évaluation des risques sanitaires.

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

Mme Mounia EL-YAMANI – Responsable d'unité à l'Institut de Veille sanitaire – Docteur es science en biochimie, toxicologie, VLEP.

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

M. Guillaume GARCON – Professeur de toxicologie à l'Université de Lille 2 – Toxicologie générale, cancérologie, modèles expérimentaux, toxicologie respiratoire, pollution atmosphérique.

M. Ludovic LE HEGARAT – Chef d'unité adjoint Toxicologie des contaminants - Anses – Laboratoire de Fougères- Toxicologie, génotoxicité, nanomatériaux.

M. Karim MAGHNI – Professeur sous octroi agrégé à l'Université de Montréal – Toxicologie, immunologie, asthme, allergies, nanomatériaux – démission en mars 2016.

Mme Véronique MALARD – Ingénieur chercheur en toxicologie au Commissariat à l'énergie atomique et aux énergies alternatives, Centre de Marcoule. – Toxicologie « in vitro », biologie cellulaire, nanotoxicologie, protéomique.

M. Fabrice MICHIELS – Médecin du travail / toxicologue à l'Association Interentreprises pour la Santé au Travail 19.

M. Jean-Paul PAYAN – Chef du laboratoire Pénétration Cutanée, Cinétique et Métabolisme à l'INRS, Nancy – Pharmacien toxicologue, toxicocinétique.

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

M. Alain SIMONNARD – Chef de département à l'INRS, Nancy - Pharmacien toxicologue, toxicologie générale et reprotoxicité, anatomopathologie.

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

Mme Lydie SPARFEL – Professeur à l'Université de Rennes 1 / IRSET 'Institut de Recherche en Santé, Environnement et Travail' UMR INSERM 1085– Pharmacien Toxicologue, immunotoxicologie, toxicogénomique, cancérologie, biologie cellulaire et moléculaire.

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

▪ **CES « Valeurs sanitaires de référence » - (2017-2020) – 24 novembre 2017.**

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

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 environnemetale

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

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

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) – le 9 novembre, le 15 décembre 2017 et 6 avril 2018**

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.

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.

▪ **GT « Métrologie » - (2017-2020)**

Président

M. Benoît OURY – Responsable d'études au laboratoire de chimie analytique organique de l'Institut National de Recherche et de Sécurité (INRS) – Compétences : mise au point de méthode de mesure, chimie organique.

Membres

Mme Aline BOUCHAIN – Responsable technique et QSE (ATMO Franche Comté) – Compétences : Qualité de l'air ambiant, métrologie, incertitude.

Mme Catherine HEDOIN-LANGLET – Responsable du laboratoire de Toxicologie Industrielle (CRAMIF) – Compétences : qualité de l'air des lieux de travail, hygiène industrielle, mesure des polluants.

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

Mme Nadine LOCOGE – Professeur à l'Ecole des Mines de Douai – Compétences : qualité de l'air intérieur, chimie, métrologie des COV.

Mme Virginie MATERA – Responsable d'études au laboratoire de chimie analytique inorganique de l'Institut National de Recherche et de Sécurité (INRS) – Compétences : qualité de l'air des lieux de travail, mise au point de méthode de mesure, chimie inorganique.

Mme Jessica QUERON – Ingénieur d'études et de recherche (institut national de l'environnement industriel et des risques (Ineris)) – Compétences : qualité de l'air intérieur et de l'air des lieux de travail, métrologie des COV.

M. Olivier RAMALHO – Chef de projet multi-expositions au Centre Scientifique et Technique du Bâtiment (CSTB) et responsable métrologie à l'Observatoire de la Qualité de l'Air Intérieur (OQAI) – Compétences : qualité de l'air intérieur, métrologie, odeurs, chimie analytique.

Mme Caroline RIO – Responsable Laboratoire Interrégional de Chimie (LIC) – Compétences : qualité de l'air ambiant et de l'air intérieur, chimie physique, aérosol organique, métrologie.

M. Michel SLOIM – Retraité (anciennement Ingénieur chimiste au Laboratoire Central de la Préfecture de Police (LCP)) – Compétences : qualité de l'air des lieux de travail, métrologie, chimie analytique.

Mme Sophie SOBANSKA – Chargée de recherche (Centre national de la recherche scientifique (CNRS)) – Compétences : Qualité de l'air, biochimie, particules, métaux.

M. THIAULT Guénaël – Chef de section (LCP) – Compétences : qualité de l'air intérieur et de l'air des lieux de travail, métrologie, chimie.

M. Steven VERPAELE – chef de département (Mensura ASBL) – Compétences : qualité de l'air des lieux de travail, hygiène industrielle, aérosols (Démission le 16/10/2017).

M. Raymond VINCENT – retraité (anciennement Chargé de mission à la Direction Déléguée aux Applications (INRS)) - Compétences : qualité de l'air des lieux de travail, chimie, métrologie des polluants, évaluation des risques professionnels.

PARTICIPATION ANSES

Coordination scientifique

M. François POUZAUD – Chef de projets scientifiques – Anses.

Mme Marion KEIRSBULCK – Chef de projets scientifiques – Anses.

Contribution scientifique

Mme Aurélie MATHIEU-HUART – Chef de projets scientifiques – Anses.

M. Laurent BODIN - Chef de projets scientifiques – Anses.

M. François POUZAUD – Chef de projets scientifiques – Anses.

Mme Marion KEIRSBULCK – Chef de projets scientifiques – Anses.

Secrétariat administratif

Mme Sophia Saddoki – Anses.

Sigles et abréviations

ADN	Acide Désoxyribonucléique
Afsset	Agence française de sécurité sanitaire de l'environnement et du travail
Anses	Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail
AASQA	Association agréée de surveillance de la qualité de l'air
ATSDR	<i>Agency for toxic substances and disease registry</i> (en français: agence américaine sur les substances toxiques et le register des maladies)
BGIA	<i>Berufsgenossenschaftliche Institut für Arbeitsschutz</i> (en français: institut allemand pour la sécurité au travail des caisses mutuelles professionnelle)
BTEX	Benzène, toluène, éthylbenzène et xylènes
CSAF	<i>Chemical specific ajustement factor</i> (en français : Facteurs d'ajustement substances spécifiques)
CCI	Colour Confusion Index (en français : Index de confusion des couleurs)
CE	Commission européenne
CES	Comité d'experts spécialisé
CIRC	Centre international de recherche sur le cancer (IARC : International Agency for Research on Cancer)
CITEPA	Centre interprofessionnel technique d'études de la pollution atmosphérique
CJA	Concentration Journalière Admissible
CL ₅₀	Concentration Létale à 50 %
CLP	<i>Classification, Labelling, Packaging</i> (en français : classification, étiquetage et emballage)
CMR	Cancérogène, mutagène et/ou toxique pour la reproduction
COFRAC	Comité français d'accréditation
CoRAP	<i>Community rolling action plan</i> (en français : plan d'action continu communautaire)
COV	Composé organique volatil
COVNM	Composé organique volatil non méthanique
DFG	<i>Deutsche Forschungsgemeinschaft</i> (en français : Ministère de la recherche)
DG SANCO	Direction générale de la Commission Européenne pour la santé et la protection des consommateurs
DL ₅₀	Dose Létale à 50 %
DNEL	<i>Derived No-Effect Level</i> (en français : dose dérivée sans effet - effet à seuil de dose)
ECHA	<i>European chemical agency</i> (en français : agence européenne des substances chimiques)

GT	Groupe de travail
HCSP	Haut conseil de la santé publique
HKAF	<i>Human kinetic ajustement factor</i> (en français: Facteur d'ajustement de cinétique humaine)
HQE	Haute qualité environnementale
HSDB	<i>Hazardous substances data bank</i> (en français: Banque de données sur les substances dangereuses)
HSE	<i>Health and safety executive</i> (en français : bureau pour la santé et la sécurité)
INERIS	Institut national de l'environnement industriel et des risques
INRS	Institut national de recherche et de sécurité
INSHT	<i>Instituto Nacional de Seguridad e Higiene en el Trabajo</i>
IRIS	<i>Integrated risk information system</i> (en français: système d'information sur les risques)
ISO	<i>International standard organisation</i> (en français: organisation internationale de normalisation)
LCSQA	Laboratoire central de surveillance de la qualité de l'air
LOAEC	<i>Lowest observed adverse effect concentration</i> (en français : Concentration minimale entraînant un effet néfaste observé)
LQ	limite de quantification
MRL	Minimal risk level
NIOSH	<i>National institute for occupational safety and health</i> (en français: institut américain de santé et sécurité au travail)
NOAEC	<i>No observed adverse effect concentration</i> (en français : Dose/concentration maximale n'entraînant pas d'effet néfaste observé)
NTP	<i>National toxicological program</i> (en français: programme américain de toxicologie)
OCDE	Organisation de coopération et de développement économiques
OEHHA	<i>Office of environmental health hazard assessment</i> (équivalent à Cal-EPA : California Environmental Protection Agency)
OMS	Organisation Mondiale de la Santé
OQAI	Observatoire de la qualité de l'air intérieur
OR	<i>Odds ratio</i>
OSHA	<i>Occupational Safety and Health Administration</i> (en français: administration américaine de sécurité et santé au travail)
PBPK	<i>Physiologically-based pharmacokinetic</i> (en français : Pharmacocinétique/Pharmacodynamique)
PNSE	Plan national santé environnement
POD	<i>Point of departure</i> (en français: point de départ)

REACH	<i>Registration, evaluation, authorisation and restriction of Chemicals</i> (en français : Enregistrement, évaluation, autorisation et restriction des substances chimiques)
REL	<i>Reference exposure level</i>
RfC	<i>Reference concentration</i>
RIVM	<i>Rijksinstituut voor volksgezondheid en milieu</i> (en français : Institut national hollandais pour la santé publique et l'environnement)
RMOA	<i>Risk management option analysis</i> (en français : analyse de la meilleure option de gestion de risque)
SBM	syndrome des bâtiments malsains (en anglais sick building syndrome (SBS))
SCOEL	<i>Scientific committee on occupational exposure limits</i> (comité scientifique de la commission européenne sur les VLEP)
SGH	Système global harmonisé
SNC	Système nerveux central
TCA	<i>Tolerable concentration in air</i>
VG	Valeur guide
VGAI	Valeurs guides de qualité d'air intérieur
VLB/VBR	Valeur limite biologique /valeur biologique de référence
VLEP	Valeurs limites d'exposition professionnelle
VTR	Valeur toxicologique de référence
UBA	<i>Umweltbundesamt</i> (en français : agence fédérale pour l'environnement)
UE	Union Européenne
UF	Facteur d'incertitude (« Uncertainty Factor »)
UF _A	Facteur d'incertitude inter-espèce
UF _H	Facteur d'incertitude inter-individuel
UF _S	Facteur d'incertitude lié à la transposition subchronique à chronique
UF _L	Facteur d'incertitude lié à l'usage d'un LOAEL
UF _D	Facteur d'incertitude insuffisance de données
US EPA	United State Environmental protection agency (en français : Agence américaine de protection de l'environnement)

Liste des tableaux

Tableau 1 : Identification du toluène _____	22
Tableau 2 : Propriétés physico-chimiques du toluène _____	22
Tableau 3 : Classification harmonisée du toluène selon le règlement CLP, au 01/02/2017 _____	23
Tableau 4 : Concentrations publiées en toluène dans l'air intérieur en France _____	26
Tableau 5: Pourcentage et répartition des logements par rapport aux ratios intérieur/extérieur des concentrations en toluène (OQAI, 2006) _____	29
Tableau 6 : Synthèse d'études documentant la toxicité chronique du toluène par inhalation sur le système nerveux central. _____	38
Tableau 7 : Synthèse des VG disponibles pour une exposition aiguë et chronique par inhalation _____	51
Tableau 8 : Valeur guide de qualité d'air ambiant de l'OMS proposées pour le toluène (OMS, 2000) _____	53
Tableau 9 : Valeurs guides de Santé Canada proposées pour le toluène (Santé Canada, 2011) _____	53
Tableau 10 : Valeur guide du projet INDEX pour une exposition aiguë proposée pour le toluène (CE, 2005) _____	54
Tableau 11 : Valeur guide du projet INDEX pour une exposition chronique proposée pour le toluène (CE, 2005) _____	54
Tableau 12 : Présentation des valeurs guides proposées par d'autres pays _____	55
Tableau 13 : Synthèse des VTR disponibles pour une exposition aiguë et chronique par inhalation _____	56
Tableau 14 : VTR aiguë de l'OEHHA (2008) _____	58
Tableau 15 : VTR aiguë de l'ATSDR (2017) _____	58
Tableau 16: Résumé des études clé retenues par l'US EPA _____	59
Tableau 17 : Tableau récapitulatif des méthodes de mesurage du toluène dans l'air des lieux de travail et l'air intérieur _____	76
Tableau 18 : Détail des méthodes recensées et évaluées pour la mesure du toluène au regard des VGAI _____	77
Tableau 19 : Classement des méthodes de mesure du toluène pour le suivi des VGAI long terme et court terme _____	78
Tableau 20 : Principales caractéristiques techniques de quelques détecteurs portables de gaz pour le prélèvement et l'analyse du toluène dans l'air des lieux de travail (liste non exhaustive) _____	95
Tableau 21 : Méthodes recommandées pour le suivi de la VGAI du toluène _____	99
Tableau 22 : Paramètres descriptifs de la méthode 1 : Prélèvement actif sur tube adsorbant - Désorption thermique - Analyse par GC FID _____	118
Tableau 23: Données de validation de la méthode 1 – Prélèvement actif sur tube adsorbant - Désorption thermique - Analyse par GC FID _____	121
Tableau 24 : Paramètres descriptifs de la méthode 2 : Prélèvement passif sur tube adsorbant - Désorption thermique - Analyse par GC-FID ou MS _____	126
Tableau 25: Données de validation de la méthode 2 : Prélèvement passif sur tube adsorbant - Désorption thermique - Analyse par GC-FID ou MS _____	128
Tableau 26 : Paramètres descriptifs de la méthode 4 - Prélèvement actif sur tube adsorbant – désorption solvant - Analyse par GC-FID _____	131

Tableau 27: Données de validation de la méthode 4 - Prélèvement actif sur tube adsorbant – désorption solvant - Analyse par GC-FID	133
Tableau 28 : Paramètres descriptifs de la méthode 5 –prélèvement passif sur adsorbant – désorption solvant – GC/FID	137
Tableau 29: Données de validation de la méthode 5 –prélèvement passif sur adsorbant – désorption solvant – GC/FID	138

Liste des figures

Figure 1 : Concentrations en toluène mesurées lors de la campagne nationale dans les logements français entre 2003 et 2005 (OQAI, 2006)	25
Figure 2 : Concentrations en toluène mesurées en extérieur lors de la campagne nationale dans les logements français entre 2003 et 2005 (OQAI, 2006)	28
Figure 3 : Principe général (Anses, 2016)	75
Figure 4 : Domaine de validité et limite de quantification des différentes méthodes comparés au domaine 0,1 à 2 fois la VGAI long terme de 20 mg.m ⁻³	79

SOMMAIRE

Présentation des intervenants	3
Sigles et abréviations	11
Liste des tableaux.....	14
Liste des figures.....	15
SOMMAIRE.....	16
1 Contexte, objet et modalités de réalisation de l'expertise.....	18
1.1 Contexte.....	18
1.2 Objet de la saisine.....	19
1.3 Modalités de traitement : moyens mis en œuvre et organisation	20
1.4 Prévention des risques de conflits d'intérêts.	20
2 Introduction	21
3 Informations générales.....	22
3.1 Identification de la substance.....	22
3.2 Propriétés physico-chimiques.....	22
3.3 Réglementation	23
3.3.1 Classification européenne.....	23
3.3.2 Règlement (CE) n°1907/2006 dit Règlement Reach	23
3.4 Sources d'émission	24
3.4.1 Utilisation.....	24
3.4.2 Situations d'exposition et données de concentration dans l'air.....	24
3.4.3 Ratio des concentrations intérieures/extérieures	28
3.5 Contributions des sources d'émission aux concentrations intérieures et des voies d'exposition dans l'exposition globale	29
Partie A du CES VRS : Elaboration des VGAI	30
4 Effets sur la santé.....	31
4.1 Toxicocinétique.....	31
4.1.1 Chez l'Homme.....	31
4.1.2 Chez l'animal.....	31
4.1.3 Modélisation PBPK	32
4.2 Toxicité aiguë	32
4.2.1 Toxicité aiguë par voie respiratoire	32
4.2.2 Toxicité aiguë par voie orale	34
4.2.3 Toxicité aiguë par voie cutanée	34
4.3 Toxicité chronique	35
4.3.1 Toxicité chronique par voie respiratoire	35
4.3.2 Toxicité chronique par voie orale	45
4.3.3 Toxicité chronique par voie cutanée	45
4.3.4 Toxicité sur la reproduction et le développement.....	45
4.4 Génotoxicité	48
4.5 Cancérogénicité	49
4.6 Mécanisme d'action	49
5 Recueil de valeurs guides et valeurs toxicologiques de référence	50
5.1 Valeurs guides.....	50
5.1.1 Valeurs guides établies par des instances supranationales ou lors d'expertises nationales récentes	50
5.1.2 Autres valeurs guides.....	55

5.2 Valeurs toxicologiques de référence par inhalation	56
5.2.1 VTR pour des expositions aiguës	58
5.2.2 VTR pour des expositions chroniques	58
5.2.3 VTR proposées par l'Anses	61
6 Proposition de VGAI françaises	63
6.1 Valeurs toxicologiques de référence proposées par l'Anses en 2017	63
6.1.1 Exposition aiguë	63
6.1.2 Exposition chronique	67
6.2 Conclusions et recommandations du CES VSR	70
Partie B du CES Air : Evaluation des méthodes de mesures	74
7 Méthodes de mesure dans l'air des lieux de travail et dans l'air intérieur	75
7.1 Recensement des méthodes de mesure.....	76
7.1.1 Evaluation détaillée des méthodes de mesures pour la comparaison aux VGAI	78
7.1.2 Discussion sur la mesure de concentration dans l'air intérieur	95
7.2 Conclusions.....	97
8 Bibliographie	100
8.1 Références bibliographiques.....	100
8.2 Rapports	105
8.3 Protocoles.....	107
8.4 Normes et texte réglementaire.....	109
Annexe 1 : MOTS CLE : RECHERCHE COMPLEMENTAIRE PERIODE 2010 >>> 2016	112
Annexe 2 : Modélisation PBPK du toluène pour l'étude de Kobald <i>et al.</i> (2015)	113
Annexe 3 : Modélisation PBPK du toluène pour l'étude de Zavalic <i>et al.</i> 1998115	
Annexe 4: Support technique : présentation détaillée des méthodes de mesure du toluène	118

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

1.1 Contexte

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

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

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

En France, une volonté d'approfondissement des connaissances dans ce domaine a été spécifiée dans le cadre du premier Plan National Santé Environnement (PNSE, 2004-2008, PNSE 2 -2009-2013, PNSE3 - 2015-2019). Des actions à court, moyen et long terme afin d'améliorer la qualité de l'air dans les espaces clos ont été proposées en octobre 2013 par les ministères chargés des questions relatives à l'écologie et à la santé lors du lancement du Plan d'actions sur la qualité de l'air intérieur aux deuxièmes assises nationales de la qualité de l'air. Celles-ci constituent le volet sur l'air intérieur du troisième Plan national santé-environnement (PNSE 3).

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

Les VGAI proposées par l'Anses constituent le socle initial du procédé institutionnel visant à fixer des valeurs réglementaires de surveillance de la qualité de l'air intérieur.

Afin d'appuyer les pouvoirs publics dans l'élaboration de valeurs opérationnelles permettant de mettre en place des actions d'amélioration de la qualité d'air intérieur, le ministère chargé de la santé a demandé au Haut conseil de la santé publique (HCSP) de proposer, à partir des VGAI de l'Anses, des valeurs repères d'aide à la gestion dans l'air des espaces clos, ainsi qu'un calendrier pour leur déploiement. Le HCSP formule des propositions afin d'éclairer les gestionnaires du risque sur les niveaux de concentration à partir desquels des actions sont à entreprendre. Le HCSP tient compte de considérations pratiques, réglementaires, juridiques, économiques et sociologiques.

Enfin, conformément à la loi du 1er août 2008 relative à la responsabilité environnementale, les VGAI réglementaires sont établies par le Ministère de l'Environnement, de l'Énergie et de la Mer inscrites dans le code de l'environnement et sont associées à des mesures de gestion.

La surveillance de la qualité de l'air intérieur se met en place progressivement notamment dans les établissements accueillant des enfants². Les moyens d'aération devront être évalués et la mesure du formaldéhyde, du benzène et du dioxyde de carbone sera réalisée dans certains établissements recevant du public avec des dispositions particulières de prévention de la qualité de l'air³. Les mesures de polluants seront en particulier mises en regard des valeurs guides pour l'air intérieur et de valeurs déclenchant des investigations complémentaires.

1.2 Objet de la saisine

Les VGAI sont 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'effets sans seuil de dose identifiés, les VGAI sont exprimées sous la forme de concentrations correspondant à des probabilités de survenue d'un effet morbide ou d'une pathologie.

L'expertise de l'Anses repose sur une méthode d'élaboration des VGAI actualisée pour les substances pour lesquelles l'exposition par inhalation est majoritaire (Anses, 2016). Cette expertise permet la proposition de VGAI pour le formaldéhyde (2007), le monoxyde de carbone (2007), le benzène (2008), le naphthalène (2009), le trichloroéthylène (2009), les particules (2010), le tétrachloroéthylène (2010), le dioxyde d'azote (2013), l'acroléine, l'acétaldéhyde (2014) et l'éthylbenzène (2016).

Le toluène fait l'objet du présent rapport.

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

² Comme prévu par le code de l'environnement – Article R 221-30 à 221-37 modifiés par le décret 2015-1000 du 17 août 2015

³ Décret n°2012-14 du 5 janvier 2012 modifié par le décret n°2015-1926 du 30 décembre 2015

1.3 Modalités de traitement : moyens mis en œuvre et organisation

Pour poursuivre les travaux d'expertise relatifs aux VGAI réalisés à l'Anses depuis 2005, une nouvelle organisation 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 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 dangers et des risques pour la santé humaine (population générale et travailleurs) liés à la qualité des milieux aériens.

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

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

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

1.4 Prévention des risques de conflits d'intérêts.

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

Les déclarations d'intérêts des experts sont publiées sur le site internet de l'agence (www.anses.fr).

2 Introduction

Selon la définition retenue par l'Anses, une VGAI, est une valeur numérique associée à un temps d'exposition correspondant à une concentration dans l'air d'une substance chimique en dessous de laquelle aucun effet sanitaire ou aucune nuisance ayant un retentissement sur la santé (dans le cas de composés odorants) ne sont en principe attendus pour la population générale. Cette définition est généralement applicable dans le cadre de valeurs guides construites pour protéger d'effets à seuil de dose. Dans le cas d'effets sans seuil de dose identifié, tels que les effets cancérogènes pour lesquels un mode d'action génotoxique est évoqué, les valeurs guides sont exprimées sous la forme de niveaux de risque correspondant à une probabilité de survenue de la maladie.

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

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

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

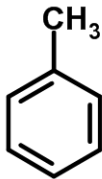
3 Informations générales

3.1 Identification de la substance

Ce chapitre est un résumé de la fiche toxicologique de l'INERIS (INERIS, 2016).

Le toluène est un hydrocarbure aromatique appartenant à la famille des composés organiques volatils (COV). Cette substance fait partie d'un groupe de produits chimiques appelés « composés BTEX », qui comprend aussi le benzène, l'éthylbenzène et le xylène.

Tableau 1 : Identification du toluène

Numéro CAS, EINECS, etc.	CAS : 108-88-3 EINECS : 203-625-9
Nom	Toluène
Synonymes	Méthylbenzène, phénylméthane
Formule brute	C ₇ H ₈
Formule développée	

3.2 Propriétés physico-chimiques

Le toluène est un liquide volatil, faiblement soluble dans l'eau. Il est utilisé comme intermédiaire de synthèse (fabrication du benzène, etc.), comme solvant (peinture, encre, produits pharmaceutiques et cosmétiques) ou comme additif (essence).

Tableau 2 : Propriétés physico-chimiques du toluène

Propriétés de la substance		Sources consultées
Forme physique	Liquide	HSDB (https://toxnet.nlm.nih.gov/cgi-bin/sis/search2/f?./temp/~TWDakb:1) consulté le /11/2017)
Masse molaire (g/mol)	94,14	
Point d'ébullition	110,6 °C	
Point de fusion	-94,95 °C	
Pression de vapeur	29 922 Pa à 20°C	
Densité	0,8669 (liquide) 3,2 (vapeur)	
Point d'éclair (en coupelle fermée)	4,4°C (1013hPa)	
Facteurs de conversion	1 ppm = 3,76 mg.m ⁻³ à 25°C	
Solubilité dans l'eau	0,519 g/L at 25°C	
Solubilité dans les solvants organiques	Soluble dans les solvants organiques	


Propriétés de la substance	Sources consultées
Seuil olfactif	2,5 ppm (soit 10 mg.m ⁻³) (INRS, 2005) 2,14 ppm (soit 8 mg.m ⁻³) (INERIS, 2016) 1 mg.m ⁻³ (OMS, 2000)

3.3 Réglementation

3.3.1 Classification européenne

Dans le cadre de la mise en place du Système Global Harmonisé (SGH) au sein de l'Union Européenne, le règlement (CE) n°1272/2008 ou CLP (Classification, Labelling, Packaging) définit les obligations concernant la classification, l'étiquetage et l'emballage des substances et des mélanges.

Tableau 3 : Classification harmonisée du toluène selon le règlement CLP, au 01/02/2017

	ATP du CLP	Classes et catégories de danger	Mentions de danger	Pictogrammes
Règlement (CE) N°1272/2008	00	Inflammable - Flam Liq 2 Irritation - Skin Irrit 2 Danger par aspiration – Asp Tox 1 Toxicité spécifique pour certains organes à la suite d'une exposition unique - STOT RE 2 STOT RE 3 Toxique pour la Reproduction Repr 2	H225 : liquide et vapeurs très inflammables H315 : Provoque une irritation cutanée H304 : Peut être mortel en cas d'ingestion et de pénétration dans les voies respiratoires H336 : Peut provoquer somnolence ou vertiges H361d : Susceptible de nuire à la fertilité ou au fœtus	

(Source Echa : <https://echa.europa.eu/fr/information-on-chemicals/cl-inventory-database/-/discli/details/30426>, consulté le 01/02/2017)

3.3.2 Règlement (CE) n°1907/2006 dit Règlement Reach

Dans le cadre de la réglementation européenne préexistante concernant l'évaluation et le contrôle des risques présentés par les substances existantes, régie par le règlement n° 793/93, le toluène a fait l'objet d'une évaluation des risques (UE, 2003).

Dans le cadre du règlement Reach, le toluène a fait l'objet de :

- nombreux dossiers d'enregistrement renseignant des bandes de tonnage compris entre 1 000 000 et 10 000 000 tonnes par an.
- une évaluation dans le plan d'action continu communautaire (CoRAP) en 2012 portée par la Finlande (Tukes - Finnish Safety and Chemicals Agency). Les propositions formulées concernent la valeur limite d'exposition professionnelle (VLEP) du toluène à utiliser par les déclarants dans leur rapport sur la sécurité chimique. Il est aussi recommandé que le comité européen SCOEL prennent en compte les résultats d'évaluation des risques

réalisés dans le cadre de la réglementation préexistante à REACH (UE, 2003) et fasse une revue pour savoir s'il convient de mettre à jour la VLEP recommandée pour le toluène.

- une analyse de meilleure option de gestion de risque (Risk Management Option Analysis ou RMOA) réalisée par le Danemark (Danish EPA) et finalisée le 12/01/2017. Il a été conclu qu'aucune autre action réglementaire n'était nécessaire pour le moment.
- une restriction au sens du règlement (CE) n°1907/2006, car il est inscrit à l'annexe XVII limitant son utilisation ou la mise sur le marché pour un usage précis: Ne peut pas être mis sur le marché ni utilisé en tant que substance ou comme constituant de préparations à une concentration égale ou supérieure à 0,1 % en masse dans les adhésifs et dans les peintures par pulvérisation destinés à la vente au public. Les États membres appliquent ces mesures depuis 15 juin 2007 (INERIS, 2016).

(Source Echa : <https://echa.europa.eu/fr/substance-information/-/substanceinfo/100.003.297> , consulté le 01/02/2017)

3.4 Sources d'émission

3.4.1 Utilisation

Le toluène est utilisé dans les produits suivants : carburants, graisse et lubrifiants, produits antigel, biocides (désinfectants et antiparasitaires pour animaux), produits de traitement de surfaces non métalliques, du cuir et de textiles, encres et toners, cirages et cires colorants, colles et agents d'étanchéité (ECHA, 2016).

Il est utilisé en mélange avec le benzène et le xylène pour améliorer l'indice d'octane de l'essence automobile. Il est également présent dans certains produits pétroliers. Il est utilisé isolément pour la fabrication du benzène, comme intermédiaire de synthèse, comme solvant dans les peintures, les adhésifs, les encres, les produits pharmaceutiques, et comme additif dans les produits cosmétiques (INERIS, 2016).

Le toluène a été identifié comme potentiellement émis par des produits de construction et de décoration et a été inclus à la liste de l'étiquetage des produits de construction et de décoration suite au décret n°2011-321 du 23 mars 2011 et de l'arrêté du 19 avril 2011 (modifié).

3.4.2 Situations d'exposition et données de concentration dans l'air

3.4.2.1 Milieu intérieur

3.4.2.1.1 Situations d'exposition

A l'intérieur des locaux, les processus de combustion sont des sources connues d'émission de toluène. Les matériaux de construction et d'ameublement, ainsi que les produits de bricolage et d'entretien sont également des sources potentielles de toluène (Anses, 2015). Une étude s'intéressant aux émissions lors de la combustion d'encens et de bougies d'intérieur a mis en évidence des niveaux de concentration relativement importants en toluène associés au phénomène de combustion (Maupetit & Squinazi, 2009).

3.4.2.1.2 Données de concentration dans l'air intérieur

Les données de concentrations dans l'air intérieur recensées dans la littérature ne concernent que des données de concentrations françaises. Huit publications ont été identifiées à partir de la

requête lancée⁴ dans la base de données Scopus en date du 30 mars 2017 dont 2 portant sur l'analyse des données de la campagne nationale de l'OQAI menée de 2003 à 2005.

Le toluène a été mesuré en 2003-2005 dans 541 logements par prélèvements passifs sur un support adsorbant de type Carbograph 4 (Mesure des composés organiques volatils) sur une durée de 7 jours. Ces données ont été extrapolées à l'ensemble des résidences principales de France métropolitaine continentale intégrant l'échantillonnage représentatif des logements français. **La médiane des concentrations en toluène dans la chambre principale (ou pièce assimilée) est égale à 12,2 $\mu\text{g}\cdot\text{m}^{-3}$ avec un maximum à 412,2 $\mu\text{g}\cdot\text{m}^{-3}$** (OQAI, 2006). La concentration médiane de 110,4 $\mu\text{g}\cdot\text{m}^{-3}$ dans les garages attenants et communiquant avec les logements est supérieure à celles mesurées dans l'ensemble des logements (maximum à environ 1800 $\mu\text{g}\cdot\text{m}^{-3}$).

La Figure 1 rapporte les distributions des concentrations dans les logements français (chambre principale ou pièce assimilée et garage communiquant avec le logement).

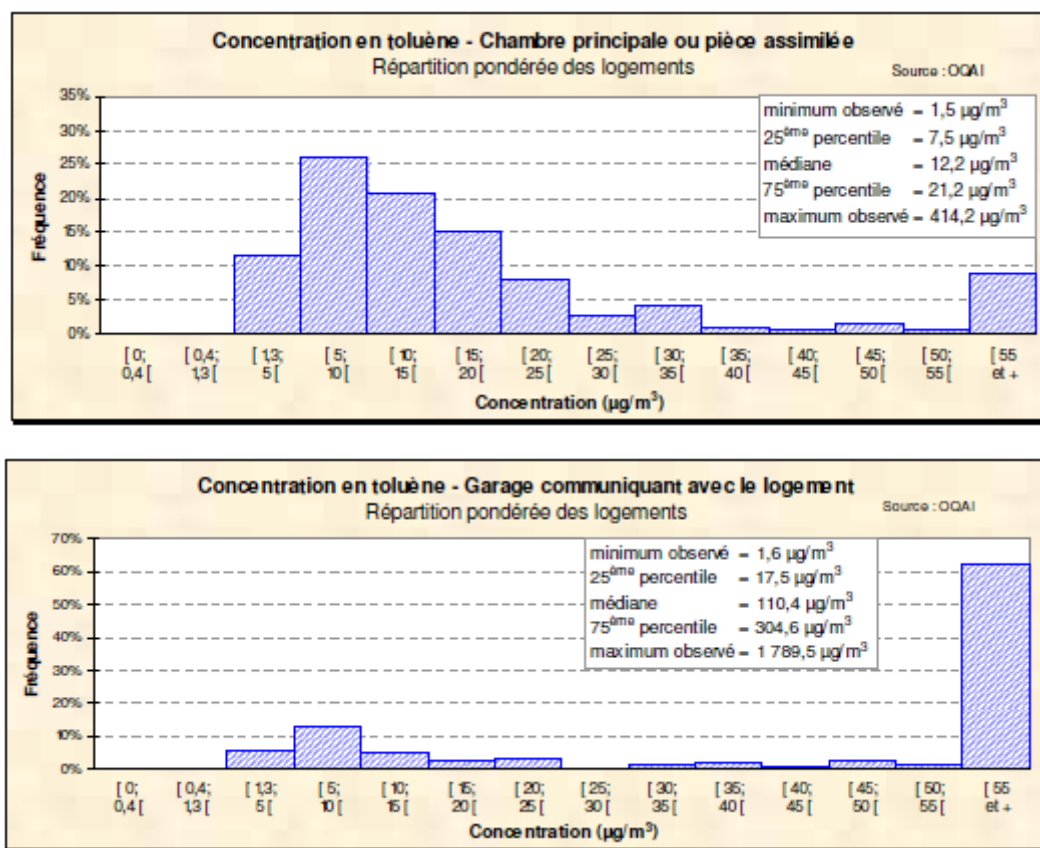


Figure 1 : Concentrations en toluène mesurées lors de la campagne nationale dans les logements français entre 2003 et 2005 (OQAI, 2006)⁵

L'analyse statistique des données de la campagne nationale dans les logements français de l'OQAI réalisée par Duboudin (2009) a mis en évidence 4 groupes de polluants dont les concentrations sont corrélées entre elles. Le 1^{er} groupe est composé d'hydrocarbures aromatiques

⁴ (TITLE-ABS-KEY ("toluene ") AND TITLE-ABS-KEY ("indoor air ")) AND PUBYEAR > 2004 AND (LIMIT-TO (AFFILCOUNTRY , "France ")) AND (LIMIT-TO (LANGUAGE , "English ") OR LIMIT-TO (LANGUAGE , "French "))

⁵ La répartition pondérée correspond aux résultats sur l'échantillon redressé sur plusieurs variables (par exemple type de logement et année de construction - méthode CALMAR) afin qu'il soit représentatif de l'ensemble des résidences principales de France métropolitaine continentale.

dont le toluène, les isomères du xylène (m/p-xylènes et o-xylène) et l'éthylbenzène (OQAI, 2011). Ces résultats vont dans le sens de sources communes d'émission pour ces polluants.

Dans le cadre des actions de l'OQAI dédiées aux bâtiments performants en énergie, des données de concentration ont été publiées pour 72 logements de bâtiments PREBAT (Plateforme de recherche et d'expérimentation sur l'énergie dans le bâtiment) construits ou rénovés entre 2008 et 2013. Les données validées en 2015 concernent des mesures réalisées dans la chambre et le séjour au moyen de tubes passifs exposés 7 jours à 2 périodes différentes, en chauffe et hors chauffe. La concentration médiane est de 5,7 $\mu\text{g.m}^{-3}$ en période hors chauffe et de 6,5 $\mu\text{g.m}^{-3}$ en période de chauffe (maximum à 52,9 $\mu\text{g.m}^{-3}$) (OQAI, 2016). Derbez *et al.* (2014) décrivent les données de mesures réalisées dans 7 maisons performantes en énergie juste après la construction et avant occupation et sur 2 saisons différentes (hiver et été), au moyen de tubes passifs (Radiello®) exposés 7 jours. La concentration en toluène variait entre 2 et 552 $\mu\text{g.m}^{-3}$. Le maximum correspond à une mesure unique avant l'occupation du logement.

L'étude européenne OFFICAIR a documenté des concentrations en toluène dans l'air intérieur de 37 immeubles de bureau, neufs ou intégralement rénovés depuis moins de 10 ans, recrutés sur la base du volontariat dans 8 pays européens dont la France. Les concentrations médianes en toluène dans l'air intérieur en fonction des saisons étaient de 4,7 $\mu\text{g.m}^{-3}$ en été (2012) et 3,1 $\mu\text{g.m}^{-3}$ en hiver (2012-2013). Les mesures ont été réalisées au moyen de tubes passifs (Radiello®) exposés 5 jours (du lundi matin au vendredi soir) en période d'occupation avec un nombre médian de 8 occupants (n=148 pièces) (Mandin *et al.*, 2017a).

Les premiers résultats de la campagne Bureaux de l'OQAI ont été présentés à l'occasion d'un colloque organisé par l'INRS et l'OQAI en décembre 2017 (Mandin *et al.*, 2017b). 129 immeubles ont été instrumentés entre juin 2013 et novembre 2017 (Prélèvement actif sur tube Tenax pendant 6h à un débit de 20 mL.min^{-1}). Les concentrations en toluène mesurées dans cette campagne sont en moyenne de 4,2 $\mu\text{g.m}^{-3}$ (n=423, maximum dépassant 650 $\mu\text{g.m}^{-3}$).

Enfin, dans le cadre de la phase pilote de la campagne nationale de l'OQAI dans les écoles, des mesures des concentrations en toluène au moyen de tubes passifs (Radiello®) exposés 5 jours (du lundi matin au vendredi soir) ont été réalisés dans 51 salles de classe de 17 écoles entre janvier et juin 2010 (Canha *et al.*, 2016). Les concentrations moyennes en toluène dans l'air intérieur étaient de 6,1 \pm 6,4 $\mu\text{g.m}^{-3}$ en période de chauffe (n=30 salles de classe) et 3,8 \pm 1,7 $\mu\text{g.m}^{-3}$ en période hors chauffe (n=21 salles de classe).

Le Tableau 4 synthétise les articles publiés dans la littérature rapportant des concentrations en toluène mesurées dans l'air intérieur de différents environnements intérieurs en France.

Tableau 4 : Concentrations publiées en toluène dans l'air intérieur en France

Étude Source	Ville (région)	Description de l'étude	Données sur la technique de mesure	Concentration mesurée
Tumbiolo <i>et al.</i> 2006	Nice	1 Terminal d'aéroport Novembre 2003	SPME– fibre Carboxen dans du polydimethylsiloxane (CAR/PDMS) Analyse GC/MS	n = 1 131 $\mu\text{g.m}^{-3}$ La concentration la plus élevée a été mesurée pour le toluène. En général pour les BTEX, l'article évoque comme source la combustion (ou l'évaporation) continue des carburants pour avions
Allou <i>et al.</i> 2008	Strasbourg et environs (Alsace)	20 bibliothèques universitaires Mai et juin 2005	Prélèvement passif (Radiello®), Support Charbon actif, sur 4 à 7 jours (Débit de diffusion : 68 mL.min^{-1}) Désorption au dichlorométhane Analyse GC-PID	n = 20 3,8 $\mu\text{g.m}^{-3}$ (\pm 2,6) (moyenne) Maximum : 10,7 $\mu\text{g.m}^{-3}$ (\pm 1,4) – niveau élevé attribuable à la communication avec des zones de laboratoires

Étude Source	Ville (région)	Description de l'étude	Données sur la technique de mesure	Concentration mesurée
Hulin <i>et al.</i> (2010)	Clermont-Ferrand et zones rurales voisines (Auvergne)	114 logements d'enfants 2003-2004 (été/hiver) sur Clermont-Ferrand 2006-2007 sur les zones avoisinantes	Prélèvement passif (Radiello®) sur 7 jours	n = 112 20,2 µg.m ⁻³ (médiane) [2,1–522,5] Concentrations 2 fois plus élevées en ville par rapport aux concentrations en zone rurale
Rames <i>et al.</i> (2012)	choix de 14 sites d'anciennes usines à gaz reconverties en zone tertiaire répartis sur toute la France a priori représentatifs	bureaux situés au RDC Hiver/été 2010	Prélèvement par canister (Summa®) et prélèvement passifs (Gore®) en parallèle de 24 à 48 heures	n = 45 médiane variant de 0,63 à 5,64 µg.m ⁻³ selon la saison et le système de prélèvement Maximum : 35 µg.m ⁻³ (prélèvement dynamique en été)
Derbez <i>et al.</i> (2014)	4 régions de France (Centre, Pays-de-la-Loire, Ile-de-France and Rhône-Alpes)	7 maisons neuves individuelles - BBC Entre février 2009 et juillet 2010 (avant occupation, été et hiver)	Prélèvement passif (Radiello®), support Carbograph sur 7 jours Analyse GC/FID-MS	concentrations variant de <LQ et 15,6 µg.m ⁻³ (Eté) et 4,2 et 17 µg.m ⁻³ (Hiver). Maximum = 552 µg.m ⁻³ (pré-occupation) Ratio médian de 1,10 par rapport aux concentrations médianes de la campagne logement de l'OQAI

Les concentrations médianes ou moyennes dans l'air intérieur rapportées par ces études sont de l'ordre de grandeur du µg.m⁻³ ce qui est en accord avec les données de l'OQAI. Les niveaux les plus élevés sont rapportés pour la mesure en pré-occupation d'une maison neuve individuelle avec une certification d'efficacité énergétique (Derbez, 2014).

Le Laboratoire Central de la Préfecture de Police (LCPP) est saisi régulièrement pour évaluer l'impact de situation de pollution par des hydrocarbures sur la qualité de l'air de bâtiments d'habitations : pollution diffuse avec exposition chronique (cas de pollution de sol, d'activités industrielles ou artisanales de proximité,...) et/ou situation accidentelle avec exposition aiguë (cas de déversement de produits chimiques, de fuite de gaz, d'émanations diverses,...).

Il réalise dans ce cadre, des mesures de COV tels que le benzène, le toluène, l'éthylbenzène, les xylènes ou encore le tétrachloroéthylène pour lesquels le laboratoire est accrédité. Les mesures sont effectuées par prélèvements actifs (prélèvements de quelques heures au plus) et/ou par prélèvements passifs (7 jours). Selon le type de sources de pollutions diffuses, les concentrations en toluène mesurées dans les différents cas où le LCPP a été saisi, ont atteint 2500 µg.m⁻³ (activités de garages et/ou ateliers de réparation de « scooters ») dans l'air des logements.

En ce qui concerne les pollutions accidentelles, la majorité des cas sont consécutifs à des déversements de carburants, des concentrations très élevées en hydrocarbures aromatiques monocycliques avec notamment du toluène ont été mesurées. Par exemple, suite à un déversement d'essence pour automobile dans une cour d'immeuble, une concentration de 21 000 µg.m⁻³ a été mesurée dans la salle de bains du logement le plus impacté situé au rez de chaussée et jusqu'à 53 000 µg.m⁻³ dans une des caves de l'immeuble (Goupil *et al.*, 2017). Pour chaque cas rencontré par le LCPP, il a été observé de manière systématique une co-exposition à d'autres

hydrocarbures. Une dégradation de la qualité de l'air intérieur ne se limite généralement pas à la seule présence de toluène.

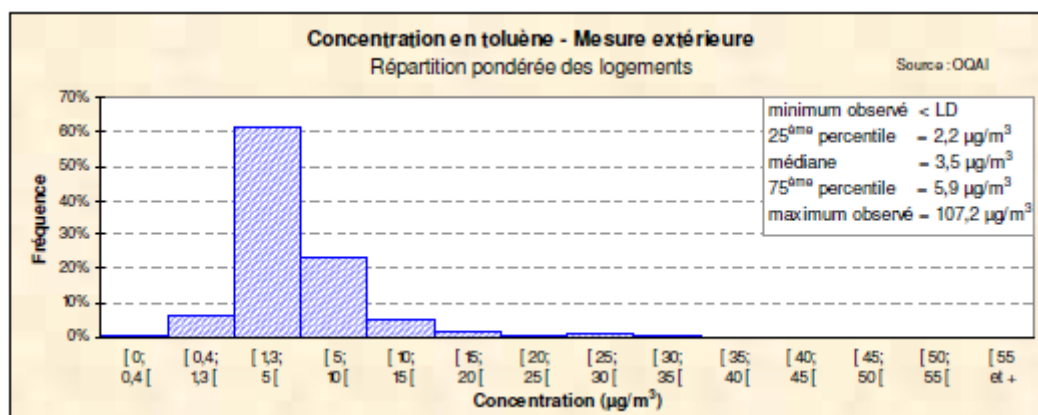
3.4.2.2 Milieu extérieur

3.4.2.2.1 Situations d'exposition

Les émissions sont renseignées pour les composés organiques volatils non méthaniques (COVNM) dans le cadre du bilan national du Centre interprofessionnel technique d'études de la pollution atmosphérique (CITEPA). En 2012, le 1^{er} contributeur est le secteur résidentiel/tertiaire (41%) reposant sur l'utilisation de solvants à usage domestique ou dans le bâtiment (peintures, colles, etc.) puis l'industrie manufacturière (36%) et le transport routier (10%) (CITEPA, 2014). Des données sont précisées pour 21 familles de composés organiques dont les hydrocarbures aromatiques entrant dans les COVNM. En premier ressort l'industrie manufacturière à 45% puis le secteur résidentiel et tertiaire (26%) et le transport routier (13%).

3.4.2.2.2 Concentrations dans l'air extérieur

D'après l'OQAI (Figure 2), la médiane des concentrations mesurées par prélèvement passif sur support adsorbant de type Carbograph 4 sur 7 jours en extérieur lors de la campagne nationale « Logements » en 2003-2005 était de 3,5 µg.m⁻³ et le maximum de 107,2 µg.m⁻³.



LD : Limite de détection (= 0,4 µg.m⁻³), LQ : Limite de Quantification (= 1,3 µg.m⁻³)

Figure 2 : Concentrations en toluène mesurées en extérieur lors de la campagne nationale dans les logements français entre 2003 et 2005 (OQAI, 2006)

Une consultation menée auprès des Associations agréées de surveillance de la qualité de l'air (AASQA) et de laboratoires de recherche français dans le cadre des travaux d'expertise de l'Anses sur les polluants émergents dans l'air ambiant a permis d'identifier des données de mesures de toluène. Les concentrations en toluène dans l'air extérieur sont de l'ordre du µg.m⁻³. Les niveaux sont légèrement plus élevés en moyenne lorsque l'on considère l'ensemble des typologies des stations de mesures (4,4 µg.m⁻³) qu'en ne se focalisant que sur les stations situées en milieu urbain (3,4 µg.m⁻³).

3.4.3 Ratio des concentrations intérieures/extérieures

Le Tableau 5 présente le pourcentage et la répartition des logements par rapport aux ratios entre les concentrations intérieures et extérieures en toluène, mesurées lors de la campagne nationale « Logements » de l'OQAI entre 2003 et 2005. Ces données confirment que **l'air intérieur contribue le plus à l'exposition par voie respiratoire** de la population générale, compte tenu des niveaux et des temps associés à l'exposition en air intérieur. Dans plus de 90 % des logements français, la concentration intérieure est supérieure ou égale à la concentration mesurée à l'extérieur.

Tableau 5: Pourcentage et répartition des logements par rapport aux ratios intérieur/extérieur des concentrations en toluène (OQAI, 2006)

Nombre de logements pris en compte pour le calcul du ratio	Effectif national représenté ⁶	% de logements pour lesquels			Répartition pondérée des logements (%) en fonction de la valeur du ratio C_{int} / C_{ext}			
		$C_{int} < LD^*$ $C_{ext} < LD$	$C_{int} < LD$ $C_{ext} \geq LD$	$C_{int} \geq LD$ $C_{ext} < LD$] 0 ; 1 [[1 ; 5 [[5 ; 50 [> 50
504	21 418 890	0,0	0,0	0,5	3,9	63,7	29,6	2,4

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

Au vu des mesures dans différents environnements rapportées dans ce chapitre, l'exposition de la population générale serait de l'ordre du $\mu\text{g}\cdot\text{m}^{-3}$ avec des concentrations intérieures supérieures à celles mesurées dans l'air extérieur.

Le toluène est un COV dont les principales sources dans l'environnement sont liées au processus de combustion de matières organiques, à l'émission issue de matériaux de construction et d'ameublement, ainsi que les produits de bricolage et d'entretien. Le toluène est généralement mesuré en mélange associant d'autres hydrocarbures notamment dans le cas de suspicion de pollution de l'air intérieur.

Concernant les voies d'exposition aux COV, il est en général considéré uniquement l'exposition par inhalation voire par ingestion (Weschler and Nazaroff, 2014). Celles-ci sont mieux appréhendées notamment dans le cadre de la démarche d'évaluation des risques sur la santé. L'absorption de la substance dans l'organisme est considérée par défaut comme totale.

Des travaux récents se sont intéressés à la voie cutanée qui est classiquement considérée comme négligeable. L'exposition aux polluants organiques de l'air intérieur présents en phase gazeuse par voie cutanée a été étudiée notamment pour des composés semi-volatils (phtalates, parabènes...) (Little, 2012 Weschler and Nazaroff, 2008 ; Weschler and Nazaroff, 2012). Le rôle des vêtements est aussi appréhendé dans ce cadre (Morrison, 2015 ; Morrison, 2016). Wescher & Nazaroff (2014) se sont intéressés à l'exposition cutanée aux polluants organiques en phase gazeuse de façon plus large, en considérant ceux classiquement mesurés dans l'air intérieur. Cet article montre que pour les composés aromatiques monocycliques dont le toluène, l'exposition cutanée via l'air n'est pas importante par rapport à l'exposition par inhalation.

⁶ en nombre de résidences principales françaises métropolitaines continentales.

Partie A du CES VRS : Elaboration des VGAI

4 Effets sur la santé

Le toluène a fait l'objet de plusieurs travaux au sein de l'Anses, notamment l'élaboration d'une VTR reprotoxique en 2009, d'une VLEP en 2008 et 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 (Afsset, 2008 ; Afsset, 2010 ; Anses, 2011 ; Anses, 2017a ; Anses, 2014a, b).

Les données de toxicité présentées dans ce chapitre sont reprises des rapports Anses précédemment cités hormis pour les chapitres 4.2.1 et 4.3.1 pour lesquels de nouvelles données sont présentées concernant les effets sur la santé du toluène par voie respiratoire. Une mise à jour de la bibliographie sur la période [2011-2016] a été menée afin d'identifier des données récentes pertinentes sur la toxicité générale du toluène. Le détail de cette recherche bibliographique complémentaire est présenté en Annexe 1.

4.1 Toxicocinétique

4.1.1 Chez l'Homme

Le toluène est bien absorbé par inhalation. Il se distribue dans les tissus adipeux mais est également retrouvé dans de nombreux organes. Chez l'Homme, comme chez l'animal, le toluène est majoritairement éliminé dans les urines, principalement sous forme de métabolites, et dans une moindre part au niveau pulmonaire sous forme inchangée. Environ 7 à 20 % du toluène inhalé est ainsi éliminé inchangé dans l'air expiré, tandis que 60 à 80 % sont métabolisés dans le foie pour former de l'alcool benzylique, acide benzoïque suivi d'une conjugaison avec la glycine donnant l'acide hippurique. L'acide hippurique est éliminé dans les urines, 65 % dans les 4 premières heures et 80 % dans les 20 heures ; son élimination est totale en 24 heures (demi-vie d'élimination de 3 heures environ) (Anses, 2017a ; Anses, 2014a ; Anses, 2014b). D'autres voies métaboliques mineurs sont décrites dans le rapport de l'ATSDR (2017) et ne sont pas détaillées dans ce rapport.

Le toluène gazeux est faiblement absorbé par la peau. Une étude a été conduite chez des volontaires portant une protection respiratoire et exposés au toluène sous forme de vapeurs à 2250 mg.m⁻³ pendant 3 heures (Riihimäki et Pfäffli, 1978). Les auteurs ont estimé, en mesurant le toluène exhalé inchangé, que la part de l'absorption cutanée représentait 1% de l'absorption pulmonaire théorique. Ce résultat est confirmé dans une étude plus récente portant sur des volontaires exposés au toluène au niveau du bras, sous forme de vapeurs (Kezic *et al.*, 2000). Dans cette étude, l'absorption cutanée représenterait 0,8% de l'absorption pulmonaire déterminée préalablement et la constante de perméabilité cutanée est égale à 0,14 cm.h⁻¹. Dans une étude assez récente, Kezic *et al.*, (2001) comparaient l'absorption cutanée et respiratoire du toluène et déterminaient que la constante d'absorption cutanée du toluène liquide pur appliqué sur 27 cm² de la face interne de l'avant-bras pendant 3 minutes serait égale à 1,2 mg.cm⁻².h⁻¹ (223 nmol.cm⁻².min⁻¹). Les auteurs concluaient que la différence avec des résultats plus anciens (Dutkiewicz *et al.*, 1968 cité par Kezic, 2001) présentant une constante plus élevée pourrait s'expliquer par l'altération de la peau par le toluène lui-même.

4.1.2 Chez l'animal

L'absorption du toluène est complète par voie orale. Par inhalation, le taux d'absorption est variable en fonction du niveau de ventilation (environ 90 %). Le métabolisme est identique à celui de l'Homme. Le toluène passe la barrière placentaire et est retrouvé dans le lait maternel chez l'Homme comme chez l'animal.

4.1.3 Modélisation PBPK

Il existe pour le toluène un modèle PBPK récent développé par l'équipe de R. Tardif (Marchand *et al.*, (2015)). Il s'agit d'un modèle à 5 compartiments comprenant tissu pulmonaire, tissus richement perfusés, tissu faiblement perfusé, tissus adipeux et hépatique. Chaque compartiment suit une distribution limitée par le flux sanguin et son accumulation de toluène dans les tissus est limitée par les coefficients de partage. Cette structure de modèle, qui provient d'une publication de 1993, a été évaluée pour sa capacité prédictive et a été affinée dans des publications successives pour arriver à la version de 2015 (Tardif *et al.*, 2002; Tardif *et al.*, 2007). Ce modèle existe pour caractériser les mécanismes toxicocinétiques chez le rat et chez l'Homme.

L'intérêt de ce modèle est de réduire le facteur d'incertitude (UF_H) pour sa composante toxicocinétique utilisé avec des données humaines ou animales afin de prédire des concentrations sanguines, alvéolaires et dans cette dernière version des principaux métabolites urinaires (Marchand *et al.*, 2015).

4.2 Toxicité aiguë

Ce chapitre se focalisera sur les effets respiratoires et les effets sur le système nerveux central liés à une exposition aiguë par inhalation au toluène. D'autres effets issus d'expositions chez l'Homme et chez l'animal sont documentés : cardiovasculaire, gastro-intestinal, hématologique, hépatique et rénal (ATSDR, 2017).

4.2.1 Toxicité aiguë par voie respiratoire

4.2.1.1 Chez l'Homme

La toxicité aiguë du toluène est relativement faible, quelle que soit la voie d'exposition. Des effets (ébrüité, troubles de la conscience) par action sur le système nerveux central (SNC) et des effets irritants oculaires ont été observés. Pour la voie respiratoire, les principaux effets consécutifs à une exposition aiguë au toluène correspondent à des effets irritants locaux et des effets neurologiques (céphalées, vertiges, nausées) réversibles à l'arrêt de l'exposition.

A noter qu'en cas d'expositions accidentelles ou de toxicomanies, des lésions hépatiques et rénales ont été décrites. Des expositions extrêmes au toluène ont été observées à la suite d'abus de solvants (reniflement de colle). Des études mimant ces expositions ont été réalisées et ont montré des effets sur l'axe hypothalamo-hypophysaire. Cependant, ces études ne sont pas pertinentes pour l'évaluation des situations en population générale.

Les effets d'une exposition aiguë au toluène à des concentrations nominales de 10 à 100 ppm (38 à 380 mg.m⁻³) pendant 6 heures, ont été étudiés chez 16 hommes (Andersen *et al.*, 1983). Les effets rapportés à 100 ppm sont des maux de têtes, des vertiges, une sensation d'intoxication, une irritation des voies respiratoires supérieures et des yeux. Aucune modification objectivée dans plusieurs tests psychométriques n'a été observée chez les sujets exposés au toluène comparés aux sujets non-exposés. Aucun symptôme n'a été rapporté à 10 et 40 ppm (38 à 150 mg.m⁻³).

Dans l'étude de Baelum *et al.*, (1985), 20 individus professionnels (imprimeurs) et 21 individus non professionnels ont été exposés au toluène à des concentrations nominales de 100 ppm (soit 380 mg.m⁻³) pendant 6,5 heures. 23 individus professionnels (imprimeurs) et 22 individus non-professionnels non exposés au toluène ont servi de contrôle. Dans cette étude, plusieurs tests de performance psychométrique et de perception visuelle ont été réalisés. Après une exposition à 100 ppm de toluène, les sujets exposés comparés aux sujets non-exposés ressentent un inconfort, de la fatigue, une somnolence, une sensation d'intoxication, une irritation des yeux, du nez et de la gorge. Une diminution de la dextérité manuelle, une diminution de la discrimination des couleurs et de la perception visuelle est également observée à 100 ppm pendant 6,5 heures. Il n'y a pas de

différence qui soit liée à l'exposition aiguë au toluène entre les sujets professionnels et les sujets non-professionnels.

Lammers *et al.*, (2005) ont étudié les effets de pics d'exposition dans une étude expérimentale comprenant 11 hommes (20-49 ans) qui ont été exposés par inhalation pendant 4 heures à une concentration constante de 40 ppm (150 mg.m⁻³) de toluène, ou à 3 pics de 110 ppm (~420 mg.m⁻³) pendant 30 min durant la période de 4h. Aucune différence dans les résultats des tests neurocomportementaux entre les deux types d'exposition n'a été observée.

L'étude de **Kobald *et al.*, (2015)** a été réalisée sur 33 volontaires sains répartis aléatoirement en 2 groupes (l'historique des sujets est non renseigné, âge moyen de 25 ans), un groupe contrôle de 16 individus dont 9 femmes et un groupe exposé de 17 individus dont 10 femmes. L'exposition au toluène est réalisée dans une chambre d'exposition à une concentration analytique unique de 200 ppm (~760 mg.m⁻³) pendant 40 minutes. Des tests comportementaux ont été réalisés immédiatement au terme des 40 minutes d'exposition, hors de la chambre d'exposition, il s'agit de tâches d'attention et de discrimination visuelle. Les résultats montrent un effet du toluène sur la discrimination visuelle, plus particulièrement dans la condition LOB (discrimination visuelle en présence d'un distracteur lié à l'orientation de l'objet). Ceci permet d'identifier une LOAEC de 200 ppm.

4.2.1.2 Chez l'animal

Une concentration létale CL₅₀ de 5 320 ppm (2 022 mg.m⁻³) a été rapportée chez la souris (ATSDR, 2017).

L'étude d'**Apawu *et al.*, (2015)** a été réalisée sur des souris Swiss mâle exposées au toluène corps entier à des concentrations nominales de 2 000 ou 4 000 ppm (~7 600 ou 15 100 mg.m⁻³) pendant 30 minutes. Les observations après exposition portent sur la mesure simultanée de l'activité locomotrice et l'étude de l'activité dopaminergique cérébrale après euthanasie des animaux. Les résultats montrent une libération accrue de dopamine après stimulation électrique chez les animaux exposés à 4000 ppm de toluène et des atteintes de la fonction locomotrice chez la souris adulte aux deux concentrations de 2000 et 4000 ppm. Cette étude permet d'identifier une LOAEC de 2000 ppm avec des atteintes locomotrices chez la souris Swiss mâle.

Trois autres études réalisées chez l'animal ont été identifiées et analysées sur la base du résumé (**Yoon *et al.*, 2015 ; Kodavanti *et al.*, 2015 et Gmaz *et al.*, 2012**). L'étude de Yoon *et al.*, a été réalisée chez le rat à forte concentration unique de 7000 ppm (~26 400 mg.m⁻³) (concentration analytique) pour simuler une exposition accidentelle au toluène et observer les effets sur la neurogénèse dans l'hippocampe par des marqueurs de prolifération cellulaire en histochimie. L'étude de Kodavanti *et al.*, (2015) a été réalisée chez le rat exposé au toluène par inhalation à une concentration analytique de 1000 ppm (~3 800 mg.m⁻³) et de marqueurs spécifiques du stress oxydant au niveau tissulaire ont été mesurés. L'étude de Gmaz *et al.*, (2012) a été réalisée sur des coupes de tissus cérébraux par électrophysiologie.

Ces trois études n'ont pas été jugées suffisamment pertinentes pour une analyse plus approfondie. Ce sont des études utilisant soit des fortes concentrations, ou ne permettant pas de mettre en évidence un effet néfaste.

Ainsi, parmi toutes ces études, seules les études de Kobald *et al.*, (2015) et d'Apawu *et al.*, (2015) ont été jugées pertinentes et de qualité suffisante pour une analyse approfondie.

4.2.2 Toxicité aiguë par voie orale

4.2.2.1 Chez l'Homme

L'ingestion de toluène provoque des effets systémiques similaires à ceux observés par inhalation : euphorie, hallucinations, ataxie, vomissements. Le déclenchement de troubles du rythme cardiaque, des modifications de la fonction respiration, des convulsions et des comas sont également évoqués.

4.2.2.2 Chez l'animal

La toxicité aiguë du toluène est relativement faible : les DL₅₀ sont comprises entre 5500 et 7500 mg.kg⁻¹ (ATSDR, 2017).

4.2.3 Toxicité aiguë par voie cutanée

Les effets observés lors d'une exposition aiguë par contact cutanée sont une irritation et érythème cutanés (ATSDR, 2017).

4.3 Toxicité chronique

Ce chapitre se focalisera sur les effets respiratoires et les effets sur le système nerveux central liés à une exposition chronique par inhalation au toluène. D'autres effets issus d'expositions professionnelles et chez l'animal sont documentés : cardiovasculaire, gastro-intestinal, hématologique, hépatique et rénal (ATSDR, 2017).

4.3.1 Toxicité chronique par voie respiratoire

Effet sur le système respiratoire

L'étude transversale de Bentayeb *et al.* (2013) a été réalisée sur un sous-échantillon (490 Logements) de cette campagne nationale ciblant la population de plus de 15 ans et les effets respiratoires. Cette étude a analysé plus particulièrement les symptômes respiratoires chez les personnes âgées de plus de 65 ans correspondant à 14,1% du sous-échantillon. Une corrélation entre les expositions au toluène et le 1,2,4 triméthylbenzène a été observée (0,57). Cette étude a mis en évidence une association significative entre les symptômes d'essoufflement sur les 12 derniers mois et une exposition au toluène prise individuellement ($ORa^7 = 3.36$ (IC₉₅ : 1.13–9,98)) en considérant deux catégories d'exposition (faible vs élevée basé sur la concentration médiane à 11,9 $\mu g.m^{-3}$). Cette association est à la limite de la significativité en considérant une variable continue pour l'exposition au toluène ($ORa = 1.36$ (IC₉₅ : 0.96-1.95)).

L'étude transversale de Billionnet *et al.* (2011) a été réalisée sur le même sous-échantillon (490 logements) de cette campagne nationale ciblant la population de plus de 15 ans et les effets respiratoires. Cette étude ne met pas en évidence une association significative entre les symptômes d'asthme et de rhinites et une exposition au toluène prise individuellement en considérant une variable binaire (0 si exposition <21,29 $\mu g.m^{-3}$ (3^{ème} quartile) et 1 si exposition supérieure à ce quartile). Un score global d'exposition en considérant des familles chimiques dont les hydrocarbures aromatiques est associé à une augmentation du risque d'asthme ($ORa^8 = 1,12$ (IC₉₅ : 1,01–1,24)).

Effet sur le système nerveux central

Lors d'une exposition chronique par voie respiratoire, des effets sur le système nerveux central ont été mis en évidence chez l'Homme comme chez le rongeur. Les effets sont rapportés pour des concentrations plus faibles que les effets sur la fertilité ou le développement. Une exposition répétée au toluène à des concentrations mesurées comprises entre 30 et 130 ppm (115 et 490 $mg.m^{-3}$) en milieu professionnel peut induire des effets neurotoxiques sévères caractérisés par des troubles du comportement, de l'audition et de la vision des couleurs.

Ototoxicité

Chang *et al.*, (2006) ont mesuré la perte d'audition chez 58 ouvriers exposés au bruit et au toluène, chez 58 ouvriers exposés au bruit seul et chez 58 témoins de la même entreprise. Le groupe co-exposé au bruit et au toluène présentait des pertes auditives, dans les basses fréquences, plus importantes comparées au groupe exposé au bruit seul. Les auteurs ajoutent que ces pertes étaient comparables dans les trois sous-groupes (bruit+toluène) exposés au même

⁷Ajustement au genre, à l'âge, aux habitudes tabagiques, à l'humidité relative, période de l'enquête, à la présence d'animaux, à la présence de moisissures, au niveau de scolarité le plus élevé et au pourcentage de temps passé à l'intérieur.

⁸Ajustement au genre, à l'âge, aux habitudes tabagiques, à l'humidité relative, période de l'enquête, à la présence d'animaux, à la présence de moisissures, au niveau de scolarité le plus élevé et à la pollution extérieure.

niveau de bruit mais à des concentrations de 33, 107,6 et 164,6 ppm (soit ~130, 410, 620 mg.m⁻³). Il paraît difficile, dans ce cas, de définir une LOAEC de 33 ppm sur la base de cette étude.

Toxicité neurocomportementale

Neubert *et al.*, (2001) et Gericke *et al.*, (2001) ont réalisé une étude multicentrique portant sur environ 1200 ouvriers exposés au toluène et environ 200 témoins (tests standards psychophysiologiques et psychomoteurs). L'exposition au long terme à des concentrations atmosphériques comprises entre 50 et 100 ppm (~190 et 380 mg.m⁻³) n'a pas été associée à des effets toxiques.

Seeber *et al.*, (2005) dans leur étude de suivi concluaient dans le même sens sur l'absence de preuve d'effets neurocomportementaux dus à une exposition inférieure à 50 ppm (~190 mg.m⁻³) (192 exposés).

Kang *et al.*, (2005) ont examiné chez 54 ouvriers les effets neurocomportementaux d'une exposition chronique au toluène. Les sujets ont été répartis en 3 groupes d'exposition : basse (n=21, < 10 ppm ; soit < 38 mg.m⁻³), moyenne (n=13, 20-30 ppm ; soit ~80 - 115 mg.m⁻³) et haute (n=20, 70-80 ppm ; soit ~265-300 mg.m⁻³). Le groupe le plus exposé a présenté des performances altérées dans deux tests (tapotement du doigt (finger tapping) et attention sélective (Selective Attention)).

Altération de la vision des couleurs

Zavalic *et al.*, ont étudié la vision des couleurs chez 83 témoins (non exposés), 41 employés d'une fabrique de chaussures (collage) (groupe E1) et 32 employés d'une imprimerie par rotogravure (groupe E2) exposés respectivement à des concentrations moyennes de toluène de 0, 32 et 132 ppm (soit 0, 120 et 500 mg.m⁻³ respectivement).

L'atteinte de la vision des couleurs est considérée comme une des atteintes neurologiques possibles du toluène. Elle peut être dépistée en utilisant des tests de vision des couleurs qui fournissent un indice (ICC, pour indice de confusion des couleurs). Par rapport aux témoins, l'ICC était significativement augmenté uniquement dans le groupe E2, tandis que l'indice de confusion des couleurs ajusté sur l'âge et la consommation d'alcool était significativement augmenté dans les deux groupes E1 et E2. Il est également à noter que la comparaison de l'ICC mesuré le mercredi et le lundi (soit 64 heures après la fin de l'exposition) ne montrait pas de différence statistiquement significative (Group E1 : 1,17 (0,08) vs 1,18 (0,10) ; Group E2 : 1,29 (0,10) vs 1,30 (0,11)), ce qui confirme que les effets identifiés sont bien le résultat d'une exposition chronique au toluène.

L'étude de Cavalleri *et al.*, (2000) portait sur 33 ouvriers du caoutchouc et 16 ouvriers témoins. L'exposition atmosphérique (42 ppm, soit ~160 mg.m⁻³) a été estimée par l'excrétion urinaire du toluène inchangé. La vision des couleurs a été évaluée avec le test Lanthony D-15⁹. Les auteurs ont corrélé l'effet observé à un indice d'exposition cumulée. Les ouvriers exposés pendant 117 mois présentaient une réduction subclinique de la vision des couleurs (par rapport aux témoins) dont la progression était liée à la durée de l'exposition (augmentation de 29% de l'index de confusion des couleurs¹⁰).

⁹ Le test de Farnsworth 15 Hue désaturé de Lanthony est un test qualitatif qui permet de détecter les déficiences partielles ou totales de la distinction des couleurs (dyschromatopsies). Le sujet doit ordonner 15 pastilles dont la "couleur" ne diffère que par la tonalité, en partant de la pastille de référence. Ce test semble être le plus efficace dans la détection des dyschromatopsies acquises, particulièrement du domaine bleu-jaune (Smith *et al.* 1991). Cependant son manque de sensibilité peut être responsable de sous estimations lors de dyschromatopsies complexes (Geller et Hudnell, 1997 ; Iregren, 2002).

¹⁰ L'ICC est un indice qui permet de quantifier les erreurs dans le test de Lanthony. Il correspond au ratio entre le Total Colour Distance Score du patient et la valeur optimale de ce score basé sur la somme des distances mesurées entre les points du test de vision des couleurs. Une altération de la vision des couleurs se traduit par un ICC supérieur à 1.

L'étude longitudinale de Campagna *et al.*, (2001) rapporte des altérations de la vision des couleurs chez 72 imprimeurs exposés au toluène (36 ppm, soit $\sim 140 \text{ mg.m}^{-3}$) dans la zone de respiration du travailleur, à la date des tests, test de Lanthony D-15). Ces ouvriers avaient une ancienneté moyenne de 18 ans au cours de laquelle les expositions ont été progressivement réduites. Les résultats doivent être analysés en regard des expositions passées : le toluène contribuait pour 72% de l'exposition cumulée en hydrocarbures totaux (calculé à partir du Tableau 2 de cette publication).

Schaper *et al.*, (2004) ont réalisé une étude de suivi sur 4 ans. La vision des couleurs a été évaluée avec le test Lanthony D-15. Les expositions moyennes étaient de 26 ± 21 ppm (soit $\sim 100 \text{ mg.m}^{-3} \pm 80 \text{ mg.m}^{-3}$) pour les imprimeurs (groupe le plus exposé). Les durées moyennes d'exposition étaient de 23 ± 6 ans pour les ouvriers les plus longuement exposés. Les résultats ne montrent aucun effet significatif du toluène quelles que soient l'intensité ou la durée de l'exposition.

Paramei *et al.*, (2004) ont réalisé une méta-analyse comprenant 4 études (dont Cavalleri *et al.*, 2000 et Schaper *et al.*, 2004). Ces études utilisaient le test Lanthony D-15 de discrimination des couleurs. Les auteurs n'ont pas pu démontrer d'effet négatif sur la vision des couleurs du fait de la variabilité des réponses.

L'analyse des principales études par inhalation mettant en évidence des effets neurotoxiques du toluène est reprise dans le Tableau 6.

Tableau 6 : Synthèse d'études documentant la toxicité chronique du toluène par inhalation sur le système nerveux central¹¹.

Etude	Population	Durée d'exposition	Concentrations	Effet critique	LOAEC/NOAEC	Limites
Hillefors-Berglund et al., 1995	Rats Sprague Dawley	Exposition corps entier 6 h/j, 5 j/sem, 4 sem puis 29-40 j de réversibilité	0, 40, 80, 160, 320 ppm Pureté : 99%	↘ du poids du putamen caudé et surtout de l'aire limbique subcorticale	NOAEC = 40 ppm LOAEC = 80 ppm	<ul style="list-style-type: none"> - Résultats de l'analyse des concentrations en toluène non indiqués - Durée de réversibilité argumentée comme étant le temps de congé annuel pour un travailleur exposé au toluène : durée probablement trop longue pour objectiver un effet sur la prolactine chez le rat - Exposition de 4 semaines de durée trop courte -> non extrapolable à une exposition professionnelle
Abbate et al., 1993,	Travailleurs (hommes)	Ancienneté : 12-14 ans	Toluène air ambiant 97 ppm Acide hippurique urinaire 2,7 g.L ⁻¹	↗ significative des latences des ondes mesurées (I, III, et V)	LOAEC = 97 ppm	<ul style="list-style-type: none"> - Pas de donnée sur la variabilité de l'exposition - Moment peu précis où le test est réalisé - Pas de femme prise en compte dans l'étude - Peu d'informations sur le groupe témoin - Pas de prise en compte des expositions sonores extra professionnelles - Pas d'effet dose évalué - Possibilité d'exposition cutanée au toluène

¹¹ Ces études sont celles qui ont permis de construire des VTR par différents organismes internationaux (cf. chapitre 5.2)

Etude	Population	Durée d'exposition	Concentrations	Effet critique	LOAEC/NOAEC	Limites
						- Possibilité d'exposition à d'autres solvants
Andersen et al., 1983	Etudiants (hommes)	4 jours consécutifs en chambre d'exposition pendant 8 h (1h30 à la concentration nulle, 30 min en concentration croissante de toluène, 6 h à la concentration cible en toluène)	0, 10, 40, 100 ppm Pureté : 99,7%, pas d'autres solvants associés	Qualité ressentie de l'air et perception olfactive sont corrélées au niveau d'exposition ; A 100 ppm : légère irritation des yeux et du nez, maux de tête, vertiges et sensation d'intoxication, impression de travail plus fatiguant	NOAEC = 40 ppm	- Pas de femme - Exposition de courte durée (6 h à chaque concentration cible) - Pas d'agent masquant de l'odeur : même si le niveau d'exposition n'a pas été communiqué aux sujets, ceux-ci ont perçu les niveaux relatifs
Boey et al., 1997	Travailleurs	4,9 ans (1-13 ans, SD : 3,5)	Toluène air ambiant moyenné sur la journée de travail : 91 ppm (Prélèvement individuel) Toluène sanguin : 1,25 µg.mL ⁻¹ (SD : 0,37) (prélèvement à la fin de la journée de travail)	↘ significative des performances (ajustées sur le niveau d'étude) pour les tests mémoire verbale, digit span, reproduction visuelle, trail making, symbol digit, grooved peg board	LOAEC = 91 ppm	- Groupe témoin exposé à 12 ppm de toluène. - Pas de prise en compte de la consommation d'alcool - Manque d'information sur les critères d'exclusion mais cf. Foo et al., 1990 - Pas d'information sur le sexe - Possibilité d'exposition cutanée au toluène et d'exposition à d'autres solvants
Cavalleri et al., 2000	Travailleurs	117 mois (SD : 93,9)	Toluène urinaire : 63 µg.L ⁻¹ (SD : 27,1) (prélèvement avant et après le travail de l'après midi) Calcul d'un indice d'exposition cumulée = toluène urinaire x durée	↗ statistiquement significative de l'indice de confusion des couleurs (non corrélé au toluène urinaire mais corrélé modérément à l'indice d'exposition cumulé)	LOAEC = 42 ppm (estimation)	- Estimation de l'exposition d'après le toluène urinaire et d'après des données antérieures. - Possibilité d'exposition cutanée au toluène

Etude	Population	Durée d'exposition	Concentrations	Effet critique	LOAEC/NOAEC	Limites
			d'exposition			
Eller <i>et al.</i> , 1999	Travailleurs (hommes) Groupe 1 : 30 personnes Groupe 2 : 49 personnes	Groupe 1 : 1-12 ans Groupe 2 : 13-40 ans	Groupe 1 : <20 ppm d'après les auteurs Groupe 2 : environ 100 ppm avant 1983 (soit plus de 13 ans avant le début de l'étude) et <20 ppm ensuite d'après les auteurs	<u>Groupe 2</u> : ↗ significative de fréquence des difficultés de concentration ressenties ↗ significative du temps de réalisation (mais pas du nombre d'erreurs) au test Bourdon Wiersma ↘ statistiquement significative des performances au test finger tap main gauche	NOAEC = 20 ppm LOAEC = 100 ppm	- L'exposition du groupe 2 était basée sur des expositions historiques qui pourraient être supérieure à 100 ppm pendant plus de 27 ans. - Possibilité d'exposition cutanée au toluène et à d'autres solvants
Foo <i>et al.</i> , 1990	Travailleurs (femmes)	5,7 ans (SD : 3,2)	Toluène air ambiant moyenné sur la journée de travail : 88 ppm (SD : 3) (Prélèvement individuel par pompe portable) Toluène sang veineux : 1,25 mg.L ⁻¹ (SD : 0,37)	↘ significative des performances (ajustée sur le niveau d'étude) chez les exposés au toluène pour les tests rétention visuelle Benton, reproduction visuelle, trail making, grooved peg board, digit span, digit symbol	LOAEC = 88 ppm	- Le groupe témoin a été exposé au toluène (toluène air ambiant : 13 ppm, toluène sang veineux : 0,16 mg.L ⁻¹) - Pas de prise en compte de la consommation d'alcool - Pas de relation dose effet , pas de NOAEC - Possibilité d'exposition cutanée au toluène et à d'autres solvants
Murata <i>et al.</i> , 1993	Travailleurs (hommes)	11 ans (1-36)	Toluène air ambiant : estimé à 83 ppm Toluène sanguin : 526 µg.L ⁻¹ (147-1119) (prélèvement juste avant mesures)	↘ significative du CV _{RR} (sans variation de fréquence cardiaque) et des vitesses maximales de conduction sensorielle et motrice chez les	LOAEC = 83 ppm	- Travailleurs exposés sont appariés sur l'âge mais pas sur la consommation d'alcool - Manque de données sur les conditions de mesure de la concentration en toluène dans

Etude	Population	Durée d'exposition	Concentrations	Effet critique	LOAEC/NOAEC	Limites
			électrophysiologiques) Acide hippurique urinaire : 1,61 g.L ⁻¹ (0,94-3,90) (prélèvement à 17h le lendemain)	exposés sans corrélation avec les concentrations sanguines de toluène, les concentrations urinaires d'acide hippurique et les durées d'exposition		l'air et sur le moment de réalisation des mesures électrophysiologiques - Possibilité d'exposition cutanée au toluène et d'autres solvants
Nakatsuka et al., 1992	Travailleurs Groupe 1 : 174 pers. (63 ♂, 111 ♀) Groupes 2 et 3 : exposés à d'autres solvants (xylènes, alcool isopropylique)	-	Groupe 1 : exposés majoritairement au toluène (>90%), moyenne géométrique ♂ : 44 ppm, ♀ : 47,5 ppm Groupe 2 : tétrachloroéthylène Groupe 3 : mélange tétrachloroéthylène trichloréthylène	Pas de diminution de la vision des couleurs chez les exposés	<u>Hommes</u> : NOAEC = 44 ppm <u>Femmes</u> : NOAEC = 47,5 ppm	- Manque de données sur les critères d'exclusion, sur la durée de l'exposition - Pas de prise en compte de la consommation d'alcool - Exposition à plusieurs solvants et possibilité d'exposition cutanée
Neubert et al., 2001,	Travailleurs - Groupe EXPO-1 : 315 ♂, 76 ♀ - Groupe EXPO-2 : 523 ♂, 36 ♀ - Groupe EXPO-3 : 284 ♂, 0 ♀ - Groupe EXPO-4 : 56 ♂, 0 ♀	Ancienneté dans le poste non connue, tests effectués avant et après la journée de travail pour évaluer un effet aigu	Toluène sanguin (en début et en fin de travail, répartition en 4 groupes suivant la valeur fin de travail) : Groupe EXPO-1 : 13-85 µg.L ⁻¹ Groupe EXPO-2 : >85-340 µg.L ⁻¹ Groupe EXPO-3 : >340-850 µg.L ⁻¹ Groupe EXPO-4 : >850 µg.L ⁻¹ Toluène air ambiant (prélèvement par pompe	↳ de la performance au test fréquence seuil de fusion après la journée de travail dans le groupe EXPO-4 par rapport aux deux groupes témoins poolés (mais le score était encore plus faible avant la journée de travail)	NOAEC = 39 ppm LOAEC = 81 ppm	- L'objectif de l'étude est d'évaluer l'effet d'une exposition courte (1jour de travail) mais les sujets ont été exposés de façon chronique ce qui pourrait masquer un éventuel effet aigu. - Manque de données sur la consommation moyenne d'alcool, sur la durée de l'exposition et sur les critères d'exclusion - Possibilité d'exposition cutanée au toluène et d'exposition à plusieurs solvants

Etude	Population	Durée d'exposition	Concentrations	Effet critique	LOAEC/NOAEC	Limites
			portable, résultat moyenné sur les 6h de travail) Groupe EXPO-1 : 24 mg.m ⁻³ (mardi), 18 mg.m ⁻³ (jeudi) Groupe EXPO-2 : 75 mg.m ⁻³ (mardi), 74 mg.m ⁻³ (jeudi) Groupe EXPO-3 : 148 mg.m ⁻³ (mardi), 138 mg.m ⁻³ (jeudi) Groupe EXPO-4 : 305 mg.m ⁻³ (mardi), 313 mg.m ⁻³ (jeudi)			
Orbaek et Nise, 1989	Travailleurs (hommes)	4-43 ans (médiane : 29)	Toluène air ambiant moyenné sur journée de travail (prélèvement par pompe portable) : - Imprimerie A : 43 mg.m ⁻³ (4-413) (soit 11 ppm), - Imprimerie B : 157 mg.m ⁻³ (23-542) (soit 41 ppm) (>300 mg.m ⁻³ avant 1980). Toluène sang veineux : <0,05 à 0,65 µmol.L ⁻¹ (médiane : 0,08) (prélèvement le lundi matin avant le début du travail)	↑ t significative de fréquence des symptômes neurasthéniques ressentis (fatigue, troubles de mémoire ; difficulté de concentration, irritabilité, paresthésie) Diminution significative des scores [ajustés sur l'âge mais il existe une contradiction entre texte et titre table III] pour les tests synonymes, Benton, digit symbol.	Pas de NOAEC	Possibilité d'exposition cutanée au toluène et à d'autres solvants

Etude	Population	Durée d'exposition	Concentrations	Effet critique	LOAEC/NOAEC	Limites
Vrca <i>et al.</i> , 1995	Travailleurs	21,4 ans (SD 7,4)	Toluène air ambiant : 40-60 ppm. Toluène sanguin : 0,036 mg.L ⁻¹ (SD : 0,025). Acide hippurique urinaire : 0,426 g/g créatinine avant, 0,485 g/g créatinine après Orthocrésol urinaire : 0,211 g/g créatinine avant, 0,276 g/g créatinine après	↗ significative de l'amplitude (donc excitabilité) des ondes N75, P100 et N145 chez les exposés, et de la durée du pic de l'onde P100	LOAEC = 40-60 ppm	- Manque de données sur les conditions de mesure de la concentration en toluène dans l'air - Possibilité d'exposition cutanée au toluène
Zavalic <i>et al.</i> , 1998	Travailleurs Groupe E1 : fabrique de chaussures (collage) n=41 (> 90% ♀) Groupe E2 : imprimerie rotogravure n=32 (> 90% ♂)	16 ans (SD 6,1) E1, 18 ans (SD : 6,0) E2	Toluène air ambiant (prélèvement par pompe portable sur chaque poste de travail sur un jour) : E1 : 32 ppm (11-49) ; E2 132 ppm (66-250) Toluène sang veineux (prélèvement avant le début du travail) : E1 0,01 µg/mg (0,0009-0,0079), E2 0,0042 µg/mg (0,0021-0,9422) Orthocrésol urinaire (prélèvement après la journée de travail) : E2 0,97 mg/g créatinine (0,26-4,01) E2 Acide hippurique urinaire : E2 1,87 g/g créatinine (0,322-2,875)	↗ significative de l'indice de confusion des couleurs dans le groupe E2. Indice ajusté sur l'âge et la consommation d'alcool est significativement augmentée dans les groupes E1 et E2. Corrélation entre l'indice ajusté et le toluène ambiant, le toluène sanguin, acide hippurique urinaire et orthocrésol urinaire, dans le groupe E2 (pas E1).	NOAEC = 32 ppm LOAEC = 132 ppm (sur la base de l'indice non ajusté)	- Manque de données sur l'intensité de l'exposition au toluène dans le passé - Si le groupe E2 de cette étude est à rapprocher du groupe exposé de l'étude Zavalic 1998b (même activité d'imprimerie, moyenne d'âge semblable, mêmes examens), il y a eu entre les deux études, la mise en place d'équipements de protection qui peut expliquer l'existence de contradictions entre les deux études, en particulier sur les effectifs retenus. - Répartition hommes/femmes ne permet pas d'isoler le facteur sexe - Possibilité d'exposition cutanée au toluène - Possibilité d'exposition à plusieurs solvants

Etude	Population	Durée d'exposition	Concentrations	Effet critique	LOAEC/NOAEC	Limites
						- Pas de mesure de l'acide hippurique ni de l'orthocrésol urinaires chez les témoins (marqueurs non spécifiques)

Concernant les études récentes pour une exposition long terme, 9 études chez l'Homme et 27 études animales ont été identifiées dans la littérature sur la période 2011- 2016.

Parmi les 9 études chez l'Homme, aucune n'a été jugée suffisamment pertinente ou robuste (voie d'administration inadéquate, absence d'effet observé, durée aiguë ou subchronique, études ne répondant pas à la question posée) pour remettre en cause le choix de l'étude de Zavalic *et al.*, (1998) utilisée comme étude clé par l'Anses pour la VTR chronique de l'Anses .

Parmi les 27 études chez l'animal, 5 études de neurotoxicité ont été jugées pertinentes et ont été analysées de manière approfondie (Le détail de cette recherche bibliographique complémentaire est présenté en Annexe 1).

Duncan *et al.*, (2012) décrivent une exposition intermittente chronique (3000 ppm, soit $\sim 11\ 300\ \text{mg.m}^{-3}$, 1h par jour, 3 fois par semaine, pendant 8 semaines) au toluène sur les animaux juvéniles. Cette étude ne montre pas d'effet neurotoxique significatif suite à une exposition chronique au toluène.

Sakamoto *et al.*, (2012) montrent des effets neurovasculaires du toluène chez le rat ($n=5/\text{doses}$) dès 30 ppm (soit $\sim 115\ \text{mg.m}^{-3}$) pendant 10 min d'exposition qui induisent des conséquences vasculaires sur les voies respiratoires. Le mécanisme n'est pas expliqué par les auteurs.

Huertas-Rivas *et al.*, (2012) montrent qu'une exposition unique à 1000 ppm (soit $\sim 3\ 800\ \text{mg.m}^{-3}$) chez le rat induit des troubles de l'apprentissage et des modifications de la nociception lors de stimulations électriques.

Riviera-garcia *et al.*, (2015) est une étude mécanistique sur les effets du toluène au niveau de la vision (concentration à partir de 4000 ppm, soit $\sim 15\ 000\ \text{mg.m}^{-3}$) (mécanisme passant par les récepteurs à la sérotonine et la dopamine).

Boyes *et al.*, (2016) décrivent les effets du toluène sur les cellules de la rétine de rats exposés à 10, 100 ou 1000 ppm (soit $\sim 38, 380$ et $3\ 800\ \text{mg.m}^{-3}$) pendant 13 semaines (6h par jour et 5 jours par semaine). Une altération persistante de la fonction visuelle est observée lors d'une exposition répétée au toluène à 1000 ppm.

4.3.2 Toxicité chronique par voie orale

Pour la voie orale et chez l'animal, le toluène induit des effets systémiques similaires à la voie inhalée : des atteintes du SNC, des altérations du poids du foie, des reins et du cerveau, ainsi que des altérations histopathologiques hépatiques et rénales (ATSDR, 2017).

4.3.3 Toxicité chronique par voie cutanée

L'exposition chronique au toluène par voie cutanée provoque des irritations cutanées et des dermatites de contact (ATSDR, 2017).

4.3.4 Toxicité sur la reproduction et le développement

4.3.4.1 Chez l'Homme

Des effets sur la reproduction ont été rapportés mais à des niveaux élevés d'exposition ou dans des études présentant des biais méthodologiques qui en limitent l'interprétation. Le toluène est classé reprotoxique de catégorie 2 par l'union européenne (30^{ème} ATP « adaptation to technical progress »), en raison d'effets nocifs pendant la grossesse.

L'étude de Ng *et al.*, (1992) (réalisées sur 55 employées fortement exposées, 31 faiblement exposées versus 190 employées non exposées au toluène) laisse supposer que l'exposition au toluène peut entraîner des avortements spontanés tardifs à partir de $330\ \text{mg.m}^{-3}$. Des biais sur

l'estimation des expositions ont été relevés : exposition à d'autres polluants, niveaux d'exposition mal renseignés.

Deux études épidémiologiques (réalisées sur 20 employés de sexe masculin d'une entreprise de rotogravure *versus* 44 employés non exposés) ont mis en évidence une diminution des niveaux de LH (luteinizing hormone), FSH (follicle-stimulating hormone) et testostérone sanguines pour des niveaux d'exposition faibles (autour de 100 mg.m⁻³), sans trouble de la fertilité ni altération des organes de la reproduction (Svensson *et al.*, (1992a,b). Cependant, il est important de souligner que, même si cette diminution est significative par rapport au groupe non exposé, les taux hormonaux de FSH, LH et testostérone restaient dans l'intervalle des valeurs biologiques dites normales.

D'autre part, ces effets sur la variation de la concentration sanguine en LH et testostérone n'ont pas été identifiés dans une précédente étude réalisée au Danemark, où 262 employés hommes d'une entreprise de photographie avait été exposés à des concentrations de toluène de l'ordre de 375 et 750 mg.m⁻³ au moment de l'étude (Mørck *et al.*, 1988). Les auteurs ont établi des scores d'expositions à partir de questionnaires. L'absence de groupe non exposé au toluène dans cette étude limite les conclusions.

Enfin, une étude réalisée chez des volontaires sains (5 hommes et 11 femmes) exposés pendant 3 heures à 188 mg.m⁻³ de toluène (Luderer *et al.*, 1999) n'a pas mis en évidence de variation des concentrations en FSH ou LH par rapport au groupe non exposé (5 hommes et 10 femmes). Selon Luderer *et al.*, les concentrations sanguines en toluène après 3 heures d'exposition étaient du même ordre de grandeur que celles mesurées dans les études de Svensson *et al.*, 1992a, b. Cependant, il faut souligner que le résultat de cette étude ne peut être extrapolé à une exposition chronique ou sub-chronique.

4.3.4.2 Chez l'animal

L'étude de Bowen *et al.*, (2009) montre qu'une exposition de deux fois 30min par jour chez des rats pendant la gestation (GD8 -GD20) à des concentrations de 8000 et 12 000 ppm (soit ~30 000 et 45 000 mg.m⁻³) induit des effets sur le développement (retard de croissance et malformations fœtales.

Callan *et al.*, (2015), ont exposé des rates au toluène pendant la gestation à des doses fortes (8000 et 12 000 ppm). Un effet sur la descendance a été observé en présence d'une toxicité maternelle.

Une étude sur le développement prénatal (Roberts *et al.*, 2007) réalisée chez des rates Sprague-Dawley exposées pendant la gestation du 6^{ème} au 15^{ème} jour, 6 heures par jour, à 0 – 938 – 2812 – 5625 et 11250 mg.m⁻³ montre une absence d'effet significatif sur la progéniture à 2812 mg.m⁻³. Une NOAEC a été proposée à 2812 mg.m⁻³ sur la base de l'observation d'une diminution du poids des fœtus et des retards d'ossification à 5625 mg.m⁻³. Les effets sur les mères ont été observés pour des doses de 5625 et 11250 mg.m⁻³ (diminution du gain de poids corporel pour la dose la plus élevée, ataxie).

L'étude de Thiel et Chahoud, (1997) a été réalisée chez des rates Wistar qui ont été exposées du 9^{ème} au 21^{ème} jour de la gestation, 6 heures par jour à 0 – 1130 – 2300 – 3800 et 4560 mg.m⁻³. A partir de 3800 mg.m⁻³, une diminution du poids corporel à la naissance et un retard d'ouverture vaginale d'au moins 5 jours ont été rapportés. On note également une augmentation de la mortalité post-natale avant le sevrage à 4560 mg.m⁻³. Une NOAEC a été proposée à 2300 mg.m⁻³. Une diminution du poids corporel maternel est également rapportée à 3800 et 4560 mg.m⁻³, mais de façon non statistiquement significative.

L'étude de Saillenfait *et al.*, (2007) a été réalisée sur des lots de 20-22 rats femelles gestantes Sprague-Dawley exposées à 0, 500 et 1500 ppm (soit 0 – 1900 – 5700 mg.m⁻³) de toluène, 6h/j pendant la gestation du 6^{ème} au 20^{ème} jour. Des signes de toxicité maternelle (diminution du poids et de la consommation de nourriture) et une réduction du poids fœtal (4 % par rapport aux

témoins) ont été observés à 1500 ppm mais pas d'effet tératogène, ni d'augmentation de la mortalité embryo/fœtale après administration par inhalation jusqu'à des concentrations provoquant clairement une toxicité maternelle. Le toluène à 500 ppm n'a pas provoqué d'effet toxique maternel ou de toxicité embryo/fœtale.

L'étude de Ono *et al.*, (1996) a mis en évidence des effets sur la fertilité chez le rat mâle exposé au toluène à 2250 et 7500 mg.m⁻³ : des rats Sprague-Dawley ont été exposés pendant 60 jours pour les mâles et 14 jours préconceptionnel jusqu'au 7^{ème} jour de gestation pour les femelles. Des diminutions des poids relatifs et absolus des épидидymes ainsi qu'une diminution du nombre de spermatozoïdes de 20 à 25 % ont été mises en évidence à 7500 mg.m⁻³, sans altération histopathologique ni modification du nombre des cellules spermatogéniques. Une NOAEC a été identifiée à 2250 mg.m⁻³.

Plusieurs études sur plusieurs générations ont été analysées :

Dans l'étude de Roberts *et al.*, (2003), des rats Sprague Dawley Crl:CD[SD]BR ont été exposés à 0 – 375 – 1875 et 7500 mg.m⁻³ de toluène par inhalation. Les mâles et les femelles de la première génération (parent, F0) ont été exposés 80 jours avant l'accouplement puis 15 jours pendant la période de l'accouplement, 6 heures par jour et 7 jours par semaine. Les femelles F0 gestantes ont ensuite été exposées de GD1 à GD20 puis la progéniture de LD5¹² à LD21. La génération F1 sélectionnée pour être mise à la reproduction a été exposée sur le même schéma. Un autre schéma expérimental a consisté à exposer soit les mâles, soit les femelles à 0 et 7 500 mg.m⁻³ et à les accoupler avec des animaux non exposés. Les résultats montrent que le poids moyen de la génération F1, tant chez les mâles que chez les femelles, est significativement diminué à 7 500 mg.m⁻³ chez les rats issus de deux parents exposés (p<0,01) ou issus d'une mère exposée (p<0,05), mais pas lorsqu'ils sont issus d'un couple où seul le mâle était exposé. La fertilité et les performances reproductives n'ont pas été affectées. Le poids a été mesuré pendant la période de lactation à LD1, LD4, LD14 et LD21. Dès le premier jour (LD1), et pour la plus forte dose (7 500 mg.m⁻³) le poids des rats est diminué (5,7 ou 5,9 versus 6,5 g pour les mâles, 5,3 ou 5,5 versus 6 g pour les femelles par rapport aux animaux non exposés). L'effet retenu est la diminution du poids des petits pour les générations F1 et F2. Une NOAEC a été identifiée à 1875 mg.m⁻³ en l'absence de toxicité maternelle.

Dans l'étude de Bowen *et al.*, (2009), des rates gestantes Sprague Dawley ont été exposées durant 30 minutes, 2 fois par jour, du jour de gestation GD8 à GD20, aux concentrations de 0, 30 000, 45 000 et 60 000 mg.m⁻³. Des malformations squelettiques et des tissus mous ainsi qu'une diminution significative du poids des fœtus ont été observées à partir de la première concentration testée. Aucune toxicité maternelle n'a été rapportée dans cette étude. Des cas de cryptorchidie sont observés chez 0/33, 1/36, 5/33, 5/36 fœtus aux concentrations de 0, 30 000, 45 000 et 60 000 mg.m⁻³ respectivement. Il n'est cependant pas fait mention de la répartition des cas de cryptorchidie parmi les portées examinées.

Dans l'étude de Gotohda *et al.*, (2005), des rats mâles Wistars (âge non précisé), ont été exposés à 5 625 mg.m⁻³ de toluène 4 heures par jour pendant 7 jours. Les auteurs rapportent une hypertrophie des glandes surrénales et suspectent une action du toluène sur l'axe hypothalamo-hypophysaire qui serait à l'origine de cet hypertrophie (du fait de l'augmentation en hormone corticotrope ou ACTH).

Dans l'étude de Yilmaz *et al.*, (2001), des rats mâles adultes Wistars (10 animaux/groupe) ont été exposés 2 heures par jour durant 15 et 30 jours respectivement, à un mélange de solvant contenant du toluène en concentration majoritaire (66%). La concentration de toluène administrée correspondait à 3 000 ppm (~11 300 mg.m⁻³) (Yilmaz *et al.*, 2001). Des diminutions de la LH et de la testostérone sériques ont été observées après 15 jours de traitement (diminution de

¹² LD, jour de lactation,

0,77 ± 0,07 ng.mL⁻¹). Cependant, après 30 jours d'exposition, seule la diminution de LH sérique est restée significative.

Tsukahara *et al.* (2009)¹³ ont montré en exposant à partir d'une concentration de 3,4 mg.m⁻³ des rats Long Evans (n = 4 par groupe de concentrations) pendant la gestation (du GD 14,5 au GD 18,5, exposés 90 minutes par jour à 0,34, 3,4 et 34 mg.m⁻³), une diminution dose-dépendante de la synthèse de testostérone, ce qui aboutit à une diminution de testostérone plasmatique chez les fœtus mâles (4 portées pour chaque groupe de doses avec 3 à 5 foetus au sein de chaque portée). Les auteurs ont mesuré une diminution de la synthèse d'ARNm des enzymes impliqués dans la synthèse de la testostérone (3-β-hydroxystéroïde déshydrogénase, 3β-HSD). Une NOAEC qui pourrait être identifiée serait de 0,34 mg.m⁻³. Cependant, on ne connaît pas la signification biologique de cette diminution de testostérone plasmatique :

- la testostérone plasmatique chez les fœtus mâles diminue naturellement après le 18,5^{ème} jour de gestation (Ward *et al.*, 2003). Si les autopsies des animaux traités et témoins n'ont pas été réalisées à la même phase, cela pourrait expliquer en partie cette différence de testostérone plasmatique entre fœtus traités et non traités.
- selon les recommandations de l'OCDE (2007), l'unité statistique pour les essais de toxicité pour le développement devrait être la portée et non les fœtus.

En conclusion, 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 testostérone plasmatique chez les foetus mâles à des concentrations aussi basses que 3,4 mg.m⁻³. Ces résultats montrent qu'une action du toluène au niveau hormonal est possible. Cependant, on ne connaît pas la signification biologique de cette diminution de testostérone plasmatique.

Les études animales ont montré qu'il existait un risque sur la fertilité et la reproduction. Les effets sur l'axe hypothalamo-hypophysaire et le statut hormonal (diminution de testostérone plasmatique) nécessitent d'être confirmés par d'autres études.

4.4 Génotoxicité

La plupart des études de génotoxicité *in vivo* et *in vitro* ne montrent pas d'effet génotoxique du toluène.

In vitro, le toluène n'induit pas de mutation génique sur bactéries dans plusieurs études avec ou sans activation métabolique, d'échange de chromatides sœurs, ou d'aberration chromosomique sur lymphocytes humains avec ou sans activation métabolique, de micronoyaux sur lymphocytes humains avec ou sans activation métabolique. Une étude montre des dommages à l'ADN de manière significative sur cellules HL60 exposées au toluène sans activation métabolique (augmentation dose-réponse du moment de la queue dans le test comet) (Sarma *et al.*, 2011).

In vivo, le toluène n'induit pas de dommage à l'ADN sur cellules sanguines, de moelles osseuses, ou hépatiques de souris exposées à 500 ppm (soit 1 900 mg.m⁻³) pendant 6 heures par jour, 5 jours par semaine pendant 8 semaines. Le toluène n'induit pas de formation de micronoyau dans des cellules de moelle osseuse ou des érythrocytes de souris exposées à 100 ppm (soit 380 mg.m⁻³), 6 heures par jour pendant 8 jours (Bird *et al.*, 2010 ; Wetmore *et al.*, 2008). Le

¹³ Etudes identifiées lors de la recherche Pubmed effectué en février 2010 avec les mots clés : Toluene-endocrine disruptor-hormonal status- androgene-receptor-fertility-hypothalamus-pituitary-adrenal gland

toluène n'induit pas de mutation létale dominante sur cellules spermatiques de souris exposées à 400 ppm pendant 6 heures par jour, 5 jours par semaine pendant 8 semaines.

Selon le Centre International de Recherche sur le Cancer (CIRC), l'US EPA, le NTP, le toluène n'est ni mutagène ni génotoxique chez l'animal ; les résultats sur cellules humaines sont équivoques (NTP, 1990 ; CIRC, 1999).

Le toluène a été examiné par l'Union européenne qui ne l'a pas classé comme composé génotoxique.

4.5 Cancérogénicité

Le CIRC (1999) a classé le toluène dans le Groupe 3 (ne peut pas être classé quant à sa cancérogénicité pour l'Homme) du fait :

- d'indications de cancérogénicité insuffisantes chez l'Homme (les études réalisées ne sont pas d'une qualité, d'une concordance ou d'une puissance statistique suffisantes pour permettre de conclure à l'existence ou non d'une relation de cause à effet) ;
- et d'indications d'une absence de cancérogénicité chez l'animal.

La cancérogénicité du toluène a été évaluée par inhalation dans une étude chez la souris et une seconde étude chez le rat. Aucune augmentation significative de l'incidence de tumeurs n'a été observée. L'application répétée de toluène sur la peau de souris n'a pas abouti à une incidence accrue de tumeurs cutanées.

Lehman & Hein (2006) ont réalisé une étude afin d'actualiser des données d'une étude de mortalité portant sur des ouvriers d'une manufacture de chaussures exposés à des atmosphères contenant du toluène (toluène inférieur à 119 ppm/8h ; soit 450 mg.m⁻³; plus hexane, acétone et méthyl éthyl cétone mais pas de benzène). Un total de 7828 ouvriers a été sollicité pour l'actualisation de cette étude. Les auteurs concluent à une possible association entre la mortalité par cancer pulmonaire et l'exposition chronique à de faibles concentrations de solvants organiques. Cette conclusion est nuancée par les auteurs du fait d'un manque de données sur la consommation de tabac et une absence de donnée quantitative d'exposition avant 1974.

Le toluène a également été classé par l'US EPA (groupe D : not classifiable as to human carcinogenicity) (US EPA, 2005). L'Union Européenne (UE) ne l'a pas classé (UE, 2003).

4.6 Mécanisme d'action

Les mécanismes d'action permettant de comprendre les effets observés suite à une exposition au toluène sont peu documentés notamment concernant les effets reprotoxiques observés chez l'animal.

Le mécanisme d'action proposés concernant les altérations fonctionnelles du SNC possiblement observées suite à une exposition aiguë, ou chronique serait lié à une altération de la membrane et des canaux membranaires, des dommages directs des cellules nerveuses par stress oxydant et/ou apoptose, altération de la synthèse des neurotransmetteurs, de leur libération, de leur dégradation, et de leur liaison aux récepteurs de l'axe hypothalamo-hypophysaire (ATSDR, 2017).

Le mécanisme d'action du toluène à l'origine des effets reprotoxiques n'est pas connu. Au vu de l'ensemble des données disponibles sur le métabolisme et les effets chez l'animal et chez l'Homme, il est prudent de considérer que les effets reprotoxiques du toluène observés chez l'animal puissent aussi survenir chez l'Homme (Anses, 2017a).

5 Recueil de valeurs guides et valeurs toxicologiques de référence

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

Comme indiqué dans le chapitre précédent, le toluène avait fait l'objet de plusieurs travaux au sein de l'Anses, permettant la construction d'une VTR reprotoxique, d'une VTR pour les effets chroniques et d'une Valeur limite d'Exposition Professionnelle.

5.1 Valeurs guides

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

Le tableau ci-dessous décrit les VG par inhalation établies pour le toluène par différents organismes internationaux aussi bien pour une exposition aiguë que chronique.

Tableau 7 : Synthèse des VG disponibles pour une exposition aiguë et chronique par inhalation

Organisme (année)	OMS 2000		Santé Canada 2011		Projet INDEX (CE, 2005)		Comité allemand sur les valeurs guides (Umweltbundesamt, 2016)		RIVM, 2007	Hong Kong, 2003	Azuma, 2007
	Valeur numérique	1 mg.m ⁻³	0,26 mg.m ⁻³	15 mg.m ⁻³ (4 ppm)	2,3 mg.m ⁻³ (0,6 ppm)	15 mg.m ⁻³	0,3 mg.m ⁻³	0,3 mg.m ⁻³ (RW I)			
Durée de validité	moyenne sur 30 minutes	Subchronique (une semaine)	moyenne sur 8 h	moyenne sur 24 h	NR	NR	Long terme	Long terme	NR	8h	NR
Effet critique	seuil olfactif	diminution des performances à des tests neuropsychologiques	Symptômes neurologiques (fatigue, intoxication, maux de tête)	Résultats de test neurocomportemental (Diminution de la capacité de concentration, mémoire, et fonction psychomotrice)	diminution du temps de réaction, maux de tête, vertiges, sensation d'intoxication, irritation nasale	Altération de la vision des couleurs	neurotoxicité		NR	NR	NR
Dose critique	Détection des odeurs	LOAEC = 332 mg.m ⁻³ LOAEC ajustée = 332/4,2 = 79 mg.m ⁻³	NOAEC = 151 mg.m ⁻³	NOAEC = 98 mg.m ⁻³ Ajustement temporel (8/24h x 5/7j)	NOAEC = 150 mg.m ⁻³ Pas d'ajustement temporel	LOAEC = 132 mg.m ⁻³ Ajustement temporel LOAEC _{ADJ} = 30 mg.m ⁻³	LOAEC = 280 mg.m ⁻³		LOAEC = 332 mg.m ⁻³	NR	NOAEC = 7,9 mg.m ⁻³
UF	-	300 UF _H = 10 UF _L = 10 UF* = 3	10 UF _H = 10	10 UF _H = 10	10 UF _H = 10	100 UF _H = 10 UF _L = 10	1000 par défaut facteur supplémentaire de 10 par rapport à la valeur RW II	100 UF _H = 10 * 2 (différence physiologique des enfants) UF _S = 5 (différence de temps)	NR	NR	NR
Espèces	Homme	Homme	Homme	Homme	Hommes	Hommes	Homme		Homme	NR	Homme
Etude clé		Foo <i>et al.</i> (1990)	Andersen <i>et al.</i> (1983)	Seeber <i>et al.</i> , (2004, 2005)	Andersen <i>et al.</i> (1983)	Zavalic <i>et al.</i> (1998)	Echeverria <i>et al.</i> (1989) Abbate <i>et al.</i> () Andersen <i>et al.</i> (1983) Baelum <i>et al.</i> (1985)				

Organisme (année)	OMS 2000		Santé Canada 2011		Projet INDEX (CE, 2005)		Comité allemand sur les valeurs guides (Umweltbundesamt, 2016)	RIVM, 2007	Hong Kong, 2003	Azuma, 2007
							Dick <i>et al.</i> (1984) Foo <i>et al.</i> (1990) Iregren <i>et al.</i> (1982) Stewart <i>et al.</i> (1975)			

L'OMS n'a pas proposé de valeur guide pour une exposition aiguë ou chronique au toluène dans le cadre de ses travaux dédiés à l'air intérieur publiés en décembre 2010.

Des valeurs guides de qualité d'air ambiant ont été proposées par l'OMS (OMS, 2000). L'effet associé à ces valeurs guides est la détection de l'odeur dans le cas de pics d'exposition au toluène sur 30 minutes et des effets sur le SNC pour une exposition d'une semaine. L'OMS considère que cette dernière valeur devrait aussi protéger des effets sur la reproduction.

Tableau 8 : Valeur guide de qualité d'air ambiant de l'OMS proposées pour le toluène (OMS, 2000)

Organisme (année)	Effet critique Étude source	Dose critique	UF	Valeur guide	Durée
OMS 2000	seuil olfactif	Détection des odeurs		1 mg.m ⁻³	moyenne sur 30 minutes
	diminution des performances à des tests neuropsychologiques <i>Foo et al.</i> , 1990	LOAEC = 332 mg.m ⁻³ LOAEC ajustée = 332/4,2 = 79 mg.m ⁻³	300 UF _H = 10 UF _L = 10 UF* = 3	0,26 mg.m ⁻³	Subchronique (une semaine)

* : facteur additionnel pour prendre en compte la nature de l'effet sur le SNC.

Santé Canada a proposé deux valeurs guides de l'air intérieur dans un rapport publié en 2011.

Tableau 9 : Valeurs guides de Santé Canada proposées pour le toluène (Santé Canada, 2011)

Organisme (année)	Effet critique Étude source	Espèces	Dose critique	UF	Valeur guide	Durée
Santé Canada 2011	Symptômes neurologiques (fatigue, intoxication, maux de tête) <i>Andersen et al.</i> , 1983	Homme	NOAEC = 151 mg.m ⁻³	10 UF _H = 10	15 mg.m ⁻³ (4 ppm)	moyenne sur 8 h
	Résultats de test neurocomportemental (Diminution de la capacité de concentration, mémoire, et fonction psychomotrice) <i>Seeber et al.</i> , 2004 et 2005	Homme	NOAEC = 98 mg.m ⁻³ Ajustement temporel (8/24h x 5/7j)	10 UF _H = 10	2,3 mg.m ⁻³ (0,6 ppm)	moyenne sur 24 h

La commission européenne propose deux valeurs limites d'exposition dans le rapport du projet INDEX (CE, 2005) :

- 15 mg.m⁻³ pour une exposition de courte durée basée sur les données chez l'Homme sur la diminution du temps de réaction, maux de tête, vertiges, sensation d'intoxication et l'irritation du nez.

Tableau 10 : Valeur guide du projet INDEX pour une exposition aiguë proposée pour le toluène (CE, 2005)

Organisme (année)	Effet critique Étude source	Espèce	Dose critique	UF	Valeur guide
Projet INDEX (CE, 2005)	diminution du temps de réaction, maux de tête, vertiges, sensation d'intoxication, irritation nasale Andersen <i>et al.</i> , 1983	Hommes (volontaires sains)	NOAEC = 150 mg.m ⁻³ <u>Pas d'ajustement temporel</u>	10 UF _H = 10	15 mg.m⁻³

- 0,3 mg.m⁻³ pour une exposition à long terme basée sur les données chez l'Homme sur les effets d'altération de la vision des couleurs.

Tableau 11 : Valeur guide du projet INDEX pour une exposition chronique proposée pour le toluène (CE, 2005)

Organisme (année)	Effet critique Étude source	Espèce	Dose critique	UF	Valeur guide
Projet INDEX (CE, 2005)	Altération de la vision des couleurs Zavalic <i>et al.</i> , 1998	Hommes (volontaires sains)	LOAEC = 132 mg.m ⁻³ <u>Ajustement temporel</u> LOAEC _{ADJ} = 30 mg.m ⁻³	100 UF _H = 10 UF _L = 10	0,3 mg.m⁻³

5.1.2 Autres valeurs guides

A titre indicatif, les valeurs proposées par d'autres pays sont présentées ci-dessous de façon succincte dans le Tableau 12.

Tableau 12 : Présentation des valeurs guides proposées par d'autres pays

Pays/Organisation	Valeur guide	Durée	Date	Bases de la valeur
Allemagne/UBA - agence fédérale pour l'environnement (Umweltbundesamt) Comité allemand sur les valeurs guides (UBA, 2016)	0,3 mg.m ⁻³ (RW I)	Long terme	2016	Valeur guide - RW I : concentration dans l'air intérieur d'une substance, considérée individuellement, pour laquelle il n'a pas été mis en évidence pour le moment d'impacts sur la santé dus à une exposition vie entière ¹⁴
	3 mg.m ⁻³ (RW II)	Long terme		Valeur d'action immédiate - RW II ¹⁵ : valeur sanitaire basée sur les données toxicologiques et épidémiologiques actuelles concernant les effets à seuil de la substance prenant en compte des facteurs d'incertitudes
Pays-Bas/ RIVM - Institut National de Santé Publique et Environnement (Rijksinstituut voor Volksgezondheid en Milieu) (RIVM, 2007)	400 µg.m ⁻³	NR	2007	Health-based guideline values for the indoor environment Reprise de la VTR du RIVM de 2001 (TCA) Données chez l'Homme - LOAEC = 332 mg.m ⁻³ (RIVM, 2001)
Chine/ The Government of the Hong Kong Special Administrative Region (Hong Kong, 2003)	1092 µg.m ⁻³	8h	2003	IAQ OBJECTIVES FOR INDIVIDUAL VOCs (FOR GOOD CLASS TVOC only) démarche volontaire de certification basée sur les recommandations de l'OMS pour une exposition continue
Japon/ Ministère de la santé, du travail et du bien-être (Azuma, 2007)	260 µg.m ⁻³	NR	2000	Evaluation des risques Données chez l'Homme - NOAEC = 7,9 mg.m ⁻³

¹⁴ RW I : concentration of a substance in indoor air for which, when considered individually, there is no evidence at present that even life-long exposure is expected to bear any adverse health impacts --> target value

¹⁵ RW II: effect-related value based on current toxicological and epidemiological knowledge of a substance's effect threshold that takes uncertainty factors into account (acute or long terme) --> immediate action

5.2 Valeurs toxicologiques de référence par inhalation

Le tableau ci-dessous décrit les VTR par inhalation établies pour le toluène par différents organismes internationaux aussi bien pour une exposition aiguë que chronique.

Tableau 13 : Synthèse des VTR disponibles pour une exposition aiguë et chronique par inhalation

Organisme	OEHHA	ATSDR	US EPA	RIVM	Santé Canada	OEHHA	ATSDR
Type de VTR	REL	MRL	RfC	TCA	CJA	REL	MRL
Valeur numérique	37 mg.m ⁻³ 9,8 ppm	7,6 mg.m ⁻³ 2 ppm	5 mg.m ⁻³ 1,3 ppm	0,4 mg.m ⁻³ 0,1 ppm	3,75 mg.m ⁻³ (1 ppm)	0,3 mg.m ⁻³ 0,07 ppm	0,8 mg.m ⁻³ 1 ppm
Durée de validité	Aiguë (1h)	Aiguë (1 à 14j)	Chronique	Chronique	Chronique	Chronique	Chronique
Année construction	2003	2017	2005	2001	1992	2003	2017
Effet critique	↘ temps de réaction, maux de tête, vertiges, sensation d'intoxication et irritation nasale	Effets neurologiques réversibles sur une population sensible.	Effets neurologiques (troubles de la vision des couleurs, altération de l'audition, ↘ des performances à des tests neuro-psychologiques, sensations de difficultés de concentration, maux de tête, étourdissement)	↘ des performances à des tests neuropsychologiques	Symptômes neurologiques (fatigue, intoxication, maux de tête)	effets neurologiques (↘ du poids de l'aire limbique sous corticale et altération des récepteurs à la dopamine)	effets neurologiques
Dose critique	NOAEC 40 ppm LOAEC 100 ppm	LOAEC 15 ppm	NOAEC moyen 128 mg.m ⁻³ (34 ppm)	LOAEC 332 mg.m ⁻³ (88 ppm)	NOAEC 151 mg.m ⁻³	NOAEC 150 mg.m ⁻³ (40 ppm) LOAEC 306,4 mg.m ⁻³ (80 ppm)	NOAEC 171 mg.m ⁻³ (45 ppm)
Ajustement temporel	98 ppm (40 ² ppm x 6h = C ² x 1h)	aucun	46 mg.m ⁻³ = 128 mg.m ⁻³ x10m ³ /20m ³ x 5j/7j	119 mg.m ⁻³ = 332 mg.m ⁻³ x 10m ³ /20m ³ x 5j/7j	38 mg.m ⁻³ = 150 mg.m ⁻³ x 6h/24h	26,8 mg.m ⁻³ = 150 mg.m ⁻³ x 6h/24h x 5j/7j	38 mg.m ⁻³ = 171 mg.m ⁻³ x 5j/7j x 8h/24h
UF	10 UF _H 10	9 UF _L 3 UF _H 3	10 UF _H 10	300 UF _L 10 UF _H 10 UF _D 3	10 UF _H 10	100 UF _A 10 UF _H 10	10 UF _H 10
Espèces	Homme	Homme	Homme	Homme	Homme	Rat/Homme	Homme

Organisme	OEHHA	ATSDR	US EPA	RIVM	Santé Canada	OEHHA	ATSDR
Etudes clés	Andersen <i>et al.</i> , 1983	Little <i>et al.</i> , 1999	Abbate <i>et al.</i> , 1993, Boey <i>et al.</i> , 1997, Cavalleri <i>et al.</i> , 2000, Eller <i>et al.</i> , 1999, Foo <i>et al.</i> , 1990, Murata <i>et al.</i> , 1993, Nakatsuka <i>et al.</i> , 1992, Neubert <i>et al.</i> , 2001, Vrca <i>et al.</i> , 1995, Zavalic <i>et al.</i> , 1998a	Foo <i>et al.</i> , 1990	Andersen <i>et al.</i> , 1983	Hillefors-Berglund <i>et al.</i> , 1995 ; supporté par Foo <i>et al.</i> , 1990, Orbaek et Nise 1989	Schaper <i>et al.</i> , 2003 ; Schaper <i>et al.</i> 2004 ; Schaper <i>et al.</i> 2008 ; Seeber <i>et al.</i> 2004 ; Seeber <i>et al.</i> 2005 ; Zupanic <i>et al.</i> 2002.
Confiance			Élevé	Élevé			

5.2.1 VTR pour des expositions aiguës

OEHHA (2008)

La VTR de l'OEHHA a été élaborée pour des effets neurologiques (diminution du temps de réaction, maux de tête, vertiges, sensation d'intoxication) observés chez l'Homme après une exposition de 6 heures à 100 ppm (OEHHA, 2008). Une NOAEC de 40 ppm (150 mg.m^{-3}) a été identifiée par les auteurs. La NOAEC a été ajustée sur le temps pour extrapoler la durée de l'exposition de l'étude pour une exposition d'une heure (98 ppm (l'OEHHA considérant que l'effet est plus dépendant de la concentration que du temps, selon l'équation suivante : $40^2 \text{ ppm} \times 6\text{h} = C^2 \times 1\text{h}$) et divisée par un facteur d'incertitude interindividuel (UF_H) de 10 (par défaut) aboutissant à un MRL de 37 mg.m^{-3} (9,8 ppm).

Tableau 14 : VTR aiguë de l'OEHHA (2008)

Organisme (année)	Effet critique Étude source	Espèce	Dose critique	UF	VTR
OEHHA (2008)	diminution du temps de réaction, maux de tête, vertiges, sensation d'intoxication <i>Andersen et al., 1983</i>	Hommes (volontaires sains)	NOAEC = 40 ppm LOAEC = 100 ppm <u>Ajustement temporel</u> NOAEC _{ADJ} = 98 ppm	10 $UF_H = 10$	REL aiguë = 9,8 ppm (37 mg.m⁻³)

ATSDR (2017)

La VTR de l'ATSDR est basée sur une étude mettant en évidence des effets neurologiques chez des sujets (9 hommes, 11 femmes, moyenne d'âge 39.5 ans) ayant un historique d'exposition au toluène avec apparition de réactions cliniques (ATSDR, 2017). Les individus ont été exposés pendant 20 minutes à une concentration de 15 ppm (Little *et al.*, 1999). Une LOAEC de 15 ppm (130 mg.m^{-3}) a été identifiée par les auteurs. La LOAEC de 15 ppm n'a pas été ajustée sur le temps et a été divisée par un facteur d'incertitude pour prendre en compte la variabilité interindividuelle (UF_H : population considéré sensible) de 3 et un facteur considérant l'utilisation d'une LOAEC (UF_L) de 3 aboutissant à un MRL de $7,6 \text{ mg.m}^{-3}$ (2 ppm).

Tableau 15 : VTR aiguë de l'ATSDR (2017)

Organisme (année)	Effet critique Étude source	Espèce	Dose critique	UF	VTR
ATSDR (2017)	Effets neurologiques Réversibles (Little <i>et al.</i> , 1999)	Hommes (volontaires sains)	LOAEC = 15 ppm <u>Pas d'ajustement temporel</u>	9 $UF_L = 3$ $UF_H = 3$	REL aiguë = 2 ppm (7,6 mg.m⁻³)

5.2.2 VTR pour des expositions chroniques

US EPA (IRIS) (2005)

La VTR de l'US EPA est basée sur 10 études épidémiologiques (type exposé / non exposé, en milieu professionnel) mettant en évidence des effets neurologiques (troubles de la vision, altérations de l'audition, etc.). Parmi l'ensemble des études ayant mis en évidence des effets neurologiques, seules 10 d'entre elles ont été sélectionnées en se basant sur différents critères :

l'utilisation de tests reconnus pour la caractérisation des effets neurologiques, une durée d'exposition chronique, l'inclusion de mesures d'exposition, la comparaison à un groupe témoin et l'absence de co-exposition connue à d'autres solvants. Ainsi, ne sont pas retenues les études avec une co-exposition connue à d'autres solvants (Antti-Poika *et al.*, 1985 ; Yin *et al.*, 1987 ; Campagna *et al.*, 2001 citées dans US EPA, 2005), celles manquant d'information sur l'exposition (Antti-Poika *et al.*, 1985 ; Murata *et al.*, 1993 citées dans US EPA, 2005), celles sans groupe témoin (Muttray *et al.*, 1995 ; Morata *et al.*, 1997 ; Schaper *et al.*, 2003 ; Tanaka *et al.*, 2003 citées dans US EPA, 2005), et celles où l'exposition et la toxicité sont évaluées grâce à un questionnaire (Lee *et al.*, 1988 ; Zupanic *et al.*, 2002 ; Seeber *et al.*, 2004 citées dans US EPA, 2005). La publication d'Orbaek et Nise (1989) n'a pas été retenue à cause du faible nombre de travailleurs testés et de l'incertitude des niveaux d'exposition. Au final, seules 4 des 10 études considérées ont été retenues car permettant d'identifier une NOAEC (les études non retenues n'identifiant qu'une LOAEC).

Tableau 16: Résumé des études clé retenues par l'US EPA

Etudes	NOAEC (ppm)	LOAEC (ppm)
Abbate <i>et al.</i> , 1993	-	97
Boey <i>et al.</i> , 1997	-	91
Cavalleri <i>et al.</i> , 2000	-	42
Eller <i>et al.</i> , 1999	20	100
Foo <i>et al.</i> , 1990	-	88
Murata <i>et al.</i> , 1993	-	83
Nakatsuka <i>et al.</i> , 1992	Hommes : 44 (retenu dans le calcul), Femmes : 48 (non retenu dans le calcul)	-
Neubert <i>et al.</i> , 2001	39	81
Vrca <i>et al.</i> , 1995	-	40-60
Zavalic <i>et al.</i> , 1998a	32	132
	Moyenne : 33,75 (arrondie à 34 ppm = 128 mg.m⁻³)	

Les études retenues incluent aussi bien des effets critiques objectifs (tests neuropsychologiques, tests de vision des couleurs) que subjectifs (symptômes ressentis). L'US EPA a alors effectué une moyenne des NOAEC constituant la dose critique (US EPA, 2005). L'utilisation d'une moyenne de NOAEC entraîne des incertitudes (différents « endpoints », différents niveaux de réponse pour le choix du POD, etc.). Cette incertitude attendue est considérée par l'US EPA comme moindre par rapport à celle associée au choix d'une seule étude pour dériver la VTR car des limites sont associées à ces études. De plus, l'ensemble des études représente un cluster de NOAEC pour les effets neurologiques, NOAEC qui sont généralement inférieures aux LOAEC rapportées pour tous les autres « endpoints ».

La moyenne de ces NOAEC a fait l'objet d'un ajustement temporel pour extrapoler de la durée de travail à une exposition continue ($\times 10\text{m}^3/20\text{m}^3 \times 5\text{j}/7\text{j}$; où 10m^3 est le volume d'air inhalé au cours de 8h de travail et 20m^3 pendant 24h). S'agissant d'études sur l'Homme, le facteur d'incertitude inter-espèce (UF_A) n'a pas été appliqué. Seul un facteur d'incertitude de 10 a été appliqué pour tenir compte des différences interindividuelles (UF_H) afin de proposer une RfC de 5mg.m^{-3} , soit 1,2 ppm.

SANTE CANADA (1992)

La VTR de Santé Canada, appelée CJA ou Concentration Journalière Admissible, de $3,75 \text{ mg.m}^{-3}$, soit 1 ppm a été élaborée pour des effets neurocomportementaux (Santé Canada, 1992). La NOAEC de l'étude expérimentale chez l'Homme de Andersen *et al.*, (1983) (40 ppm, soit 150 mg.m^{-3}) a été ajustée sur le temps pour extrapoler la durée de l'exposition mentionnée dans l'étude vers une exposition continue (x 6h/24h) et divisée par un facteur d'incertitude interindividuel (UF_H) de 10.

OEHHA (2008)

L'OEHHA a basé sa VTR chronique ou REL (Risk Exposure Level) sur des effets neurologiques. Plusieurs études animales et épidémiologiques mettant en évidence des effets neurologiques ont été identifiées et ont servi au calcul des REL correspondants. De manière générale, l'OEHHA privilégie les études épidémiologiques pour construire une REL. Cependant, l'étude d'Hillefors-Berglund *et al.*, (1995), chez le rat, a permis de réaliser des mesures spécifiques et sensibles de la neurotoxicité du toluène que des études épidémiologiques ne permettent pas d'atteindre (les tests psychométriques utilisés dans les études épidémiologiques sont souvent moins sensibles et présentent des incertitudes de mesures importantes). Enfin, l'exposition est mieux caractérisée dans l'étude d'Hillefors-Berglund *et al.*, (1995) que dans les études épidémiologiques disponibles. Ces éléments ont fait que l'OEHHA a retenu l'étude expérimentale d'Hillefors-Berglund *et al.*, (1995). Ainsi, une NOAEC pour la diminution du poids de l'aire limbique sous corticale du cerveau et l'altération des récepteurs à la dopamine (non statistiquement significative) a été mise en évidence. Ces effets ont été observés chez le rat dans une partie du cerveau structurellement et fonctionnellement similaire au cerveau humain chez des personnes abusant du toluène. La NOAEC de 40 ppm a fait l'objet d'un ajustement temporel pour extrapoler de la durée de l'exposition utilisée dans l'étude à une exposition continue (x6 h/ 24 h x 5 j/ 7 j), et divisée par un facteur de sécurité subchronique UF_S de 10 (exposition de 4 semaines dans l'étude) et interindividuel UF_H de 10. L'OEHHA n'a pas appliqué d' UF_A car l'incertitude due à l'extrapolation inter-espèces est réduite vue la disponibilité de données épidémiologiques présentant des niveaux d'effet cohérents après ajustement sur la durée d'application. La REL de $0,3 \text{ mg.m}^{-3}$, soit 0,07 ppm, est protectrice car inférieure à celle de 0,1 ppm calculée à partir d'une LOAEC de 88 ppm de l'étude de Foo *et al.*, (1990) ajustée sur le temps (x10 m³/ 20 m³ x 5j/ j) puis divisée par un facteur d'incertitude global de 300 ($UF_L = 10$, $UF_S = 3$, $UF_H = 10$).

ATSDR (2017)

L'ATSDR a basé sa VTR chronique sur les travaux d'un même groupe d'investigateurs qui ont évalué sur une durée de 13,5 ans plusieurs paramètres chez un groupe de travailleurs exposés au toluène dans une imprimerie par photogravure. Les paramètres évalués sont les symptômes neurologiques de manière subjective, des tâches de performance psychomotrice, la vision des couleurs, et l'audition (Schäper *et al.* 2003, 2004, 2008 ; Seeber *et al.* 2004, 2005 ; Zupanic *et al.* 2002).

Cette étude a comparé les symptômes neurologiques des travailleurs fortement exposés au toluène (imprimeurs, n=106-181), avec les travailleurs faiblement exposés au toluène (en fin de procédé, n=86-152). Les niveaux d'exposition mesurés dans l'environnement de travail étaient de 24,6-26 ppm pour les imprimeurs et 3-3,5 ppm pour les travailleurs en fin de procédé.

Le niveau historique d'exposition était de 140 ppm avant 1975 et de 40 ppm entre 1975 et 1995 pour les imprimeurs, et 40 ppm avant 1975 et de 5 ppm entre 1975 et 1995 pour les travailleurs en fin de procédé.

Les niveaux moyens d'exposition considérés sans effets ont été calculés :

- à 45 ppm (imprimeurs) et 10 ppm (en fin de procédé) dans les études de Schäper *et al.* (2003, 2008)

- 45 ppm (imprimeurs) et 9 ppm (en fin de procédé) pour les individus dans l'étude de Seeber *et al.* (2004, 2005) et Zupanic *et al.* (2002),
- et 43 ppm (imprimeurs) et 9 ppm (en fin de procédé) dans l'étude Schäper *et al.* (2004).

Ainsi une NOAEC de 45 ppm est retenue par l'ATSDR. La NOAEC a fait l'objet d'un ajustement temporel pour extrapoler de la durée de l'exposition utilisée dans l'étude à une exposition continue (x8 h/ 24 h x 5 j/ 7 j), et divisée par un facteur d'incertitude sur la variabilité interindividuelle de 10 (UF_H).

RIVM (2001)

En 2001, le RIVM n'a pas construit de VTR propre ou TCA (Tolerable Concentration in Air) mais a fait un choix parmi les VTR existantes (RIVM, 2001). Ainsi, le RIVM considère les VTR construites sur la base d'effets neurologiques :

- La VTR de l'ATSDR basée sur l'étude d'Orbaek et Nise (1,5 mg.m⁻³). En 2000, une nouvelle VTR de 0,3 mg.m⁻³ basée sur l'étude de Zavalic *et al.*, (1998) a été publiée ;
- La VTR de l'OMS basée sur l'étude de Foo *et al.*, (0,26 mg.m⁻³) ;
- La VTR de l'US EPA basée sur l'étude de Foo *et al.*, (1990) construite en 1990 (0,4 mg.m⁻³). Cette VTR a été révisée en 2005.

Le RIVM indique que l'incertitude concernant les niveaux d'exposition doit être prise en compte. Des fluctuations des concentrations de toluène pendant la période d'exposition sont observées dans les études retenues par les autres organismes. Dans l'étude d'Orbaek et Nise, les niveaux d'exposition sont compris entre 4 et 413 mg.m⁻³ chez un imprimeur ou entre 23 et 542 mg.m⁻³ selon les imprimeurs chez qui les mesures ont été faites. Dans l'étude de Foo *et al.*, (1990) l'intervalle de concentrations n'est pas rapporté. D'après les données issues d'autres études suivant d'autres effets sur la même cohorte, le RIVM considère que de fortes fluctuations de concentrations sont présentes.

Les VTR établies par l'US EPA et l'OMS ont été construites à partir de la même étude, Foo *et al.*, (1990), et du même LOAEC (88 ppm) pour une diminution des performances à des tests neurocomportementaux. La différence se trouve au niveau de l'ajustement de la dose critique. Le RIVM a choisi la VTR de l'US EPA (1990) pour laquelle la LOAEC a été ajustée sur le temps pour extrapoler la durée de travail dans l'étude à une exposition continue (x 10m³/20m³ x 5j/7j), et divisée par un facteur d'incertitude UF_L (utilisation d'une LOAEC) de 10, un facteur interindividuel (UF_H) de 10, et un facteur supplémentaire de 3 en raison de données insuffisantes (UF_D) aboutissant à une TCA de 0,4 mg.m⁻³, soit 0,1 ppm.

5.2.3 VTR proposées par l'Anses

Dans le cadre de la construction de VTR pour les substances reprotoxiques, une VTR respiratoire prenant en compte des effets sur le développement, pour une exposition aiguë au toluène par inhalation a été élaborée en tenant compte de l'absence de connaissance sur le mécanisme d'action et de la période critique de sensibilité (Anses, 2017a).

Il est généralement admis qu'une unique exposition peut suffire pour induire la survenue d'effets sur le développement si l'exposition survient lors d'une phase critique du développement embryofœtal. Par conséquent, une VTR reprotoxique s'applique pour des durées d'exposition d'une journée dans le cas d'effets sur le développement (Anses, 2017b).

Une VTR chronique par inhalation pour les effets neurotoxiques du toluène a été réalisée par l'Anses à la suite de la construction de cette VTR reprotoxique (Anses, 2017a).

Organisme (année)	Effet critique Étude source	Espèce	Dose critique	UF	VTR
Afsset (2010)	Diminution du poids de la progéniture (génération F1) Etude sur deux générations Roberts <i>et al.</i> , (2003)	Rat	LOAEL = 7500 mg.m ⁻³ (2000 ppm) NOAEL = 1875 mg.m ⁻³ (500 ppm) NOAEL _{ADJ} = 1875 x 6/24 = 468,75 mg.m ⁻³ Absence de BMDL	100 UF _A 10 UF _H 10	VTR aigue = 5 mg.m⁻³ (1,3 ppm)
Anses (2011)	Effets neurologiques (troubles de la vision des couleurs) Zavalic <i>et al.</i> , (1998a) Étude épidémiologique	Homme	NOAEC = 123 mg.m⁻³ (32 ppm) <u>Ajustement temporel</u> NOAEC _{ADJ} = 123 mg.m ⁻³ x 5j/7j x 8h/24h = 29,3 mg.m ⁻³	10 UF _H 10	VTR chronique = 3 mg.m⁻³ (0,8 ppm)

6 Proposition de VGAI françaises

6.1 Valeurs toxicologiques de référence proposées par l'Anses en 2017

6.1.1 Exposition aiguë

6.1.1.1 Choix de l'effet critique

A l'issue de l'analyse des données de toxicité aiguë disponibles chez l'Homme et l'animal, les effets observés pour les plus faibles doses semblent porter sur le SNC.

- Les études chez l'Homme suggèrent que le **système nerveux central** est le principal organe cible des effets toxiques du toluène. Une exposition aiguë par inhalation de toluène entraîne des céphalées, des tremblements, des troubles locomoteurs, des vertiges, nausées, des déficits des performances à des tests neurocomportementaux à des concentrations entre 40 et 200 ppm (soit $\sim 150 - 800 \text{ mg.m}^{-3}$), qui sont réversibles à l'arrêt de l'exposition. On note également des effets sur les voies respiratoires supérieures (irritation du nez et de la gorge) à partir de 50 ppm (soit $\sim 190 \text{ mg.m}^{-3}$).
- Chez l'animal, les effets rapportés sont également une atteinte du système nerveux central avec des pertes d'audition, une ataxie, et des tremblements, à partir de 250 ppm, ainsi que des déficits locomoteurs pour des concentrations à partir de 100 ppm.

Le mécanisme d'action sur le SNC inclut des altérations structurales du tissu cérébral par une augmentation du stress oxydant et/ou apoptose, des altérations électrophysiologiques au niveau des canaux ioniques membranaires des neurones, et une altération des synthèses, libération et dégradation de neurotransmetteurs, et ses conséquences sur leurs liaisons aux récepteurs de l'axe hypothalamo-hypophysaire (ATSDR, 2017).

Des études chez l'animal suggèrent également un effet sur le **développement fœtal**, lors d'une exposition au toluène pendant la gestation. Ces effets sont observés pour des concentrations supérieures à 1000 ppm et de manière prédominante entre 1000 et 3000 ppm sous forme de retard de croissance fœtale et du développement squelettique. Ces effets sont la plupart du temps associés à une toxicité maternelle. Des effets sur le développement (malformations fœtales et retards de croissance) ont été observés expérimentalement lors d'exposition mimant des comportements de toxicomanie (sniffing) pour des concentrations de 8000 à 16 000 ppm. Le mécanisme d'action du toluène à l'origine ces effets reprotoxiques n'est pas connu.

Chez l'Homme, les effets du toluène sur le développement fœtal sont décrits chez des enfants dont la mère a intentionnellement respiré une grande quantité de toluène pendant la grossesse (comportements de toxicomanie avec des concentrations d'exposition de 4 000 à 12 000 ppm ; soit $\sim 7 600 - 45 200 \text{ mg.m}^{-3}$).

En conclusion, les experts du CES retiennent les effets neurologiques observés chez l'Homme comme effet critique.

6.1.1.2 Analyse des VTR et VG existantes

Dans le cadre particulier et méthodologique de l'élaboration de VTR reprotoxiques, la valeur de l'Anses proposée en 2009 pour une exposition court terme a été élaborée sur la base d'effets sur le développement (diminution du poids de naissance des petits de la génération F1) observés chez des rats exposés à 375, 1875 et 7500 mg.m^{-3} par inhalation. Les résultats montrent que le poids moyen de la génération F1, chez les mâles comme les femelles, est significativement diminué à

7500 mg.m⁻³ chez les rats issus de deux parents exposés ($p < 0,01$) ou issus d'une mère exposée ($p < 0,05$), mais pas lorsque seul le mâle était exposé. La fertilité et les performances reproductives n'ont pas été affectées. L'effet retenu est la diminution du poids des petits pour les générations F1 et F2. Il était précisé que cette VTR protège aussi des effets sur la fertilité mais il est à noter que la VTR proposée pour les effets reprotoxiques (toxicité sur le développement) ne protège pas d'autres effets toxiques, en l'occurrence d'effets neurologiques.

D'autres éléments apparus depuis la publication de la VTR de 2009 sont également à prendre en considération. L'accès aux données brutes qui n'avait pas été porté à la connaissance de l'Agence à l'époque, a permis de constater quelques limites statistiques dans l'étude de Roberts *et al.*, (2003). Ainsi, l'unité statistique considérée ne semble pas être la portée mais le poids individuel des petits, contrairement à ce qui est écrit dans l'article. De plus, la connaissance acquise depuis sur la substance permet de porter un nouveau jugement sur la nature de l'effet reprotoxique observé dans l'étude de Roberts *et al.*, (2003). La diminution de poids des générations F1 et F2 pourrait être liée à une toxicité maternelle et non à un effet développemental direct de la substance. En conséquence, les experts considèrent que la VTR reprotoxique du toluène n'est plus pertinente et sera supprimée.

Une valeur guide pour une exposition court terme a été élaborée par Santé Canada (Residential Indoor Air Quality Guideline) sur la base d'une NOAEC de 151 mg.m⁻³ identifiée dans l'étude d'Andersen *et al.*, (1983). Cette valeur guide est de 4 ppm (15 mg.m⁻³) sur la base d'effets neurologiques.

Deux VTR aiguës par inhalation sont disponibles : un REL de 37 mg.m⁻³ de l'OEHHA (2008) et un MRL de 7,6 mg.m⁻³ de l'ATSDR (2017).

La valeur établie par l'OEHHA pour une exposition aiguë repose sur les données de l'étude d'Andersen *et al.*, (1983). Les auteurs ont mis en évidence des effets sur le SNC chez 16 volontaires exposés au toluène à des concentrations nominales de 10, 40 et 100 ppm, 6 heures par jours pendant 4 jours. A 100 ppm, les sujets exposés montrent des signes de fatigue, une sensation d'intoxication, une somnolence, une irritation des yeux, du nez et de la gorge. Aucun symptôme n'est observé à 10 ppm et 40 ppm. Cette étude a été jugée de bonne qualité mais les effets sur la santé, comme l'irritation, ont été rapportés par questionnaire (subjectif), aucune observation clinique n'a été réalisée.

L'ajustement temporel réalisé correspondant à l'application de la loi de Haber pour déterminer la dose applicable pour une exposition continue considérant les conditions d'exposition de l'étude. L'OEHHA considère un facteur 2 sur la concentration pour montrer que l'effet est plus dépendant de la concentration que du temps.

La valeur établie par l'ATSDR pour une exposition aiguë repose sur les données de l'étude de Little *et al.*, (1999). Les auteurs ont mis en évidence des altérations neurologiques basées sur des tests neuropsychologiques suite à une exposition pendant 20 minutes à une concentration unique de 15 ppm de toluène chez 20 individus (9 hommes, 11 femmes). Cette étude a été jugée de bonne qualité cependant plusieurs limites sont identifiées : les auteurs présentent des résultats basés uniquement sur un groupe patient (sans présenter de contrôle), pas de comparaison patient versus contrôle et une absence de mesure de la discrimination visuelle qui est l'effet le plus sensible suite à une exposition au toluène.

Aucun ajustement temporel n'a été proposé pour cette valeur, l'ATSDR a considéré que l'ajustement au temps par la loi de Haber pour extrapoler une exposition court terme vers le long terme surestimait l'effet toxique (effets neurologiques).

Sur la base des travaux de Mörk *et al.* (2014) pour lesquels des facteurs d'ajustement substances spécifiques pour la composante humaine cinétique pour le toluène ont été calculés, l'ATSDR a

considéré qu'un facteur d'incertitude de 3 était suffisant pour prendre en compte la variabilité de la composante toxicocinétique.

Sur la base des éléments présentés ci-dessus et en prenant en considération les études de bonne qualité identifiées lors de la revue récente de la bibliographie, les experts du CES n'ont pas souhaité retenir les valeurs existantes et se sont orientés vers une construction d'une VTR aiguë par inhalation pour le toluène.

6.1.1.3 Construction de VTR

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

L'actualisation de la bibliographie jusqu'en 2016 a permis d'identifier une nouvelle étude d'exposition contrôlée associant l'exposition au toluène et la survenue d'effets aigus sur le SNC: Kobald *et al.*, (2015). Cette étude est de bonne qualité. Elle présente un plan expérimental rigoureux (test psychométrique) ainsi qu'une analyse statistique des données de qualité. Les résultats obtenus par les auteurs sont cohérents avec ceux publiés précédemment.

L'étude de Kobald *et al.*, (2015) a été réalisée sur 33 volontaires sains répartis aléatoirement en 2 groupes (l'historique des sujets n'est pas renseigné, l'âge moyen est de 25 ans). Le groupe contrôle est constitué de 16 individus dont 9 femmes et le groupe exposé au toluène de 17 individus dont 10 femmes. L'exposition au toluène a été réalisée dans une chambre d'exposition à une concentration unique de 200 ppm pendant 40 minutes. Des tests comportementaux ont été effectués hors de la chambre d'exposition, il s'agit de tâches d'attention et de la discrimination visuelle. Les tests sont objectivés par mesures électro-encéphalographique et électro-oculographique. Les résultats mettent en évidence un effet du toluène sur la discrimination visuelle, plus particulièrement dans la condition « Luminance Orientation Bilateral » (LOB), il s'agit d'une discrimination visuelle en présence d'un distracteur lié à l'orientation de l'objet). Ceci permet d'identifier une LOAEC de 200 ppm.

Les experts du CES retiennent l'étude de Kobald *et al.*, (2015) comme étude clé. Celle-ci met en évidence une altération de la discrimination visuelle observée à 200 ppm (LOAEC). Cette concentration a été retenue comme concentration critique.

6.1.1.3.2 *Ajustement temporel*

Dans l'étude de Kobald *et al.*, (2015), les individus ont été exposés durant 40 minutes.

Le toluène possède une demi-vie courte de quelques heures, et l'effet neurotoxique observé lors d'exposition court terme semble réversible. 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. Par inhalation, des expositions aiguës chez l'Homme comprises entre 281 et 562 mg.m⁻³ (73 ppm et 147 ppm), induisent des maux de tête, des vertiges, une irritation des muqueuses et une somnolence (Echeverria *et al.*, 1989). Aux concentrations inférieures ou égales à 150 mg.m⁻³ (40 ppm), la survenue de ces symptômes est moins fréquente (Andersen *et al.*, 1983). Dans cette étude menée chez 16 volontaires, exposés 6 heures par jour, pendant 4 jours consécutifs, aux concentrations de 0-10-40-100 ppm (0-40-150-380 mg.m⁻³) aucun effet n'est observé à 10 et 40 ppm. A 100 ppm, les sujets exposés montrent des signes de fatigue, une sensation d'intoxication, une somnolence, une irritation des yeux, du nez et de la gorge. Aucun symptôme n'est observé à 10 ppm et 40 ppm. Cette étude a été jugée de bonne qualité mais les effets sur la santé à 100 ppm, comme l'irritation, ont été relevés par questionnaire (subjectif), aucune observation clinique n'a été réalisée.

Ces éléments tendent à indiquer que le toluène a un effet concentration dépendant. La dose métrique à considérer serait donc une concentration maximale, les effets observés seraient induits par un effet de concentration.

En appliquant le modèle PBPK pour une exposition de 40 minutes à 200 ppm par inhalation, une concentration sanguine équivalente à 1360 µg/L de sang est obtenue, ce qui correspond à la dose d'apparition de l'effet. Le modèle PBPK met en évidence que la concentration sanguine au cours du temps ne suit pas une relation linéaire car affectée par des phénomènes de saturation du toluène (cf. Annexe 2). Ces éléments permettent d'écarter la pertinence d'appliquer un ajustement temporel théorique qui reflète l'influence de la concentration et de la durée d'exposition à la toxicité de la substance et qui correspond à l'application de la loi de Haber (Anses, 2017b).

Le modèle PBPK développé par l'équipe de R. Tardif a été utilisé pour identifier la concentration sanguine correspondant à la dose d'exposition de 200 ppm pour une durée de 1 heure (durée proche des 40 min de l'étude source) et 24 heures (Anses, 2017b) (Marchand *et al.*, 2015) afin d'estimer la concentration ajustée (cf. Annexe 2) :

- 620 mg.m⁻³ (165 ppm) pour 1 heure
- 323 mg.m⁻³ (86 ppm) pour 24 heures

Pour construire une VTR aiguë avec une durée d'applicabilité sur 24 heures, la concentration ajustée est de 323 mg.m⁻³ (86 ppm).

$$\text{LOAEC}_{\text{ADJ}} = 323 \text{ mg.m}^{-3} (86 \text{ ppm})$$

6.1.1.3.3 Ajustement allométrique

L'étude étant réalisée chez l'Homme, aucun ajustement allométrique n'a été effectué.

6.1.1.3.4 Choix des facteurs d'incertitude

Le calcul de la VTR à partir de concentration ajustée par le modèle PBPK de 323 mg.m⁻³ (86 ppm) a été effectué à l'aide des facteurs d'incertitude suivants (Anses, 2017b) :

- Variabilité interindividuelle (UF_H) : 3

La valeur utilisée par défaut pour ce facteur est 10, divisée en deux composantes, une toxicocinétique de 3,16 (UF_{H-TK}) et une toxicodynamique (UF_{H-TD}) de 3,16.

Cette valeur peut être remplacée par les facteurs d'ajustements spécifiques à la substance (CSAF, chemical specific ajustement factor ou Facteurs d'ajustement substances spécifiques) (OMS-IPCS, 2005). Ces CSAF sont basés sur des connaissances toxicocinétiques (distribution au sein de la population humaine) de la substance. Ce CSAF se calcule au moyen du ratio entre le 95^{ème} percentile de la valeur du paramètre toxicocinétique au sein de la population et la médiane de ce même paramètre toxicocinétique.

Afin d'affiner la composante toxicocinétique, le CES a choisi d'appliquer un HKAF (human Kinetic ajustement factor pour la variabilité toxicocinétique chez l'Homme (OMS-IPCS, 2005).

Mörk *et al.*, (2014) ont calculé des facteurs d'ajustement substances spécifiques pour la composante humaine cinétique pour le toluène, le styrène et le chlorure de méthylène. Un facteur (UF_{H-TK} ou HKAF) de 1,7 a été déterminé pour l'ensemble de la population.

Le CES a choisi d'appliquer cette valeur pour remplacer le facteur par défaut de 3,16.

Ainsi, le facteur UF_H est égale à UF_H = UF_{H-TD} x UF_{H-TK} = 3,16 x 1,7 = 5,3 donc 5

- Utilisation d'une BMDL, d'un LOAEL/C ou d'un NOAEL/C (UF_{B/L}) : 3

Selon la méthode de construction des VTR, un facteur de 3 ou 10 est préconisé lors de l'utilisation d'une LOAEC. Le CES propose un facteur de 3 car la LOAEC issue de l'étude de Kobald *et al.*, (2015) est identifiée sur une durée d'exposition courte sur la base d'une méthodologie psychométrique récente et précise qui suggère que l'effet retenu est très sensible.

Un facteur d'incertitude global de 15 est donc utilisé pour la construction de la VTR.

6.1.1.3.5 Proposition de VTR aiguë par voie respiratoire

$$\text{VTR} = 21 \text{ mg.m}^{-3} \text{ (6 ppm)}$$

L'utilisation de la modélisation PBPK a permis l'ajustement de la VTR aiguë sur un pas de temps de 24 heures. Il est à noter que cet ajustement temporel peut être réalisé sur des pas de temps inférieur à une journée. A titre d'exemple, la valeur de la VTR aiguë calculée sur 1 heure serait ainsi de 40 mg.m⁻³ (11 ppm).

6.1.2 Exposition chronique

6.1.2.1 Choix de l'effet critique

Les études réalisées en milieu professionnel indiquent qu'une exposition chronique à des concentrations comprises entre 30 et 130 ppm (115 et 500 mg.m⁻³) induit entre autres des atteintes neurologiques. En cas d'expositions accidentelles ou de toxicomanies, des lésions hépatiques et rénales peuvent être décrites. Des expositions très élevées au toluène ont été observées à la suite d'abus de solvants (reniflement de colle). Des études mimant ces expositions ont été réalisées et ont montré des effets sur l'axe hypothalamo-hypophysaire. Cependant, ces études ne sont pas pertinentes pour l'évaluation des situations en population générale. Chez l'Homme, des effets sur la reproduction ont été rapportés mais à des niveaux élevés d'exposition ou dans des études présentant des biais méthodologiques qui en limitent l'interprétation.

Il semble que les effets les plus sensibles suite à une exposition chronique au toluène soient neurologiques. **Ainsi, le CES retient les effets neurologiques comme effet critique.**

6.1.2.2 Analyse des VTR existantes

Les analyses des VTR présentées dans ce chapitre sont issues de rapports précédents publiés par l'Agence.

Les VTR suivantes ne peuvent être retenues :

- la VTR de l'OEHHA construite à partir d'une étude animale ; alors qu'il existe des données humaines de suffisamment bonne qualité pouvant être utilisées,
- la VTR chronique de Santé Canada élaborée à partir d'une étude expérimentale aiguë (6h) et ce sans application de facteur de sécurité.

Le RIVM et l'OMS se fondent sur l'étude de Foo *et al.*, (1990) qui a mis en évidence une LOAEC mais pas de NOAEC. La LOAEC a été retenue comme dose critique à laquelle ces deux organismes ont appliqué différents facteurs d'incertitudes : un facteur UF_H pour la variation interindividuelle, un facteur UF_L pour tenir compte de l'utilisation d'une LOAEC ainsi qu'un facteur supplémentaire. Le facteur d'incertitude supplémentaire retenu par l'OMS avait pour objectif de prendre en compte des effets sur le développement du SNC tandis que celui du RIVM prenait en considération l'insuffisance des données, dont le manque de données sur la neurotoxicité et l'irritation respiratoire chez l'animal. La raison avancée par le RIVM semble peu justifiée au vu de la quantité d'études disponibles. Ainsi, les VTR du RIVM et de l'OMS construites à partir d'un LOAEC ne sont pas retenues.

Les VTR chroniques de l'ATSDR et de l'US EPA ont été construites à partir d'études chez l'Homme, exposé de façon chronique au toluène. La RfC de l'US EPA et la MRL de l'ATSDR diffèrent d'un facteur 10.

L'ATSDR a élaborée sa MRL chronique à partir des études de Schäper *et al.* 2003, 2004, 2008 ; Seeber *et al.* 2004, 2005 et Zupanic *et al.* 2002, sur la même cohorte d'ouvriers de la photogravure en Allemagne. Elle identifie une NOAEC de 45 ppm, soit 10,5 ppm après ajustement temporel pour une exposition continue. L'application d'un UF de 10 pour tenir compte de la variabilité interindividuelle donne un MRL de 1 ppm (3,8 mg.m⁻³).

Plusieurs limites ont été identifiées pour ces études :

- Les niveaux moyens d'exposition considérés sans effets ont été calculés sur la base des valeurs historiques pour lesquelles les conditions de travail ont évolué avec un taux divisé par 3.5 en 20 ans pour les travailleurs fortement exposés et par 6 pour les travailleurs moins exposés. Les procédés/méthodes de production ont dû changer au sein des entreprises ce qui a permis de réduire très fortement les expositions.
- Il n'y a pas de groupe de travailleurs non exposés.
- Les ajustements statistiques sont différents selon les études : certaines ont ajusté uniquement sur l'âge et d'autres sur l'âge et la cigarette, le bruit, etc.
- Une possibilité d'exposition cutanée au toluène n'est pas exclue.

Au regard de l'analyse de ces publications, les experts de l'Anses proposent de ne pas retenir la VTR de l'ATSDR accordant une confiance faible à ce faisceau d'études.

Pour construire sa RfC, l'US EPA s'est basé sur un ensemble d'études épidémiologiques dans lesquelles des NOAEC ont été mises en évidence. Seules les études mettant en évidence une NOAEC ont été retenues dans la construction. Cependant, ces études présentent des incertitudes ne permettant pas selon l'US EPA d'en retenir une par rapport aux autres. L'utilisation d'une moyenne de NOAEC issues de ces études entraîne également des incertitudes (différents « endpoints », différents niveaux de réponse pour le choix du POD, etc.). Bien que cette incertitude attendue soit considérée comme moindre par l'US EPA par rapport à celle associée au choix d'une seule étude pour dériver la VTR, les experts de l'Anses considèrent cette construction de VTR non justifiée. Le calcul d'une moyenne de NOAEC à partir de NOAEC issues d'études différentes mettant en évidence des effets différents et n'étudiant pas la même chose n'est pas justifié. De plus, faire la moyenne d'études de mauvaise qualité ne permet pas d'obtenir une valeur finale de meilleure qualité. Ainsi, les experts de l'Anses considèrent qu'il n'est pas possible de retenir la VTR de l'US EPA.

En 2011, l'Anses avait considéré qu'aucune VTR n'était de qualité suffisante et une VTR chronique à 3 mg.m⁻³ avait été construite pour le toluène. Cette VTR a été actualisée en parallèle de l'expertise VGAI afin d'utiliser le modèle PBPK développé par l'équipe de R. Tardif (Marchand *et al.*, 2015) qui permet de réaliser des extrapolations et ainsi réduire les facteurs d'incertitudes (Anses, 2017b).

6.1.2.3 Construction de VTR

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

L'étude de Zavalic *et al.*, (1998) rapporte des concentrations atmosphériques de toluène et quantifie l'effet chez des professionnels exposés par rapport à un groupe de témoins. Cette étude a été également l'US EPA afin de construire leur VTR. L'effet critique qui peut être associé est l'augmentation significative par rapport aux témoins de l'indice de confusion des couleurs (CCI) à la concentration de 132 ppm (500 mg.m⁻³). L'étude de Zavalic a été retenue comme étude clé car considérée comme étant de meilleure qualité par rapport aux autres études existantes. Toutefois, l'effet critique retenu est l'index de perception des couleurs (ICC) non ajusté sur l'âge, en raison des faiblesses méthodologiques de l'étude :

- les groupes sont différents : le groupe E1 est composé essentiellement de femmes ; le groupe E2 est composé en majorité d'hommes, et le groupe témoin (non exposé) est mixte.

La comparaison entre ces groupes est gênante car la perception des couleurs peut être différente selon le sexe.

- l'évaluation de la quantité de consommation d'alcool a été définie sur la base de questionnaires, ce qui est tout à fait discutable.
- la mesure des expositions constitue également un autre biais, car la mesure a été réalisée en position statique est peu représentative de l'exposition réelle des sujets.

Cependant, il est à noter que :

- Cette étude montre une relation dose-réponse. Cette étude compare des travailleurs non exposés (n=83) vs. des travailleurs d'usines de chaussures, faiblement exposés (n=41) vs. des travailleurs dans une usine de rotogravure fortement exposés (n=32) à 0, 32 et 132 ppm, respectivement.
- De plus, les conditions de travaux n'ont pas évolué au cours du suivi. Des mesures sur 11 points différents ont été réalisées tous les mercredis. Un ajustement statistique est fait sur la consommation d'alcool, l'âge et la consommation de cigarettes. Un questionnaire et un examen clinique pour des pathologies (maladies oculaires, anomalies de réfraction des yeux) sont réalisés pour chaque sujet pour une éventuelle exclusion des travailleurs.

Ainsi, le niveau d'exposition du groupe E1 est considéré comme une NOAEC (32 ppm, 123 mg.m⁻³).

Le choix de cette dose critique associée aux effets neurotoxiques observés chez l'Homme est soutenu par les doses du même ordre de grandeur retrouvées dans les autres études (cf. Tableau 6).

L'actualisation de la bibliographie sur la période jusqu'en 2016 n'a pas permis d'identifier de nouvelle étude chez l'Homme associant l'exposition au toluène et la survenue d'effets chroniques, remettant en cause le choix de l'étude de Zavalic *et al.*, (1998) comme étude clé de l'Anses pour établir sa VTR chronique en 2017 (Anses, 2017a).

Ainsi, les experts du CES retiennent l'étude de Zavalic *et al.*, (1998) comme étude clé avec une dose critique de 123 mg.m⁻³ (32 ppm).

6.1.2.3.2 Ajustement temporel

Dans l'étude de Zavalic *et al.*, (1998), les travailleurs ont été exposés 8 heures par jour, 5 jours par semaine. Pour construire une VTR chronique, un ajustement temporel pour une exposition continue est réalisé par le biais du modèle PBPK développé par l'équipe de R. Tardif (Marchand *et al.*, 2015).

L'utilisation de la modélisation PBPK permet d'identifier la concentration sanguine correspondant à la dose d'exposition de l'étude égale 123 mg.m⁻³ (32 ppm). En considérant une durée d'exposition chronique continue, la dose d'exposition correspondant à la concentration sanguine a été estimée à 96 mg.m⁻³ (25 ppm).

$$\text{NOAEC}_{\text{ADJ}} = 96 \text{ mg.m}^{-3} \text{ (25 ppm)}$$

6.1.2.3.3 Ajustement allométrique

L'étude étant réalisée chez l'Homme, aucun ajustement allométrique n'a été effectué.

6.1.2.3.4 Choix des facteurs d'incertitude

Le calcul de la VTR à partir de concentration ajustée de 96 mg.m⁻³ (25 ppm) a été effectué à l'aide des facteurs d'incertitude suivants (Anses, 2015) :

- Variabilité interindividuelle (UF_H) : 5

La valeur utilisée par défaut pour ce facteur est 10, divisée en deux composantes, une toxicocinétique de 3,16 (UF_{H-TK}) et une toxicodynamique (UF_{H-TD}) de 3,16.

Cette valeur peut être remplacée par les facteurs d'ajustements spécifiques à la substance (CSAF, chemical specific ajustement factor ou **facteur d'ajustement substances spécifiques**) (OMS-IPCS, 2005). Ces CSAF sont basés sur des connaissances toxicocinétiques (distribution au sein de la population humaine) de la substance. Ce CSAF se calcule au moyen du ratio entre le 95^{ème} percentile de la valeur du paramètre toxicocinétique au sein de la population et le 50^{ème} percentile de ce même paramètre toxicocinétique.

Afin d'affiner la composante toxicocinétique, le CES a choisi d'appliquer un HK_{AF} (human Kinetic) pour la variabilité toxicocinétique chez l'Homme (OMS-IPCS, 2005).

Mörk *et al* (2014) ont calculé des **facteurs d'ajustement substances spécifiques** pour la composante humaine cinétique pour le toluène, le styrène et le chlorure de méthylène. Un facteur (UF_{H-TK} ou HK_{AF}) de 1,7 a été déterminé pour l'ensemble de la population.

Le CES a choisi d'appliquer cette valeur pour remplacer le facteur par défaut de 3,16.

Ainsi, le facteur UF_H est égale à $UF_H = UF_{H-TD} \times UF_{H-TK} = 3,16 \times 1,7 = 5,3$ donc 5

Un facteur d'incertitude global de 5 est donc utilisé pour la construction de la VTR long terme.

6.1.2.3.5 Proposition de VTR chronique par voie respiratoire

$$\text{VTR} = 19 \text{ mg.m}^{-3} \text{ (5 ppm)}$$

6.2 Conclusions et recommandations du CES VSR

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, d'une valeur limite d'exposition professionnelle (VLEP) en 2009 et 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.

Suite à une exposition court terme, 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.

Une étude récente chez l'Homme (Kobald *et al.* 2015) d'exposition contrôlée a été identifiée associant l'exposition au toluène et la survenue d'effets aigus sur le système nerveux central.

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.

Suite à une exposition long terme, 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 modification de l'effet nociceptif, une altération de la fonction visuelle.

Concernant les effets sur la reproduction, chez l'Homme, des effets sur la reproduction ont été rapportés 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 la 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.

Les mécanismes d'action permettant de comprendre les effets observés suite à une exposition au toluène 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 la construction de nouvelles VTR pour le toluène.

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

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 pour une exposition à long terme est proposée pour la protection de la population générale pour des effets aigus et chroniques liés à une exposition au toluène.

Les raisons justifiant la proposition d'une seule VGAI pour le long terme sont les suivantes.

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, qui sont pratiquement équivalentes, il est proposé de façon pragmatique une seule VGAI française pour une exposition à long terme.

Il donc est proposé une VGAI long terme 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 long terme est aussi à respecter pour une mesure sur le court terme.

VGAI long terme française proposée par l'Anses

VGAI long terme			
Références	Effet critique	VGAI	Durée d'application
Zavalic et al. (1998)	Effets neurologiques troubles de la vision des couleurs	20 mg.m⁻³ (valeur arrondie)	Annuelle

Afin d'être pragmatique et assurer une certaine logique vis-à-vis de la durée de prélèvement habituellement retenue pour une exposition de courte durée, 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 d'une VGAI court terme calculée sur 1 heure serait ainsi de 40 mg.m⁻³ (11 ppm) (Anses, 2017a).

Par ailleurs, les niveaux mesurés jusqu'ici dans les environnements intérieurs sont beaucoup plus faibles (en moyenne de l'ordre de dizaine de $\mu\text{g.m}^{-3}$).

Partie B du CES Air : Evaluation des méthodes de mesures

7 Méthodes de mesure dans l'air des lieux de travail et dans l'air intérieur

Les méthodes de mesure de la concentration d'une substance dans l'air des lieux de travail et l'air intérieur sont évaluées de manière à recommander une ou plusieurs méthodes de référence permettant d'effectuer des mesures de concentration de la substance à des fins de comparaison avec les valeurs de référence proposées par l'Anses.

L'objectif n'est pas de classer l'ensemble des méthodes selon un système de notation chiffrée mais plutôt de présenter de manière structurée et systématique les critères permettant d'arriver à un choix final fondé sur un jugement scientifique.

La méthodologie détaillée a fait l'objet d'un rapport du groupe de travail « Métrologie ». Le principe général est le suivant.

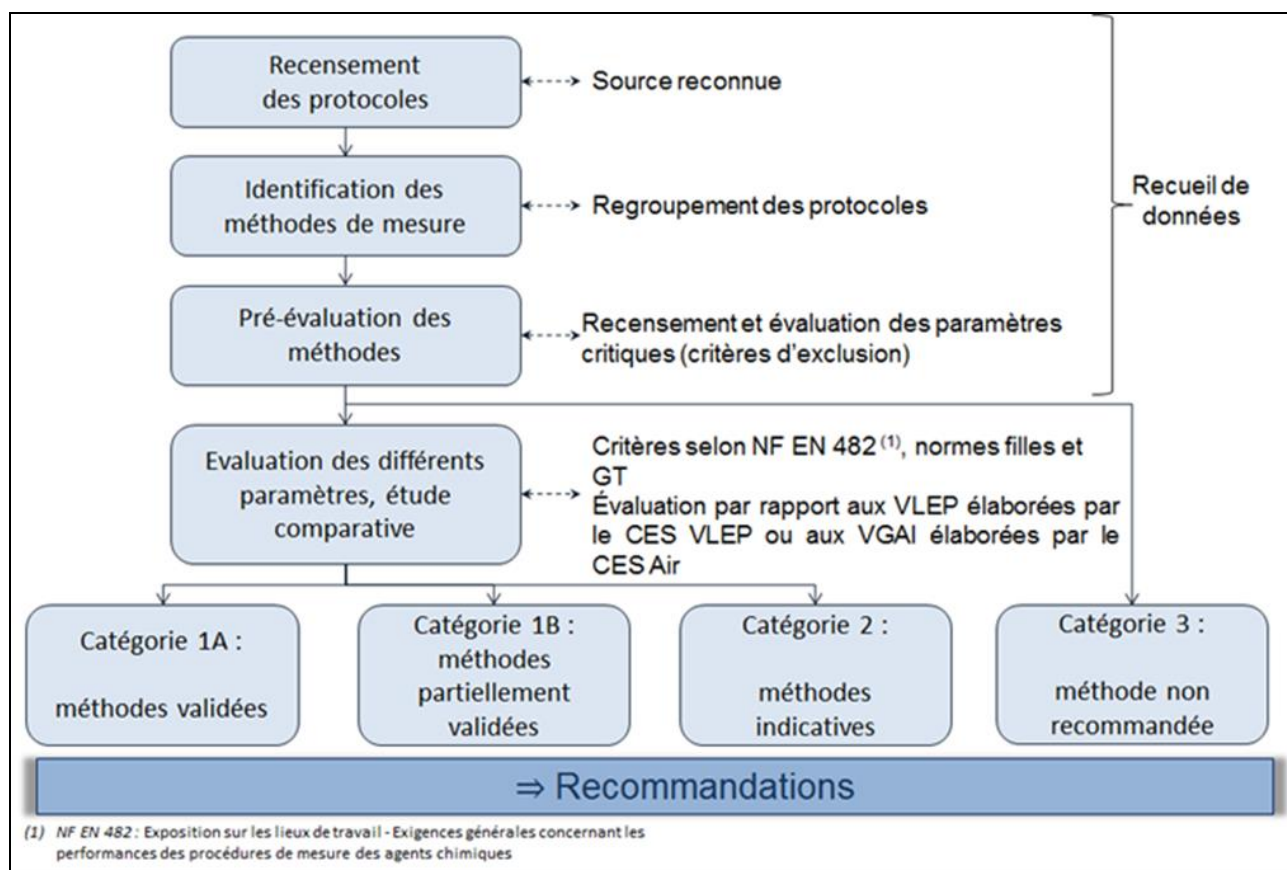


Figure 3 : Principe général (Anses, 2016)¹⁶

¹⁶ Le terme « norme filles » fait référence aux normes disponibles fixant des exigences complémentaires à celles de la norme NF EN 482 devant être satisfaites pour certains types particuliers de procédures et de dispositifs de mesurage

Le sigle GT de cette figure désigne spécifiquement le GT Métrologie en charge du travail d'évaluation des méthodes de mesure

7.1 Recensement des méthodes de mesure

Le Tableau 17 présente les méthodes et protocoles de mesure de la concentration en toluène dans l'air des lieux de travail et l'air intérieur recensés.

Tableau 17 : Tableau récapitulatif des méthodes de mesurage du toluène dans l'air des lieux de travail et l'air intérieur

N°	Méthode descriptif	Protocoles	
		Air intérieur	Air des lieux de travail
1	Prélèvement actif sur tube adsorbant Désorption thermique Analyse par GC/FID ou GC/MS	NF EN ISO 16017-1(*)	
		NF EN ISO 16000-6 US EPA TO 2(**) US EPA TO 17(**)	HSE MDHS 72 HSE MDHS 104 DFG solvent mixtures method 5 DFG solvent mixtures method 6* BGIA 8936 NIOSH 2549 INRS MétroPol M-338
2	Prélèvement passif sur support adsorbant Désorption thermique Analyse par GC/FID ou GC/MS	NF EN ISO 16017-2(*)	
			HSE_MDHS 80 HSE MDHS 104 DFG solvent mixtures method 5 INSHT MTA/MA-061/A14
3	Prélèvement par canister Préconcentration Analyse GC/MS	US EPA TO 14A(**) US EPA TO 15(**)	OSHA 1021
4	Prélèvement actif sur tube adsorbant Désorption solvant Analyse par GC/FID ou GC/MS	/	NF ISO 16200-1 (*) NF X43-267 HSE MDHS 96 HSE MDHS 104 INRS MétroPol M41 NIOSH 1501 OSHA organic method 111 BGIA 7733 DFG solvent mixtures method 1 (1997; 2013) DFG solvent mixtures method 2 DFG solvent mixtures method 3 INSHT MTA/MA-030/A92 NIOSH 1500
5	Prélèvement passif sur support adsorbant Désorption solvant Analyse par GC/FID ou GC/MS	/	ISO 16200-2 (*) HSE MDHS 88 OSHA organic method 111 INRS MétroPol M240 + M256 INSHT MTA/MA-015/R88 NIOSH 4000
6	Prélèvement actif sur tube adsorbant Désorption solvant Analyse par head space – GC/FID	/	DFG solvent mixtures method 4
7	Mesure séquentielle par infra rouge à transformée de Fourier	/	NIOSH 3800
8	Prélèvement de phase mixte sur filtre + adsorbant Gravimétrie + Désorption thermique / analyse GC	/	DFG lacquer method 1 DFG lacquer method 2 DFG lacquer method 3

(*) : GC/FID ou GC/MS

(**) : Méthodes dédiées spécifiquement à l'air ambiant

Parmi les 8 méthodes de mesure du toluène recensées, 3 méthodes sont communes au domaine de l'air intérieur et l'air des lieux de travail et 5 méthodes sont spécifiques au domaine de l'air des lieux de travail. La dernière méthode documentée par 3 protocoles DFG, méthode n°8, est spécifique aux aérosols émis par l'application de peintures. Il a été considéré que ce type de méthode sortait du domaine de la mesure dans l'air intérieur et n'a pas fait l'objet d'une évaluation dans le cadre du présent rapport.

Le détail des méthodes de mesure en termes de support de prélèvement, de traitement de l'échantillon et d'analyse est donné dans le Tableau 18 et l'Annexe 4.

Tableau 18 : Détail des méthodes recensées et évaluées pour la mesure du toluène au regard des VGAI

Méthodes							
N°	référence protocoles	prélèvement	support	Désorption	Analyse		
1	NF EN ISO 16000-6	Actif	Tenax	Désorption thermique-	GC-FID(*)		
	HSE MDHS 72				GC-FID(*)		
	BGIA 8936		Tenax TA Chromosorb 106 Carbograph TD-1		GC/FID		
	NF EN ISO 16017-1 (MDHS 104)						
	EPA TO 2		Tube avec différentes couches d'adsorbant				
	NIOSH 2549						
	INRS MetroPol M-338		Tenax XAD 4				
	DFG solvent mixtures method 5		Chromosorb 106		GC-FID(*)		
DFG solvent mixtures method 6							
2	NF EN ISO 16017-2	Passif	Tenax TA Chromosorb 106 Radiello Cartouche 145	Désorption thermique	GC/FID (*)		
	HSE MDHS 80						
	DFG solvent mixtures method 5		Tenax TA				
	INSHT MTA/MA-061/A14						
3	EPA TO14A		Canister (50 mL)	Pré-concentration	GC-MS		
	EPA TO 15						
	OSHA 1021						
4	NF ISO 16200-1	Actif	CA	CS ₂	GC/FID(*)		
	NF X43-267						
	HSE MDHS 96		TCAN (100/50 mg CA)				
	INRS MétroPol M41						
	OSHA organic method 111						
	INSHT MA_030_A92						
	DFG solvent mixtures method 1						
	NIOSH 1501 NIOSH 1500						
	BGIA 7733					Dräger type B(300/700 mg CA)	CH ₂ Cl ₂ : CS ₂ : MeOH (60 : 35 : 5)
	DFG solvent mixtures method 3					Tube NIOSH TCA	
DFG solvent mixtures method 2	Dräger type B (300/700 mg CA)	Diethyl ether					
5	INRS MétroPol M 240 + 256	Passif	Badges Gabie	CS ₂	GC/FID(*)		
	ISO 16200-2		SKC 575- 001 SKC 575-002 Radiello Cartouche 130				
	HSE MDHS 88		Dräger Orsa 5 3M 3500/20 Assay Technology				
	OSHA organic method 111		3M 3520 OVMS SKC 575-002				
	INSHT MTA/MA-015/R88		3M 3500				
	NIOSH 4000		Contenant du charbon actif 3M 3500, OVM-1 & OVM-2, Dräger ORSA 5				
6	DFG solvent mixtures method 4	Actif	TCA (700/300 mg)	DMF, DMAC, alcool benzylique ou phtalate de diméthyle	Head- Space GC/FID		

(*) : GC/FID ou GC/MS

7.1.1 Evaluation détaillée des méthodes de mesures pour la comparaison aux VGAI

Le tableau suivant présente le classement des méthodes recensées et évaluées pour le suivi des VGAI élaborées pour le toluène. L'évaluation est explicitée dans les paragraphes suivants.

Tableau 19 : Classement des méthodes de mesure du toluène pour le suivi des VGAI long terme et court terme

Méthode	Protocole	Catégorie	
		Pour le suivi de la VGAI Long terme	
		sur 7 jours	sur 24h répété 7 fois
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 organic method 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 support adsorbant Désorption solvant Analyse par GC/FID ou GC/MS OSHA organic method 111 MTA-MA 015-R88 INRS Metropol 240 et 246	2	
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	Prélèvement par continu par infra rouge à transformée de Fourier NIOSH 3800	3	

(*) : Méthode non évaluable

Exigences : Compte tenu de la VGAI long terme, les méthodes doivent être validées sur l'intervalle de concentrations suivant :

- 2 – 40 mg.m⁻³ (0,1 à 2 * VGAI-LT) sur 7 jours

Le graphique ci-dessous présente le domaine accessible au regard de la VGAI recommandée.

Les méthodes 2 et 3 ne sont pas représentées car les données de validation essentielles ne sont pas disponibles.

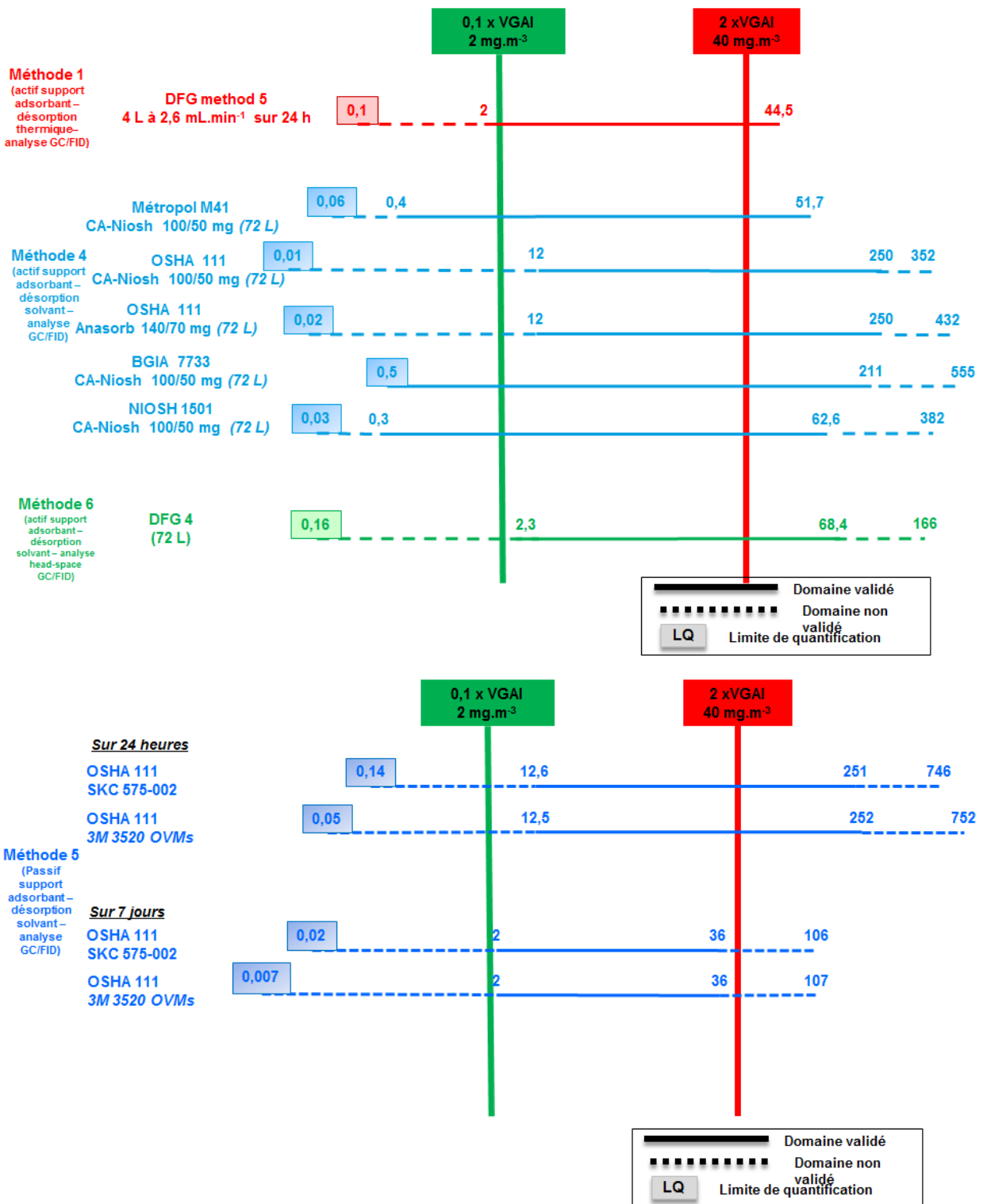


Figure 4 : Domaine de validité et limite de quantification des différentes méthodes comparés au domaine 0,1 à 2 fois la VGAI long terme de 20 mg.m⁻³

7.1.1.1 Méthode n°1 : Prélèvement actif sur tube adsorbant, désorption thermique et analyse en GC/MS ou GC/FID.

La méthode n°1 basée sur un prélèvement actif sur tube adsorbant, désorption thermique suivie d'une analyse par chromatographie en phase gazeuse avec détection par détecteur à ionisation de flamme ou spectrométrie de masse. Les deux approches analytiques ont été évaluées conjointement compte tenu du fait que les documents disponibles dans les protocoles ne mentionnent aucun élément de performance analytique (limite de détection, linéarité) spécifique de l'utilisation de l'un ou de l'autre des détecteurs. Les seuls documents relatifs à l'utilisation spécifique de la détection par spectrométrie de masse (EPA TO2 ; TO17) ne permettent pas de disposer d'éléments suffisants en termes de performances (en particulier concernant l'échantillonnage) pouvant conduire au classement de cette méthode de manière spécifique.

Cette méthode est décrite au travers 10 protocoles. La norme NF ISO 16000-6 est relative au dosage des COV dans l'air intérieur ou à l'émission en chambre. La norme NF EN ISO 16017-2 porte à la fois sur l'air intérieur et l'air des lieux de travail et fournit principalement des exigences qui sont reprises dans le protocole MDHS 104. Par ailleurs, cinq protocoles sont spécifiques à l'air des lieux de travail (HSE MDHS 72, DFG solvant mixtures method 5 et method 6, BGIA 8936 et Metropol 338) (Cf. Tableau 17). La plupart de ces protocoles est générale à la mesure de COV et présente quelques données de validation propre au toluène.

L'évaluation de la méthode n°1 détaillée ci-dessous repose sur l'analyse des données issues des protocoles DFG method 5, BGIA 8936 et la norme NF ISO 16017-1. Seules les données pour le support Tenax TA seront détaillées par la suite car il s'agit du support étudié dans les 3 protocoles et pour lequel le plus de données sont disponibles. La norme NF EN ISO 16017-1 fournit des données partielles pour le prélèvement actif sur tube Chromosorb 106 (volumes de rétention et de sécurité, des taux de récupération et niveaux de blanc) ainsi que pour des prélèvements actifs sur tube carbograph TD-1 (taux de récupération et niveaux de blanc) qui sont détaillés en annexe.

Cette méthode est décrite pour la mesure dans des gammes de concentration larges allant de quelques ng.m⁻³ à une centaine de mg.m⁻³ pour des durées d'exposition variables de quelques minutes à plusieurs heures et aussi dépendant de la capacité de piégeage de l'adsorbant utilisé. Le protocole DFG solvant mixture method 5 recommande des durées d'échantillonnage de 30 à 120 minutes et des volumes d'échantillonnage de 100 à 200 mL. Le protocole BGIA 8936 propose un prélèvement de 2 L en 30 minutes.

Spécificité de la méthode :

La méthode permet de mesurer le toluène parmi d'autres COV. Il convient de s'assurer que le choix de la colonne et les conditions chromatographiques permettent une bonne séparation entre le toluène et ses autres COV présents dans l'air échantillonné.

Sélectivité / interférences :

Tout COV ayant un temps de rétention voisin du toluène peut devenir une interférence. Le choix d'une colonne et de conditions chromatographiques adaptées permet de s'en affranchir.

Influence des conditions environnementales :

Une humidité relative élevée diminue le volume de claquage.

- Le protocole DFG method 5 précise que la méthode est utilisable à des humidités relatives comprises entre 5 et 80%.
- Le protocole BGIA 8936 spécifie que des essais ont été conduits entre 20 et 80% d'humidité relative et n'ont montré aucune influence sur la capacité de piégeage.

Conservation des échantillons :

- Protocole BGIA 8936 : conservation à température ambiante a été vérifiée pour une durée de 4 semaines à 2 niveaux de concentration (34,5 et 120 $\mu\text{g.m}^{-3}$) et à une humidité de 80%
- Protocole DFG method 5 : une durée de conservation de plus de 5 mois fait référence aux données de la littérature (renvoi au protocole ISO DIN 9976).
- Norme NF EN ISO 16017-1 indique que des tests ont été conduits sur une période de 5 et 11 mois à température ambiante. Le toluène ayant été utilisé comme référence, le taux de récupération est de 100%. Néanmoins, il est précisé que la stabilité du toluène a été établie dans une étude intercomparaison.

Efficacité de désorption :

- Protocole BGIA 8936 : coefficient de variation variant de 2,12 à 3,8 % est donné pour 4 concentrations (16,9 ; 36,5 ; 105 et 120 $\mu\text{g.m}^{-3}$) dans les essais déterminant l'incertitude de mesure
- Protocole DFG method 5 : écart entre valeur théorique et analyse entre 1,3% (pour 301 mg.m^{-3}) et 9,1% (pour 22 mg.m^{-3}). Lors de la détermination de la justesse avec utilisation d'un matériau de référence certifié : 1,134 μg pour 1,125 μg certifié et récupération de 99,0 à 100% pour une masse sur tube de 4,96 μg .
- Norme NF EN ISO 16017-1 : Au niveau de ce protocole, des exigences sont énoncées (« si le rendement de désorption est <95% alors modifier les paramètres de désorption en conséquence »). Pour le Tenax TA, récupération après stockage sur tube pour une quantité sur support en toluène de 10,9 μg : le toluène a servi de référence (100%) mais il est précisé que la stabilité du toluène a été établie dans une comparaison croisée.

Linéarité du détecteur :

- Protocole BGIA 8936 : étalonnage sur 10 points de gamme de 8,6 à 86 ng/tube (4,3 à 43 $\mu\text{g.m}^{-3}$). Etalonnage de routine de 10 à 890 ng/tube (5 à 445 $\mu\text{g.m}^{-3}$).
- Protocole DFG method 5 : étalonnage en 3 points de 27,7 à 346,5 mg.m^{-3} (1,8 à 34,6 $\mu\text{g}/\text{tube}$) et étalonnage en 4 points de 0,7 à 34,6 μg
- Norme NF EN ISO 16017-1 : pas de donnée spécifique au toluène.

Capacité de piégeage/volume de claquage :

La capacité de piégeage n'a pas été étudiée dans les protocoles. Les informations suivantes sont disponibles concernant le volume de claquage :

- Protocole BGIA 8936 : Renvoi à la norme NF ISO 16017-1. Pas de claquage pour un volume de prélèvement de 2 L.
- Protocole DFG method 5 : Volume d'échantillonnage sécurisé pour le Tenax TA (200 mg) de 38 L à 20°C
- Protocole NF EN ISO 16017-1 : Au niveau de ce protocole, des exigences sont énoncées (« afin de garantir une marge de sécurité suffisante, on définit un volume d'échantillonnage de sécurité (SSV) qui ne dépasse pas 70% du volume de claquage à 5% ou 50% du volume de rétention »). Volume d'échantillonnage sécurisé (SSV) : pour le Tenax TA (200 mg) de 38 L à 20°C.

Limite de quantification :

- 2,6 $\mu\text{g.m}^{-3}$ dans les conditions de prélèvement du protocole BGIA 8936 (volume échantillonné de 2 L) soit 5,2 ng sur tube

- 2 mg.m⁻³ selon le protocole DFG method 5 (pour 100 mL) ce qui correspond à 0,2 µg. Il est indiqué que si des limites plus basses sont nécessaires, il est possible d'ajuster le ratio de split du désorbeur thermique.
- 0,5 µg.m⁻³, sensibilité générale donnée par le protocole NF ISO 16017-1 (volume d'air recommandé de 10L).

Domaines de validation :

- 5 à 500 µg.m⁻³ (10 – 1000 ng sur tube) pour un volume prélevé de 2 L selon le protocole BGIA 8936
- 41,4 à 741 mg.m⁻³ selon le protocole DFG method 5 (soit 4,14 à 74,1 µg sur tube pour un volume prélevé de 0,1L)

Incertitudes :

- L'incertitude élargie (en référence à la norme NF EN 482) varie entre 12,2 et 14,8% selon la concentration (pour 4 niveaux de concentration testés entre 16,9 et 120 µg.m⁻³) (BGIA 8936)
- Selon le protocole DFG method 5 :
 - o « Accuracy test » avec un matériau de référence certifié : 1,134 µg pour 1,125µg certifié
 - o « Accuracy tests » : 99,0 à 100% pour une masse sur tube de 4,96 µg
 - o « precision » : relative standard deviation (incluant l'échantillonnage) s = 0,67 à 9,5% pour une masse sur tube de 4,96 µg
- selon le protocole NF ISO 16017-1 : écart-type du mode opératoire complet 8,2% à 189 µg.m⁻³ (n=10), 16,5% à 15,6 µg.m⁻³ (n=12) et 3% à 66 µg.m⁻³

Domaine de mesure accessible :

Pour l'évaluation du domaine de mesure accessible, les données du protocole BGIA 8936 et DFG method 5 sont utilisées car ces protocoles permettent d'avoir une qualification complète de la méthode.

- Selon le protocole BGIA 8936 :
 - o LQ= 2,6 µg.m⁻³ (@ 2L de prélèvement soit 66 mL.min⁻¹ pendant 30 min sur tube Tenax-TA) soit 5,2 ng
 - o En l'absence de données sur la capacité de piégeage, il est considéré la gamme haute du domaine de validation établie jusqu'à 500 µg.m⁻³ (@2L de prélèvement soit 66 mL.min⁻¹ pendant 30 min sur tube Tenax-TA) soit 1 µg

Ainsi pour atteindre la valeur 2*VGAI (40 mg.m⁻³), en considérant la capacité de 1 µg, il faut prélever un volume de 25 mL, soit un débit de 17 µL.min⁻¹ pour un prélèvement de 24h ce qui n'est pas réaliste.

- Selon le protocole DFG method 5 :
 - o LQ= 2 mg.m⁻³ (@ 4 mL.min⁻¹, 120 min sur tube Tenax-TA) soit 0,96 µg
 - o En l'absence de données sur la capacité de piégeage, il est considéré la concentration de 741 mg.m⁻³ retenue pour estimer l'incertitude élargie (@ 4 mL.min⁻¹, 120 min sur tube Tenax-TA) soit 356 µg

Ainsi pour atteindre la valeur $2 \times \text{VGAI}$ (40 mg.m^{-3}), il faut prélever un volume de 8,9 L, soit un débit de $6,2 \text{ mL.min}^{-1}$ pour un prélèvement de 24h. Avec ce volume de prélèvement, la limite de quantification donne accès à une valeur basse de la gamme de $0,11 \text{ mg.m}^{-3}$, ce qui est en deçà de $0,1 \times \text{VGAI}$ (2 mg.m^{-3}).

Ainsi, si le débit de prélèvement est réduit à 6 mL.min^{-1} pour effectuer la mesure sur 24 heures (8,6 L), il est alors possible d'effectuer des mesures dans l'intervalle de concentration $0,11 - 41 \text{ mg.m}^{-3}$ qui couvre le domaine de $0,1$ à $2 \times \text{VGAI}$.

Les protocoles permettant de disposer de l'ensemble des critères de performance de la méthode sont des protocoles relatifs à l'air des lieux de travail pour lesquels la durée d'échantillonnage est au maximum de 8h. Pour permettre une comparaison sur la gamme $0,1$ à $2 \times \text{VGAI}$ (soit 2 à 40 mg.m^{-3}), les données de validation issues des protocoles relatifs à l'air des lieux de travail sont prises en compte mais il est nécessaire d'adapter les conditions de prélèvement pour réaliser des mesures sur 24h. Ainsi, pour une comparaison à la VGAI, il est proposé de réduire le débit de prélèvement à 6 mL.min^{-1} sur une durée de 24h. Il conviendra de s'assurer de la stabilité du débit ($\pm 5\%$) sur cette durée. Ces éléments conduisent à classer cette méthode en catégorie 1B pour le suivi de la VGAI sur une durée de 24 heures.

Sur une durée totale de 7 jours, il est proposé de se limiter à une durée de prélèvement de 24h à répéter 7 fois. En effet, un prélèvement sur 7 jours imposerait un débit trop faible. La méthode n°1 est donc classée en catégorie 3 pour un prélèvement unique pendant 7 jours.

7.1.1.2 Méthode n°2: Prélèvement passif sur tube adsorbant, désorption thermique et analyse en GC/MS ou GC/FID.

La méthode n°2 est basée sur un prélèvement passif sur tube adsorbant, désorption thermique suivie d'une analyse par chromatographie en phase gazeuse et détection par un détecteur à ionisation de flamme ou autre détecteur adapté. Elle est décrite par la norme NF EN ISO 16017-2 portant à la fois sur l'air intérieur et l'air des lieux de travail et les protocoles MDHS 80 du HSE, DFG solvant mixture method 5 et MTA /MA-061/A14 de l'INSHT spécifiques à l'air des lieux de travail. Cette méthode est appropriée pour la mesure de plusieurs COV dans l'air dans une gamme de concentration allant de 1 à 1000 mg.m^{-3} pour une durée d'exposition variable de 30 minutes à 8 heures selon la capacité de piégeage de l'adsorbant utilisé (MDHS 80). La norme NF EN ISO 16017-2 spécifie quant à elle une gamme de concentration allant de $0,002$ à 100 mg.m^{-3} pour une durée d'exposition de 8 heures. Le protocole DFG solvant mixture method 5 recommande des durées d'échantillonnage de 4 à 8 heures par prélèvement passif dans autre indication plus précise. Le protocole MTA/MA-061/A14 précise une gamme de concentration allant de 18 à 380 mg.m^{-3} de toluène pour une durée d'exposition recommandée de 4 heures (mesure possible entre 30 minutes et 6 heures).

L'évaluation des méthodes pour la comparaison à la VGAI se fait au regard des durées de 24 heures et de 7 jours.

Par ailleurs, il est particulièrement difficile de porter une recommandation sur une méthode de manière générale car selon l'adsorbant considéré, les paramètres renseignés sont différents. En effet, les paramètres de validation ne sont le plus souvent pas renseignés pour un seul adsorbant. Seules les données pour le support Tenax TA seront détaillées par la suite car il s'agit du support pour lequel le plus de données sont disponibles. La norme NF EN ISO 16017-2 fournit des données partielles pour le prélèvement passif sur tube Tenax GR, Chromosorb 106, Porapak Q, carbograph TD-1, Carbo-pack B qui sont détaillés en annexe.

Le protocole INSHT MTA/MA-061/A14 (relatif à l'air des lieux de travail, pour des durées d'échantillonnage de 4h) fournit de nombreux paramètres de validation de la méthode considérant un prélèvement passif sur un tube Tenax TA pour la mesure du toluène : influence de la vitesse de l'air entre $0,2$ et 2 m.s^{-1} , de la température entre $14,8$ et $29,0^\circ\text{C}$, de l'humidité entre $21,8$ et $80,1\%$

d'humidité relative, de la durée d'exposition entre 30 minutes et 6 heures, de la concentration entre 18,21 et 372 $\mu\text{g}\cdot\text{m}^{-3}$ en toluène, étude du phénomène de rétrodiffusion (à partir d'un essai sur une durée de 30 minutes).

Afin de documenter le phénomène de rétrodiffusion et de variation du débit sur des durées de prélèvement plus longues, deux études ont été recensées.

Un essai intercomparaison menée par le Laboratoire central de surveillance de la qualité de l'air (LCSQA) fournit des données de reproductibilité inter et intra-laboratoire pour des tubes radiello code 145, Perkin Elmer (carbopack B, carbopack X, chromosorb 106) pour lesquels une désorption thermique avant analyse chromatographique a été réalisée. Le toluène a aussi été étudié sur un exercice de dopage de tube et d'exposition sur site sur une quinzaine de jours par comparaison à un analyseur continu à des niveaux en toluène de l'ordre du $\mu\text{g}\cdot\text{m}^{-3}$ en mélange avec du benzène et xylènes. Les résultats pour le toluène mettent en évidence les coefficients de reproductibilité inter-laboratoire les plus élevées notamment sur les essais en chambre sur 7 et 14 jours alors que celui pour l'essai par dopage est relativement faible. Les coefficients de reproductibilité intra-laboratoires sont plus faibles que les coefficients inter-laboratoires. De plus, dans les conclusions, il est souligné l'influence du choix du débit de diffusion sur le calcul du niveau de concentration (LCSQA, 2005).

Une étude INRS sur le comportement de supports passifs exposés sur une longue durée et à de niveaux de concentrations en toluène d'environ 700 $\mu\text{g}\cdot\text{m}^{-3}$ renseigne sur le débit de diffusion, sa variation et la rétrodiffusion pour le benzène, le toluène et les xylènes (INRS, 2007). Cette étude souligne une sensibilité à la rétrodiffusion des 2 supports passifs (Tenax TA et -carbograph 4) pour lesquels une désorption thermique est réalisée pour les analytes les plus légers (benzène et toluène) et un phénomène de compétition aux concentrations de l'ordre de 10 à 100 $\mu\text{g}\cdot\text{m}^{-3}$. La baisse du débit de diffusion importante non prise en compte dans le calcul selon les auteurs conduit à une sous-estimation du résultat de la mesure.

Il apparaît que l'ensemble des données de validation documentées par le protocole MTA/MA-061/A14 a été étudié principalement sur une durée de 4 heures. Deux études, la première conduite par le LCSQA et la seconde par l'INRS ont mis en évidence une influence de la vitesse de l'air et la variation du débit de diffusion sur plusieurs jours de prélèvement. Ces éléments conduisent à classer la méthode n°2 en catégorie 3 pour le suivi de la VGAI pour des durées de prélèvement de 24h et de 7 jours.

7.1.1.3 Méthode n°3 : Prélèvement par canister, pré-concentration et analyse GC-MS

Cette méthode est basée sur un échantillonnage de l'air à l'aide d'un canister. Le canister est ensuite ramené au laboratoire où un aliquote d'air est échantillonné du canister pour être ensuite analysé via une méthode spécifiquement dédiée à la mesure des COV à savoir préconcentration des COV sur un adsorbant maintenu à température subambiante suivie d'une désorption thermique, séparation des COV par chromatographie en phase gazeuse et détection des différentes espèces.

Cette méthode est décrite dans les protocoles EPA TO-14A (1999), EPA TO-15 et OSHA 1021 (2017). Le protocole EPA TO15 se distingue du protocole EPA TO-14A dans le sens où la détection est réalisée de manière spécifique par spectrométrie de masse tandis que le protocole EPA TO-14A permet l'utilisation de différents types de détecteurs (spectromètre de masse, détecteur à ionisation de flamme, détecteur à capture d'électron). Cette méthode est appropriée pour la mesure de la plupart des COV dans l'air comportant de 2 à 10 atomes de carbone dans une gamme de concentration adaptée aux concentrations rencontrées dans l'air ambiant (typiquement moins de 25 ppbv et pour une majorité d'espèces moins de 10 ppbv).

Les protocoles EPA donnent des indications en termes de paramètres analytiques (température de piégeage, température de thermodésorption, colonne chromatographique utilisée, programmation

de température de la colonne, condition d'utilisation du détecteur,..). Des éléments de performances analytiques sont également fournis tels que limite de détection (pour un volume échantillonné compris entre 300 et 500mL), précision, biais. Il s'agit de canister permettant de prélever jusqu'à 6L à un débit de 10 mL.min⁻¹.

Le protocole OSHA 1021 décrit la mesure instantanée de toluène par prélèvement sur un canister de 50 mL et fournit les données de validation suivantes dans son Annexe A : limite de quantification, essai de conservation en atmosphère contrôlée sur 17 jours, taux de récupération, incertitude globale (precision of the overall procedure) sur le domaine (50 à 1000 ppm) et interférences sur le prélèvement (faible humidité, faible concentration d'environ 50 ppm, autres composés (trichloroéthylène) et pression atmosphérique).

Domaine de validation : de 50 à 1000 ppm (soit 188 à 3760 mg.m⁻³)

Incertitude élargie : précision : 5,88 %.

Limite de quantification (LQ) : 300 ppb (soit 57,1 ng) pour un volume d'air prélevé de 50 mL.

Efficacité de récupération/Etude de conservation : taux de récupération de 88% à la limite de quantification. Dans les essais de conservation à température ambiante sur 17 jours à une concentration de 501,5 ppm, le taux de récupération est supérieur à 97,6%. Le taux de récupération sur l'ensemble des essais varie de 92,6 à 101%.

Prise en compte des paramètres environnementaux : une humidité élevée de 79% a été étudiée dans le cadre de l'étude du stockage de l'échantillon.

Sélectivité de la méthode : le protocole fournit des informations spécifiques au toluène au travers de la séparation et du dosage chromatographique.

Il apparaît que l'ensemble des données de validation documentées par le protocole OSHA 1021 et son annexe A vise la mesure de pics d'exposition dans l'air des lieux de travail par canister de 50 mL et couvre un domaine élevé de 50 à 1000 ppm (soit 188 à 3760 mg.m⁻³) par rapport au suivi de la VGAI. Les canisters proposés dans les protocoles de l'EPA sont de plus grande capacité (6L) mais il n'existe pas de données spécifiques au toluène pour ces derniers. Cette méthode est classée en catégorie 3 car non évaluable pour le suivi de la VGAI pour des durées de prélèvement de 24h et de 7 jours.

7.1.1.4 Méthode n°4 : prélèvement actif sur support adsorbant – désorption solvant – analyse par GC/FID

La méthode n°4 consiste à effectuer un prélèvement actif sur un tube de charbon actif, puis une désorption solvant et une analyse par chromatographie gazeuse détection FID.

Cette méthode est décrite au travers de 12 protocoles (Cf. Tableau 17). Parmi ces protocoles, certains sont généraux à la mesure de COV et ne présentent peu ou pas de données de validation propres au toluène : NF ISO 16200-1, NF X43-267, HSE MDHS 96, DFG solvent mixtures method 2, DFG solvent mixtures method 3.

Seuls les protocoles INSHT MA_030_A92, NIOSH 1501, OSHA organic method 111, BGIA 7733, Metropol M41, DFG solvent mixtures method 1 présentent des données spécifiques au toluène. L'évaluation de la méthode n°4 s'est donc basée sur les données issues de ces 6 protocoles. Le détail des données est présenté en annexe 3.

Ces différents protocoles sont similaires avec des différences concernant la quantité de charbon actif contenu dans le tube de piégeage (tube standard - TCAN, type NIOSH 100/50 mg - INSHT MA_030_A92, NIOSH 1501, OSHA organic method 111, DFG1) ou non standard –TCA, type Dräger B 300/600 mg (BGIA 7733)), le débit de prélèvement et le volume d'air associé (0,05 et 0,2 L.min⁻¹ pour un volume de prélèvement de 1 à 24L (TCAN) ou à 0,3 L.min⁻¹ pour un volume de prélèvement maximum de 40 L (TCA) et bien évidemment l'indication des paramètres de validation

du protocole. Le protocole OSHA organic method 111 permet également de réaliser le prélèvement avec un tube de charbon actif synthétique et hydrophobique (Anasorb 747). Le sulfure de carbone est généralement utilisé comme solvant de désorption. Certains protocoles utilisent des solvants binaire (OSHA method 111) ou tertiaire (DFG Solvent mixtures method 3) à base de CS₂.

Spécificité de la méthode :

La méthode permet de mesurer le toluène parmi d'autres COV. Il convient de s'assurer que le choix de la colonne et les conditions chromatographiques permettent une bonne séparation entre le toluène et le solvant d'extraction CS₂ et ses autres composants dans le cas de mélanges binaire (CS₂/ Diméthylformamide) ou tertiaire (Dichlorométhane/ CS₂/Méthanol)

Sélectivité / interférences :

Tout COV ayant un temps de rétention voisin du toluène peut devenir une interférence. Le choix d'une colonne et de conditions chromatographiques adaptées permet de s'en affranchir.

Influence des conditions environnementales :

Une humidité relative élevée diminue le volume de claquage (NF ISO 16200-1, MDHS 96 ainsi que l'interaction avec différents composés (MTA/MA 030/A92, NIOSH 1501, BGIA 7733). Des essais ont été effectués en présence d'autres hydrocarbures aromatiques à des niveaux élevés relevant du cadre du suivi de l'exposition professionnelle (de l'ordre de centaine à des milliers de mg.m⁻³) avec des taux d'humidité relative variant de 10 à 80% (MTA/MA 030/A92, OSHA organic method 111) donnant des taux de récupération supérieurs à 90%.

Conservation des échantillons :

La conservation a été étudiée et validée jusqu'à 21 jours à température ambiante et une humidité relative élevée et sur 30 jours dans des conditions réfrigérées dans les essais documentés sur le tube standard (TCAN) :

- protocole OSHA organic method 111 : Sur les essais sur 19 jours de conservation à une concentration en toluène de 766 mg.m⁻³ en présence d'humidité élevée (80% HR) (V=12L) ; taux de récupération de 99,9% et 99,5% à température ambiante ; ces résultats s'appliquent respectivement au tube de charbon actif et d'Anasorb 747.
- protocole INSHT MTA/MA 030/092 : Sur des essais sur 7,14 et 21 jours à des concentrations en toluène d'environ 800 mg.m⁻³ en mélange avec d'autres aromatiques à des concentrations variant de 66,57 à 941,98 mg.m⁻³ (V=5L) et une humidité relative de 82% ; taux de récupération de 99,4 à 102,5%.
- protocole NIOSH 1501 : le protocole mentionne des taux de récupération satisfaisant après 30 jours pour des essais de conservation à 7, 14 et 30 jours à 5 °C à des niveaux de 19,15 et 38,3 mg.m⁻³.
- Metropol M41 : concentrations en toluène de 2,7 mg.m⁻³ à 293 mg.m⁻³ (V=12L) ; les taux de récupération sont supérieurs à 95 % pour une conservation de 8 jours à température ambiante et pour une conservation de 8 jours à température ambiante suivie d'une conservation de 3 semaines à 4°C.

Les échantillons sont stables au moins 14 jours à température ambiante pour le tube non standard (TCA, BGIA 7733) et le tube type NIOSH (DFG1).

Efficacité de désorption :

L'efficacité de désorption a été déterminée par dopage liquide :

- 97,5 à 99,5% pour des quantités de toluène sur le support de 0,21 à 3,51 mg, ce qui correspond à une concentration de 42 à 702 mg.m⁻³ dans les conditions de prélèvement préconisées par le protocole INSHT MTA/MA 030/092 soit 5 L à 0,2 mL.min⁻¹
- 99 à 99,1 % en moyenne pour des concentrations variant de 38,3 à 1432 mg.m⁻³ sur des tubes avec passage d'un volume d'air humide à 80% HR avant dopage. Ces données s'appliquent respectivement au charbon actif et l'Anasorb 747 (OSHA organic method 111).
- 99 à 101% en moyenne pour des quantités de toluène variant de 0,049 à 4,929 mg sur le support ce qui correspond à des concentrations de 4 mg.m⁻³ à 205 mg.m⁻³ (V=12 L, Metropol M41).
- Les coefficients de désorption corrects soit supérieurs à 75% (sans autres précisions) pour le domaine de concentration variant de 5 LQ (2,18 mg.m⁻³) à 38,3 mg.m⁻³ (NIOSH 1501) .
- 98 à 100% pour des concentrations comprises entre 19,1 et 382,7 mg.m⁻³ ; en présence de benzène à une concentration équivalente de 0,35 à 6,97 mg.m⁻³ (DFG method 1).
- 93 % sur tube TCA sans autres précisions (BGIA 7733).

Linéarité du détecteur :

- Linéarité FID vérifiée (INSHT MTA/MA_030_A92, OSHA organic method 111)
- La réponse du détecteur a été validée jusqu'à 1 mg (Metropol M41)
- Calibration sur 10 points de gamme de 0,004 à 0,04mg/10mL correspondant à la limite basse de la gamme et de 0,04 à 17 mg/10 mL pour la limite haute de la gamme (soit 0,1 à 1 mg.m⁻³ en gamme basse et 1 à 425 mg.m⁻³ en gamme haute (BGIA 7733)

Capacité de piégeage/volume de claquage :

Différents essais de claquage ont été réalisés en atmosphère contrôlée :

- Le volume de claquage a été déterminé à 12 L (pour une concentration en toluène seul de 2175 mg.m⁻³, HR = 82% à un débit de 0,224 L.min⁻¹) correspondant à une capacité de 26,1 mg. Des essais en compétition avec 4 hydrocarbures aromatiques à différentes concentrations et humidité relative de 10 et 82% donnent un volume de claquage variant de 8,6 à 11,4 L (pour une concentration de 810 mg.m⁻³, HR = 82% à un débit de 0,250 L.min⁻¹) (ce qui correspond à une quantité sur support dans les conditions les plus défavorables de 7 mg) (INSHT MTA/MA_030_A92) ;
- Le volume moyen de claquage du tube de charbon actif a été déterminé comme étant de 16,8 L (25,4 mg ou 336 min à un débit de 50 mL.min⁻¹) à partir de trois déterminations effectuées à partir d'essai en atmosphère contrôlée à 1513 mg.m⁻³ de toluène et une humidité relative de 73% à 29,1 °C. Le volume moyen de claquage du tube d'Anasorb 747 a été déterminé dans des conditions identiques comme étant de 20,6 L (31,1 mg ou 412 min à un débit de 50 mL.min⁻¹) (OSHA organic method 111) ;
- 12 L à une concentration de 2294 mg.m⁻³ (ce qui correspond à une capacité de 27,53 mg) (NIOSH 1501) ;
- Pas de claquage observé pour des concentrations en hydrocarbures aromatiques jusqu'à 1000 mg.m⁻³, HR = 80% pour un volume de 40 L (ce qui correspond à une capacité minimale sur support de 40 mg) (TCA, BGIA 7733).

Limite de quantification :

- 820 ng (LQ méthode soit 68,3 $\mu\text{g.m}^{-3}$ pour les conditions de prélèvement du protocole OSHA organic method 111 (240 minutes à 50 mL.min⁻¹). Pour une durée de 24h, la LQ passe à 0,011 mg.m⁻³. Pour le tube Anasorb 747 la LQ est de 1146 ng ce qui correspond à une LQ de 0,016 mg.m⁻³ pour un prélèvement de 24 h à un débit de 50 mL.min⁻¹
- 1 mg.m⁻³ pour 40 L soit 40 μg ce qui correspond à 0,35 mg.m⁻³ pour un prélèvement de 24h à 50mL.min⁻¹ (TCA, BGIA 7733).
- 4,2 μg soit une LQ de 0,35 mg.m⁻³ pour 12L à 50mL.min⁻¹ et une LQ de à 0,058 mg.m⁻³ pour un prélèvement de 24h à 50 mL.min⁻¹ (Metropol M41).
- 0,05 mg.m⁻³ pour 25 L ce qui correspond à une LQ de 0,017 mg.m⁻³ pour un prélèvement de 24h à 50 mL.min⁻¹ (DFG method 1)

Domaines de validation :

- 40 à 810 mg.m⁻³ (200 – 4050 μg sur tube) pour un volume prélevé de 5 L (débit de 200 mL.min⁻¹ (INSHT MTA/MA_030_A92)
- 0,068– 1506 mg.m⁻³ (0,82 – 9036 μg sur tube de charbon actif) et 0,095-1506 mg.m⁻³ (1,15-9036 μg sur tube Anasorb 747) pour une durée de 4h (OSHA organic method 111)
- 0,26–2190 mg.m⁻³ (2,1– 17500 μg sur tube) pour une durée de 2h (NIOSH 1501)
- 1 – 380 mg.m⁻³ (40 – 15200 μg sur tube) pour une durée de 2h (TCA BGIA 7733)
- 4-205 mg.m⁻³ (49 - 4929 μg sur tube) pour une durée de 8 h (Metropol M41)
- 0,05-382 mg.m⁻³ (1,25 – 9550 μg sur tube) pour une durée de 8h (DFG1)

Incertitudes :

- Coefficient de variation global variant de 1,08 à 1,87 % en fonction des niveaux de concentration et de l'humidité relative (HR = 10 ou 82%) (INSHT MTA/MA_030_A92)
- Coefficient de variation global de 3,2% (TCA BGIA 7733)
- Précision globale de $\pm 10,8$ % (échantillonnage, conservation, rendement) pour le tube de charbon actif et de 10,1 % pour le tube d'Anasorb 747 (OSHA organic method 111).
- Incertitudes : biais 1,6 % ; précision : 0,059 ; accuracy :10,9% (NIOSH 1501)
- L'incertitude élargie (en référence à la norme NF EN 482) est de 16% (DFG1)
- Répétabilité de 0,026 (Metropol M41)

Domaine de mesure accessible :

Seules les données du protocole OSHA sont prises en compte pour l'évaluation du domaine de mesure accessible car sont les plus complètes et les résultats (claquage, LoQ...) sont similaires à celles des autres études prises en compte. Il est préférable de réduire le débit pour des prélèvements sur 7 jours.

Le prélèvement sur 24 heures, voire sur 7 jours à une concentration de 2 VGAI toluène (40 mg.m⁻³) ne pose pas de problème pour une mesure avec un débit de prélèvement à 50 mL.min⁻¹. Dans ces conditions, la quantité de toluène piégée est de 2,88 mg sur 24 h ou de 20,16 mg sur 7 jours, à comparer à la capacité de piégeage de 25,4 mg correspondant au volume de claquage de la méthode OSHA organic method 111. L'utilisation d'un tube Anasorb 747 permet encore une marge de sécurité plus importante, notamment en cas d'humidité élevée.

OSHA organic method 111:

- LQ = 820 ng (charbon actif) et 1146 ng (Anasorb 747)
- Capacité = 25,4 mg (charbon actif) et 31,1 mg (Anasorb 747)

Il est alors possible d'effectuer des mesures dans l'intervalle de 0,01 – 352,7 mg.m⁻³ pour un débit de prélèvement de 50 mL.min⁻¹ sur 24 h (V=72L) pour le tube charbon actif et de 0,016 à 432 mg.m⁻³ pour le tube Anasorb (couvre 0,1 et 2 VGAI).

Pour effectuer une mesure de VGAI sur 7 jours, il est également possible de réduire le débit de prélèvement de manière à ce que le volume prélevé pendant 7 jours soit égal ou similaire à celui d'un prélèvement sur 24 h. Dans ce cas le débit de prélèvement serait d'environ 7,5 mL.min⁻¹ (arrondi à 10 mL.min⁻¹, le volume prélevé est de 100 L) et il est alors possible d'effectuer des mesures dans l'intervalle de concentration 0,008 – 254 mg.m⁻³ pour un tube de charbon actif et de 0,011 à 311 mg.m⁻³ pour le tube Anasorb (couvre 0,1 et 2 VGAI).

Il est à noter que dans le protocole MTA/MA-030/A92, des essais de claquage ont été réalisés en présence d'autres hydrocarbures aromatiques. La capacité du support de 7 mg déterminée dans les conditions les plus défavorables avec un débit de prélèvement de 250 mL.min⁻¹ permet d'atteindre 19 mg.m⁻³ sur 24 heures et 2,8 mg.m⁻³ sur 7 jours. Ces niveaux sont inférieurs aux VGAI considérées.

Les protocoles permettant de disposer de l'ensemble des critères de performance de la méthode sont des protocoles relatifs à l'air des lieux de travail et pour lesquels la durée d'échantillonnage est au maximum de 8h. Bien qu'il ne soit pas nécessaire d'adapter le débit de prélèvement pour pouvoir augmenter la durée de prélèvement à 24h, il est préconisé de réduire le débit de prélèvement pour effectuer un prélèvement sur 7 jours.

Ainsi, pour comparaison à la VGAI sur une durée de 24 h, en recommandant un débit de prélèvement de 50 mL.min⁻¹ (soit un volume de 72L) et en utilisant un tube contenant du charbon actif (100/50) (conformément aux protocoles MTA/MA 030/A92, OSHA organic method 111, NIOSH 1501, DFG1) il est possible de couvrir le domaine 0,1 à 2*VGAI (2 à 40 mg.m⁻³). En utilisant un tube d'Anasorb 747 (140/70) le domaine de mesure est similaire, avec l'avantage d'être moins sensible à l'humidité relative d'où une capacité de piégeage supérieure au charbon actif. En conséquence la méthode est donc classée en catégorie 1B pour le suivi de la VGAI.

Pour comparaison à la VGAI sur une durée de 7 jours, il est proposé par sécurité de réduire le débit de prélèvement à 10 mL.min⁻¹. Dans ces conditions la méthode reste classée en catégorie 1B pour le suivi de la VGAI Long Terme.

7.1.1.5 Méthode n°5 : Prélèvement passif sur adsorbant, désorption solvant et analyse GC-FID :

La méthode n°5 consiste à effectuer un prélèvement passif avec un badge adsorbant, puis une désorption solvant et une analyse par chromatographie gazeuse détection avec détection FID voire MS.

Cette méthode est décrite au travers de 6 protocoles spécifiquement dédiés à l'air des lieux de travail (Cf. Tableau 17). Parmi ces protocoles, certains sont généraux à la mesure de COV et ne présentent peu ou pas de données de validation propres au toluène : ISO 16200-2, MDHS 88

Seuls les protocoles OSHA organic method 111, NIOSH 4000, MTA MA 015-R88, Metropol 240, 256 et Metropol C¹⁷ présentent des données spécifiques au toluène. La majorité des paramètres d'évaluation a été étudiée et validée sur une durée de prélèvement de 4 heures. L'évaluation des méthodes pour la comparaison à la VGAI se fait au regard des durées de 24 heures et de 7 jours.

¹⁷ en cours de révision

Le protocole OSHA organic method 111 décrit la validation complète pour deux badges ; 3M 3520 (charbon actif, double lit) et SKC 575_002 (Anasorb 747) alors que le protocole MTA MA 015-R88 concerne le badge 3M-3500 (charbon actif, lit unique). Le protocole NIOSH ne fournit aucun détail sur le support de prélèvement par diffusion étudié ni sur les essais de validation réalisés. Les caractéristiques issues uniquement du protocole OSHA organic method 111 sont présentées ci-dessous car la capacité de piégeage a été étudiée sur une durée de pratiquement 12 h alors que dans le protocole MTA MA 015-R 88 les essais de validation ont réalisés sur une durée maximale de 6 h.

Spécificité de la méthode :

La méthode permet de mesurer le toluène parmi d'autres COV. Il convient de s'assurer que le choix de la colonne et les conditions chromatographiques permettent une bonne séparation entre le toluène et le solvant d'extraction CS₂ et ses autres composants dans le cas de mélanges binaires (CS₂/ Diméthylformamide)

Sélectivité / interférences :

Tout COV ayant un temps de rétention voisin du toluène peut devenir une interférence. Le choix d'une colonne et de conditions chromatographiques adaptées permet de s'en affranchir.

Influence des conditions environnementales :

Des essais ont été effectués avec une atmosphère à 10% d'humidité relative à 26°C contenant simultanément :

- 150 ppm de toluène
- 50 ppm de méthyléthylcétone
- 20 ppm de méthylisobutylcétone
- 20 ppm de n-butanol
- 30 ppm d'acétate d'isobutyle
- 30 ppm de xylène

Ces essais n'ont pas mis en évidence d'effet significatif sur la mesure de concentration en toluène.

Conservation des échantillons :

Le taux de récupération est supérieur à 95% jusqu'à 19 jours de conservation à température ambiante (20-25°C) ou conservation au réfrigérateur (0°C) pour des badges exposés pendant 4 heures avec une vitesse d'air faciale de 0,4m.s⁻¹, une concentration en toluène de 200 ppm (soit 768 mg.m⁻³) une humidité relative de 80% à une température de 22-26°C.

Efficacité de désorption :

L'efficacité de désorption a été déterminée par dopage liquide pour des concentrations équivalentes à 36 et 1500 mg.m⁻³, mesurées sur 4 h. Les coefficients moyens sont de 98,1% pour le badge 3M-3520 et de 97% pour le badge SKC 575-002.

Linéarité du détecteur :

La réponse du détecteur a été validée jusqu'à 20 mg.

Débit de diffusion

Le débit de diffusion a été déterminée en atmosphère contrôlée à une concentration de 400 ppm (1507 mg.m⁻³) de toluène, une humidité relative de 75% à 29°C, une pression atmosphérique de

647 mm Hg et une vitesse faciale de 0,4 m.s⁻¹. Dans ces conditions, le débit de diffusion est de 29,54 mL.min⁻¹, moyenné des essais entre 7,5 et 240 minutes, pour le badge 3M 3520 et de 14,89 mL.min⁻¹, moyenné des essais entre 7,5 et 245 minutes, pour le badge SKC 575-002.

Capacité de piégeage :

La détermination de la capacité de piégeage a été réalisée dans les conditions décrites précédemment pour la détermination du débit de diffusion. Elle est supérieure à 32 mg pour le badge 3M 3520 et une durée d'environ 12 heures (718 min). Dans ces mêmes conditions, les valeurs sont les suivantes pour le badge SKC 575-002 : 16 mg et 712 min.

Rétrodiffusion :

Le phénomène de rétrodiffusion a été étudié après exposition des badges pendant 2 heures en atmosphère contrôlée à 402 ppm (1507 mg.m⁻³ de toluène, humidité relative de 78% à 23,5°C) puis exposés pendant 2 heures à une atmosphère ne contenant pas de toluène. Dans ces conditions, le phénomène de rétrodiffusion est négligeable (taux de récupération supérieur à 90%).

Limite de quantification :

- 2190 ng soit 309 µg.m⁻³ pour les conditions de prélèvement du protocole OSHA organic method 111 (240 minutes) pour le badge 3M 3520 et 3012 ng soit 844 µg.m⁻³ pour le badge SKC 575-002. Si le prélèvement était réalisé sur 24h, la LQ pour le badge 3M 3520 serait de 0,051 mg.m⁻³ et de 0,140 mg.m⁻³ pour le badge SKC 575-002.

Domaines de validation :

- 0,5 à 2*200 ppm (soit 376 –1504 mg.m⁻³).

Incertitudes :

- Précision globale de ± 21,5 % (échantillonnage, conservation, rendement) pour le badge 3M 3520 et 24,3% pour le badge SKC 575-002, valeur établie si la température et la pression ne sont pas connues.

Domaine de mesure accessible :

A partir des résultats du protocole OSHA, qui donne une capacité de piégeage mesurée sur une durée de 12 h, en effectuant un prélèvement sur une durée de 24h, le domaine accessible serait de :

- 0,051-752 mg.m⁻³ pour le badge 3M 3520
- 0,14- 746 mg.m⁻³ pour le badge SKC 575-002.

Durée de mesure maximale

Les données de capacité de piégeage permettent d'estimer la durée maximale de prélèvement pour des concentrations en toluène égales à deux fois la VGAI long terme soit 40 mg.m⁻³ :

- Pour le badge 3M 3520 la capacité de piégeage est supérieure à 32 mg, le débit de diffusion étant de 29,54 mL.min⁻¹ pour le toluène.

A une concentration de 40 mg.m⁻³, la quantité prélevée par minute est de : $(40/1000) \times 0,02954 = 0,00118$ mg.

La durée maximale de prélèvement correspondante est égale à : $32/0,00118 = 27118$ minutes soient 451 heures ou 18,8 jours.

- Pour le badge SKC 575-02 ce calcul donne une durée maximale de prélèvement de 20,7 jours.

Informations complémentaires :

Concernant la mesure sur des durées plus longues, les deux études décrites précédemment pour la méthode n°2 portant sur des supports passifs fournissent également des données de reproductibilité et sur la diffusion (phénomène de rétrodiffusion et variation du débit) pour des supports à base de charbon actif (badges Gabie et 3 M (INRS, 2007)) ; radiello 130 et ORSA (LCSQA, 2005) pour lesquels une désorption solvant avant analyse chromatographique a été réalisée. L'étude INRS indique que les badges Gabie et 3M apparaissent comme les plus efficaces pour évaluer une exposition très faible (190 ppb soit $0,73 \text{ mg.m}^{-3}$) car ils sont peu ou pas sensibles à un certain nombre d'interférences avec des débits fournis par le fabricant fiables et validés. De plus, la rétrodiffusion était de -0,7 % pour le badge 3M 3500 et de -3,5 % pour le badge Gabie.

Concernant le badge Gabie, les protocoles MétroPol 246 et 250 ne donnent pas de renseignements sur la capacité de ce préleveur passif. Par contre la fiche Metropol C actuellement en cours de révision indique que le débit de diffusion a été déterminé à une concentration de 1150 mg.m^{-3} pendant 6 heures à une vitesse d'air de 0,2 à 0,6 m.s^{-1} . En se basant sur ces données, et le débit de diffusion du badge GABIE ($36,6 \text{ mL.min}^{-1}$), le calcul indique qu'il est possible de réaliser une mesure pendant au moins 7,2 jours à une concentration permanente de 40 mg.m^{-3} , sachant que la concentration utilisée pour ce calcul est probablement inférieure à la capacité réelle du badge.

Par ailleurs, l'utilisation de badges a été étudiée pour l'évaluation de l'exposition des travailleurs pour des vitesses d'air de 0,2 et 1 m.s^{-1} (INRS, 2007). La norme NF ISO 16200-2 et le protocole MDHS 88 mentionnent qu'en général, une vitesse d'air supérieure à 0,1 m.s^{-1} est suffisante pour les badges cités (Badges Dräger ORSA-5, 3M 3500, SKC-575 etc.). Les vitesses d'air rencontrées en environnement intérieur sont généralement inférieures à cette valeur.

Considérant les données complémentaires de rétrodiffusion, de variation du débit sur plusieurs jours et surtout l'incertitude de mesure liée à l'influence de la vitesse d'air, la méthode est classée en catégorie 2 pour le contrôle de VGAI sur une durée de 24 heures et la réalisation de prélèvements répétés sur 7 jours (7X24h), ainsi que pour la réalisation d'un prélèvement unique sur 7 jours.

Il conviendrait d'évaluer l'incertitude de mesure résultant de l'utilisation des badges pour des vitesses d'air faibles telles que rencontrées en environnement intérieur. Il est à noter que la méthode est validée pour des vitesses d'air égales ou supérieures à 0,2 m.s^{-1} .

7.1.1.6 Méthode n°6 : prélèvement actif sur support adsorbant, désorption solvant et analyse head-space et GC/FID

La méthode n°6 consiste à effectuer un prélèvement actif sur un tube contenant deux plages de charbon actif (700/300 mg), puis une désorption par extraction avec 5 mL de solvant : diméthylformamide (DMF), diméthylacétamide (DMAC), alcool benzylique ou phtalate de diméthyle dans un flacon compatible avec une analyse head-space et injection automatique et chromatographie gazeuse détection FID.

Cette méthode est décrite au travers d'un seul protocole : DFG Solvent Mixture method 4 (Cf. Tableau 17).

Cette méthode concerne la mesure de composés organiques volatils (COV) en général et comportent des données de validation partielles pour le toluène: coefficient de désorption et précision de la méthode. Le débit de prélèvement recommandé est de 1 L.min^{-1} pour un volume de prélèvement de 120 L pour une durée de 2 heures.

Pour les essais de validation pour la mesure du toluène, le diméthylacétamide a été employé pour la désorption du toluène.

Spécificité de la méthode :

La méthode permet de mesurer le toluène présent dans l'air des lieux de travail en présence d'autres COV. Le choix de la colonne et les conditions chromatographiques doivent permettre une bonne séparation entre le toluène et le solvant d'extraction.

Sélectivité / interférences :

Tout COV ayant un temps de rétention voisin du toluène peut provoquer une interférence. Le choix d'une colonne (capillaire ou semi capillaire) et de conditions chromatographiques adaptées permet de s'en affranchir.

Influence des conditions environnementales :

Il est recommandé d'utiliser cette méthode pour une humidité relative < 90% et une température ambiante < 40°C.

Efficacité de désorption :

Le coefficient de désorption du toluène est supérieur à 75 % aux 3 niveaux de concentration testés (0,1, 1 et 3*VLEP étudié). Il varie de 86,6 à 93,1 %. Les données du protocole ne sont pas claires sur les niveaux testés car la VLEP étudiée est de 190 mg.m⁻³ mais une autre concentration (Load) de 31,7 mg.m⁻³ est renseignée dans les essais d'efficacité de désorption. Il s'agit néanmoins d'une gamme de concentration proche du domaine de 0,1 à 2 fois la VGAI (2-40 mg.m⁻³). Des taux de récupération de 90,5 et 91% sont rapportés dans les essais croisés de 2 laboratoires à un niveau de concentration de 31,7 mg.m⁻³.

Capacité de piégeage/volume de claquage :

Les capacités de piégeage et volume de claquage ne sont pas clairement indiqués dans le protocole qui se focalise surtout sur les conditions analytiques en raison du type d'analyse par head-space.

Conservation :

Le protocole mentionne la nécessité de réaliser les analyses des échantillons dans les 7 jours suivant le prélèvement. Aucune donnée de validation n'est apportée.

Limite de quantification :

Une limite de quantification générale de 0,1 mg.m⁻³ est donnée dans le protocole pour la mesure des différents composés (soit 12 µg pour 120 L d'air prélevé ou 1,2 mg.m⁻³ pour 10 L).

Incertitudes :

Pour des concentrations comprises entre 3 et 100 mg.m⁻³, le coefficient de variation de la méthode varie entre 2,6 et 6,2%.

Domaine de mesure accessible :

Compte tenu des informations peu claires du protocole, il est considéré que les essais de validation ont été réalisés dans le domaine de 3 à 100 mg.m⁻³ pour des prélèvements d'environ 120 L à 1 L.min⁻¹ (2 heures).

Compte tenu des performances de claquage des supports de charbon actif, il est nécessaire de diminuer le débit. En considérant la capacité de 12 mg en prenant le domaine retenu précédemment et le débit retenu de 1 mL.min⁻¹, la concentration pouvant être atteinte est de 8,3 mg.m⁻³ sur 24 heures et 1,2 mg.m⁻³ sur 7 jours ce qui ne couvre pas 2*VGAI.

Le prélèvement sur 24 heures, voire sur 7 jours à une concentration de 2 VGAI toluène (40 mg.m⁻³) ne pose pas de problème pour une mesure avec un débit de prélèvement à 50 mL.min⁻¹. Pour évaluer le domaine accessible, il est considéré un prélèvement de 24h à 50 mL.min⁻¹.

- LQ= 0,1 mg.m⁻³ (@ 120 L soit 12 µg)

- concentration de 100 mg.m^{-3} (@120L de prélèvement soit 12 mg)

Il est alors possible d'effectuer des mesures dans l'intervalle de concentration $0,16 - 166 \text{ mg.m}^{-3}$ qui couvre le domaine $0,1-2 \cdot \text{VGAI}$.

Pour effectuer une mesure de VGAI sur 7 jours, il est également possible de réduire le débit de prélèvement de manière à ce que le volume prélevé pendant 7 jours soit égal ou similaire à celui d'un prélèvement sur 24 h (arrondi à 10 mL.min^{-1} , le volume prélevé est de 100 L).

La méthode est décrite par un protocole relatif à l'air des lieux de travail et pour lequel la durée d'échantillonnage évaluée est de 2h. Pour la réalisation de mesure sur 24 heures et 7 jours, il est nécessaire d'adapter le débit de prélèvement.

Ainsi, pour comparaison à la VGAI sur une durée de 24 h, en recommandant un débit de prélèvement de 50 mL.min^{-1} (soit un volume de 72L) et en utilisant un tube contenant du charbon actif (700/300), il est possible de couvrir le domaine $0,1$ à $2 \cdot \text{VGAI}$ (2 à 40 mg.m^{-3}). En conséquence, la méthode n°6 est classée en catégorie 1B pour le contrôle de VGAI sur une durée de 24 heures et la réalisation de prélèvements répétés sur 7 jours (7X24h).

Pour comparaison à la VGAI sur une durée de 7 jours, il est proposé de réduire le débit de prélèvement à 10 mL.min^{-1} . Dans ces conditions la méthode reste classée en catégorie 1B pour le suivi de la VGAI Long Terme.

7.1.1.7 Méthode n°7 : Mesure séquentielle par infra rouge à transformée de Fourier

La méthode de mesure n°7 correspond à une mesure séquentielle par infra rouge à transformée de Fourier qui est décrite par le protocole NIOSH 3800 pour le mesure de composés organiques volatils (COV). Cette méthode consiste à aspirer en continu l'air à analyser au travers d'une cellule de mesure chauffée à trajet optique variable (généralement $1\text{cm}-10 \text{ m}$, voire plus) et connectée à un détecteur infra rouge. La quantification est effectuée par rapport aux bandes d'absorption IR spécifiques de la substance à mesurer ($7,7- 14,1 \mu\text{m}$ FTIR Miran). L'analyseur de gaz FTIR recueille un spectre infrarouge complet (une mesure de la lumière infrarouge absorbée par les molécules à l'intérieur de la cellule de gaz échantillon) 10 fois par seconde (FTIR GASMET). Les spectres multiples sont co-additionnés en fonction du temps de mesure sélectionné (amélioration du rapport signal / bruit). Les concentrations réelles de gaz sont calculées à partir du spectre d'échantillons résultant en utilisant l'algorithme d'analyse classique des moindres carrés.

Le domaine de mesure fourni par le protocole NIOSH 3800 pour le toluène se situe entre $1,16 (4,4 \text{ mg.m}^{-3})$ et $463 \text{ ppm} (1760 \text{ mg.m}^{-3})$ pour un trajet optique de 10 m . Les limites de détection varient en fonction du constructeur et notamment de la longueur du trajet optique de la cellule. Les LD sont les suivantes : $3,78 \text{ mg.m}^{-3}$ pour le Miran Sapphire 205 B (Thermo Fisher Scientific) ; $0,64 \text{ mg.m}^{-3}$ pour le Sheperd FTIR (Cerex Monitoring Solutions) ; $0,5 \text{ mg.m}^{-3}$ pour le Gasmeter DX 4040 (Gasmeter). Suivant les constructeurs ces analyseurs portables peuvent être calibrés avec un gaz étalon ou à partir d'un spectre IR d'étalonnage réalisé en usine. Ces appareils fonctionnent sur batterie et disposent généralement d'une autonomie de 4 heures. L'utilisation d'un transformateur alternatif / continu permet de réaliser des mesures en continu. La difficulté avec cette méthode réside essentiellement sur le traitement des interférences, sur la disponibilité de spectres IR de référence. Les données des trois constructeurs (Thermo Fisher Scientific, Cerex et Gasmeter) ne permettent pas d'affirmer que ces appareils puissent être utilisés, sans réétalonnage ou intervention, pendant des durées de l'ordre d'une journée. Ce type d'appareil devrait probablement permettre d'effectuer des mesures en référence à un VGAI sur une durée minimale de 24 h, après la réalisation d'essais complémentaires de validation, visant notamment à estimer la stabilité de la mesure au cours du temps, sans intervention technique.

En l'absence de données de validation sur des périodes de mesures de 24h, cette méthode est donc classée en catégorie 3.

Tableau 20 : Principales caractéristiques techniques de quelques détecteurs portables de gaz pour le prélèvement et l'analyse du toluène dans l'air des lieux de travail (liste non exhaustive)

Fabricant	Gasmet	CEREX	Miran
Référence	DX 4040	Shepherd FTIR	SappHRe Portable Ambient Analyzer
Nb de gaz analysés	25 simultanément jusqu'à 50 avec un logiciel complémentaire	Jusqu'à 50 gaz simultanément	De 5 à 120 gaz simultanément
Temps de réponse T 90	< 120 secondes	< 120 secondes	De 18 s un seul gaz à 165 s multigaz
Température de fonctionnement	Ambiante 0-40 °C court terme	Ambiante 0-40 °C court terme	0- 40°C
Durée de fonctionnement sur batterie	2,5 heures	3 heures	4h
Alimentation	115/230 VAC	115/230 VAC	115/230 VAC
Longueur optique cellule de mesure	9,8 m fixe	20 mètres	12 mètres
Volume cellule	0,4 L	Non précisé	2,23 L
Plage de longueurs d'onde	900 - 4 200 cm ⁻¹	600 - 4 200 cm ⁻¹	Sept bandes fixes et une variable de 7,7 à 14,1 µm
Résolution	8 cm ⁻¹	Réglable : de 0.5 cm ⁻¹ à 32 cm ⁻¹	NS
Fréquence de balayage	10/sec	6/sec	NS
Dérive du point zéro	<2% de la plage de mesure	NS	NS
Écart de linéarité	<2% de la plage de mesure	NS	NS
Etendue de mesurage	Non précisée	NS mais limite quantification toluène à 170 ppb	3,8 à 755 mg/m ³ pour le toluène
Débit de prélèvement	120-360 L/h	NS	14 L/min

(Sources : notices d'utilisation des détecteurs. Les données issues des notices propres au capteur utilisé sont annotées par ^(*)).

7.1.2 Discussion sur la mesure de concentration dans l'air intérieur

Comme cela a été précisé dans le chapitre 3.4.2.1.2, il apparaît que les concentrations en toluène mesurées en air intérieur sont de l'ordre du µg.m⁻³ et ne dépassent que dans très rares cas des centaines de µg.m⁻³.

Comme précisé dans la partie sur l'évaluation des méthodes de mesures (chapitre 4.1.1), les exigences portent sur une validation des méthodes sur l'intervalle de concentrations suivant :

- Pour le suivi de la VGAI LT :
 - 2– 40 mg.m⁻³ (0,1 à 2 * VGAI-LT) sur 7 jours

En conséquence, l'évaluation des méthodes présentées précédemment ne permet pas d'appréhender la mesure de niveaux ubiquitaires car elle vise la comparaison à la VGAI de 20 mg.m⁻³, soit un domaine de mesure plus élevé. Les limites de quantification adaptées ne sont pas suffisantes au regard des teneurs mesurées (cf. Figure 4).

Les méthodes reposant sur une désorption thermique offrent en général une limite de quantification plus basse et présentent l'avantage de s'affranchir de l'utilisation d'un solvant toxique (disulfure de carbone généralement utilisé pour la désorption). Elles sont généralement mises en œuvre notamment dans les études où les niveaux globaux de concentrations attendus sont faibles. Cependant, elles sont moins adaptées en contexte particulier de source connue avec des concentrations de l'ordre du mg.m^{-3} (risque de saturation du support). Il est à noter qu'une méthode spécifique à l'exposition résultant de l'utilisation de sprays est décrite par 3 protocoles DFG (méthode n°8 - Tableau 17). Celle-ci n'a pas été évaluée dans le cadre de ce rapport.

Par contre, dans le cadre de l'évaluation des méthodes n°1 à 3, il a été souligné que les protocoles relatifs aux mesures dans l'air intérieur fournissent peu de données de validation spécifiques au toluène. Les données prises en compte proviennent essentiellement de protocoles relatifs à l'air des lieux de travail pour lesquels l'ensemble des paramètres a été évalué sur une durée maximale de 8 heures et à des niveaux de l'ordre de dizaines voire centaines de mg.m^{-3} .

Pour des prélèvements actifs, il convient pour la réalisation de mesures sur des périodes relativement longues de l'ordre de 7 jours, d'analyser avec précision la possibilité d'échantillonner des volumes supérieurs aux volumes recommandés dans les protocoles. Les volumes de rétention ou volume d'échantillonnage de sécurité sont à établir dans les conditions de prélèvements supérieures à 24h.

Pour des prélèvements passifs sur adsorbant solide, un paramètre important concerne la rétrodiffusion et le débit de diffusion. Des données sont disponibles concernant le débit de diffusion, la rétrodiffusion et des données partielles concernant l'incertitude. De plus, il est nécessaire de garder à l'esprit que ce mode de prélèvement repose sur des débits d'échantillonnage qui peuvent être influencés par les paramètres environnementaux et notamment la vitesse de l'air. En fonction de leur géométrie, des mouvements d'air trop faibles à la surface de l'échantillonneur peuvent conduire à une sous-estimation des concentrations mesurées d'autant plus importante que la superficie de la section du préleveur est large et sa colonne d'air courte (badges) (NF EN 13528-3). Les vitesses d'air habituellement rencontrées en environnements intérieurs non professionnels sont de l'ordre de $0,05$ à $0,1 \text{ m.s}^{-1}$ et les performances des tubes à diffusion axiale ne sont pas altérées dans de telles conditions (NF ISO 16017-2). En revanche, les échantillonneurs à diffusion radiale requièrent une vitesse minimale frontale de l'ordre de $0,1 \text{ m.s}^{-1}$ (référence Radiello®). Des essais réalisés à l'IMT Douai-Lille (anciennement Ecole des Mines de Douai) et pris en compte dans le cadre des activités de l'OQAI ayant co-financé ces travaux de thèse, ont en effet montré que des vitesses d'air plus faibles pouvaient conduire à une sous-estimation des concentrations en COV dans l'air intérieur de l'ordre de 10 à 15% (Pennequin, 2005). Par ailleurs, l'utilisation de badges a été étudiée pour l'évaluation de l'exposition des travailleurs pour des vitesses d'air de $0,2$ et 1 m.s^{-1} (INRS, 2007). La norme NF ISO 16200-2 et le protocole MDHS 88 mentionnent qu'en général, une vitesse d'air supérieure à $0,1 \text{ m.s}^{-1}$ est suffisante pour les badges cités (Badges Dräger ORSA-5, 3M 3500, SKC-575 etc.). Il faudrait étudier l'incertitude de mesure résultant de l'utilisation des badges pour des vitesses d'air plus faibles rencontrées en environnement intérieur.

Des essais interlaboratoires ont été réalisés dans le cadre de la campagne nationale Logements de l'OQAI et fournissent des données de répétabilité intra laboratoire et reproductibilité inter laboratoire. Les résultats pour le toluène varient de 8,1 à 16,9% sur la partie analytique et une incertitude sur les mesures en air intérieur de 11 à 44 % (OQAI, 2006).

Il est important de noter que les mesures menées dans le cadre des campagnes de mesure de l'OQAI dans différents environnements intérieurs intégrant notamment la mesure du toluène ont été réalisées par la mise en œuvre de l'échantillonnage passif associé à la désorption thermique (méthode 2). Une étude a été réalisée à la demande du CSTB en 2000 pour valider la mise au point du protocole de mesure reposant sur un prélèvement passif. Celle-ci avait pour objectif d'évaluer l'efficacité et la capacité de piégeage, la rétrodiffusion ainsi que la variation des débits

d'échantillonnage de plusieurs supports passifs (Radiello® contenant du Carbograph 4¹⁸, Tenax, Perkin-Elmer® contenant du tenax). Les essais ont été réalisés à 25°C et 50% d'humidité relative pour un mélange de COV à 2 niveaux d'exposition « bas et haut » (environ 15 et 60 µg.m⁻³ en toluène) jusqu'à 7 jours d'exposition et une vitesse d'air de 0,45 m.s⁻¹. Dans la synthèse des résultats, l'incertitude élargie sur le débit de diffusion est présentée pour l'ensemble des composés. Elle est inférieure à 30% pour la mesure du toluène sur tube carbograph 4 (débit de 30 mL.min⁻¹ et incertitude de 10,6%) mais pas pour les tubes Tenax et Perkin-Elmer (respectivement débit de 8,4 mL.min⁻¹ et incertitude de 138,3%, débit de 0,292 mL.min⁻¹ et incertitude de 40,7%).

De plus, dans le cadre de la surveillance réglementaire de la qualité de l'air intérieur dans certains établissements recevant du public, la méthode recommandée pour la mesure du benzène correspond à cette méthode 2. Par ailleurs, il est important de souligner que les paramètres de validation ne sont pas le plus souvent renseignés pour un même adsorbant.

Ainsi pour la méthode n°1 il est important de signaler que les deux adsorbants pour lesquels le plus grand nombre de données sont disponibles restent le Chromosorb 106 et le Tenax TA.

Pour la méthode n°2, les badges thermodésorbables renfermant les adsorbants Tenax TA et Carbograph 4 présentent à ce jour le plus grand nombre de données de validation disponibles.

7.2 Conclusions

Sept méthodes de mesure du toluène dans l'air intérieur et dans l'air des lieux de travail ont été recensées et évaluées :

- méthode n°1 : prélèvement actif sur tube adsorbant, désorption thermique et analyse en GC/MS ou GC/FID.
- méthode n°2 : prélèvement passif sur support adsorbant, désorption thermique et analyse en GC/FID
- méthode n°3 : prélèvement par canister, pré-concentration et analyse GC-MS
- méthode n°4 : prélèvement actif sur tube adsorbant, désorption solvant et analyse en GC/FID.
- méthode n°5 : prélèvement passif sur support adsorbant, désorption solvant et analyse en GC/FID
- méthode n°6 : prélèvement actif sur support adsorbant, désorption solvant et analyse head-space et GC/FID
- méthode n°7 : mesure séquentielle par infra rouge à transformée de Fourier

Les **méthodes n°1, n°4 et n°6**, ont été classées selon la méthode proposée par l'Anses (2016) en **catégorie 1B** pour la comparaison à la VGAI pour un prélèvement de 24 heures. **Sur 7 jours, seule la méthode n° 4 est recommandée pour le suivi de la VGAI. Les données de validation prises en compte sont issues des protocoles relatifs à l'air des lieux de travail pour lesquels il est nécessaire d'adapter les conditions de prélèvement pour réaliser des mesures sur 24h à 7 jours.**

- Méthode n°1, décrite par 9 protocoles. Elle est basée sur un prélèvement actif sur tube adsorbant, désorption thermique suivie d'une analyse par chromatographie en phase gazeuse. La détection peut être réalisée par ionisation de flamme ou par spectrométrie de masse. Pour la réalisation d'une mesure sur 24h il est proposé de réduire le débit de

¹⁸ correspondant au tube radiello –code 145

prélèvement à 6 mL.min⁻¹, cette mesure peut être répétée 7 fois pour obtenir une durée totale de 7 jours ;

- Méthode n° 4 décrite par 13 protocoles. Elle repose sur prélèvement actif sur tube charbon actif de type NIOSH 100/50, désorption solvant principalement au disulfure de carbone, analyse en chromatographie en phase gazeuse. La détection peut être réalisée par ionisation de flamme ou par spectrométrie de masse. 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 prélèvement sur sept jours à ce débit est possible en utilisant 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 ;
- Méthode n°6, décrite dans 1 protocole. Elle repose sur prélèvement actif sur tube charbon actif de type 700/300, désorption solvant (DMF, DMAC, Alcool benzylique...), analyse head space en chromatographie en phase gazeuse couplée à un détecteur à ionisation de flamme. 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 mesure d'une durée de 7 jours est possible en réduisant le débit à 10 mL.min⁻¹.

La méthode n°5 a été classée en **catégorie 2**. Elle est décrite dans 7 protocoles et consiste à réaliser un prélèvement passif sur badge charbon actif, désorption solvant au disulfure de carbone et diméthylformamide (40/60), analyse en chromatographie en phase gazeuse couplée à un détecteur à ionisation de flamme. La méthode 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.

Les méthodes n°2, n°3 et 7 ont été classées en **catégorie 3**.

- Méthode n°2, décrite par 4 protocoles. Elle est basée sur un prélèvement passif sur adsorbant, désorption thermique suivie d'une analyse par chromatographie en phase gazeuse. La détection peut être réalisée par ionisation de flamme ou par spectrométrie de masse. 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 (4 heures) pour la comparaison à la VGAI long terme. Les données complémentaires soulignent une influence de la vitesse d'air et de la variation de débit sur des mesures de plus longues durées.
- Méthode n°3 décrite par 3 protocoles. Elle est basée sur un prélèvement par canister, préconcentration suivie d'une analyse par chromatographie en phase gazeuse et spectrométrie de masse. 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 ne peuvent être évalués.
- Méthode n°7 décrite par 1 protocole de la mesure séquentielle par infrarouge à transformée de Fourier. Les données de validation ne permettent pas d'assurer que ce type d'appareil puisse réaliser de manière autonome des mesures de longue durée sur au moins 24 h

La mise en œuvre des 3 méthodes présentées dans le Tableau 21 est recommandée pour le suivi de la VGAI sur une durée de 24 heures. Sur 7 jours, seule la méthode 4 est recommandée pour le suivi de la VGAI.

Tableau 21 : Méthodes recommandées pour le suivi de la VGAI du toluène

Méthode	Protocole	Catégorie Pour le suivi de la VGAI Long terme	
		sur 7 jours	sur 24h répété 7 fois
4	Prélèvement actif sur tube adsorbant Désorption solvant Analyse par GC/FID OSHA organic method 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 support adsorbant Désorption solvant Analyse par GC/FID ou GC/MS OSHA organic method 111 MTA-MA 015-R88 INRS Metropol 240 et 246	<u>2</u>	
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

La méthode n°1 reposant sur un prélèvement actif, désorption thermique et analyse GC n'est pas recommandée car sa mise en œuvre sur 24 heures nécessite un débit faible de 6mL.min⁻¹ et de plus cette méthode n'est pas validée pour une mesure sur 7 jours.

Le toluène est un hydrocarbure aromatique qui est mesuré dans l'air intérieur. Au regard des niveaux en toluène habituellement mesurés dans l'air intérieur de l'ordre du µg.m⁻³, les méthodes reposant sur une désorption thermique offrent en général une meilleure sensibilité et présentent l'avantage de s'affranchir de l'utilisation d'un solvant toxique (disulfure de carbone utilisé pour la désorption). Cependant, elles sont moins adaptées en contexte particulier de source connue avec des concentrations de l'ordre du mg.m⁻³ (risque de saturation du support).

Par contre, dans le cadre de l'évaluation de ces méthodes, il a été souligné que peu de données de validation sont disponibles dans les protocoles relatifs à l'air intérieur.

La méthode basée sur un prélèvement passif suivi d'une désorption thermique et analyse GC-FID est classiquement mise en œuvre sur le terrain pour la mesure des BTEX. Elle a fait l'objet notamment d'une étude spécifique pour les campagnes de mesure de l'OQAI fournissant des données pour le système de prélèvement passif contenant du 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 (LABREF 30) établissant les exigences spécifiques pour les organismes procédant à ces mesures. 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.

8 Bibliographie

8.1 Références bibliographiques

- Abbate C, Giorgianni C, Munaò F, Brecciaroli R. (1993) Neurotoxicity induced by exposure to toluene. An electrophysiologic study. *International Archives of Occupational and Environmental Health*;64(6):389-92.
- Allou L, Marchand C, Mirabel P, Le Calvé S (2008) Aldehydes and BTEX measurements and exposures in university libraries in Strasbourg (France). *Indoor and Built Environment* 17(2), 138-145
- Andersen I, Lundqvist GR, Mølhave L, Pedersen OF, Proctor DF, Vaeth M, Wyon DP. (1983) Human response to controlled levels of toluene in six-hour exposures. *Scandinavian Journal of Work Environment & Health*. 1983 Oct;9(5):405-18.
- Apawu AK, Mathews TA, Bowen SE (2015) Striatal dopamine dynamics in mice following acute and repeated toluene exposure. *Psychopharmacology* 232 (1):173-184. doi:10.1007/s00213-014-3651-x
- Azuma K, Uchiyama I, Ikeda K. (2007). The risk screening for indoor air pollution chemicals in Japan. *Risk Anal*.;27(6):1623-38.
- Baelum J., Andersen I.B., Lundqvist G.R., Molhave L., Pedersen O.F., Vaeth M. and Wyon D.P. (1985) - Response of solvent-exposed printers and unexposed controls to six-hour toluene exposure. *Scand J Work Environ Health*, 11, 4, 271-280.
- Bentayeb M, Billionnet C, Baiz N, Derbez M, Kirchner S, Annesi-Maesano I (2013) Higher prevalence of breathlessness in elderly exposed to indoor aldehydes and VOCs in a representative sample of French dwellings. *Respir Med* 107 (10):1598-1607. doi:10.1016/j.rmed.2013.07.015
- Billionnet C, Gay E, Kirchner S, Leynaert B, Annesi-Maesano I (2011) Quantitative assessments of indoor air pollution and respiratory health in a population-based sample of French dwellings. *Environmental Research* 111(3), 425-434. [In English]
- Bird MG, Wetmore BA, Letinski DJ, *et al.* (2010). Influence of toluene co-exposure on the metabolism and genotoxicity of benzene in mice using continuous and intermittent exposures. *Chem Biol Interact* 184(1-2):233-239.
- Boey KW, Foo SC, Jeyaratnam J. (1997) Effects of occupational exposure to toluene: a neuropsychological study on workers in Singapore. *Annals of the Academy of Medicine, Singapore*. 1997 Mar;26(2):184-7.
- Bowen SE, Irtjenkauf S, Hannigan JH, Stefanski AL. (2009) Alterations in rat fetal morphology following abuse patterns of toluene exposure. *Reprod. Toxicol.* 2009, 27, 161-169.
- Boyes WK, Bercegeay M, Degn L, Beasley TE, Evansky PA, Mwanza JC, Geller AM, Pinckney C, Nork TM, Bushnell PJ (2016) Toluene Inhalation Exposure for 13 Weeks Causes Persistent Changes in Electroretinograms of Long-Evans Rats. *Neurotoxicology* 53:257-270. doi:10.1016/j.neuro.2016.02.008
- Callan SP, Hannigan JH, Bowen SE. (2015) Prenatal toluene exposure impairs performance in the Morris water maze in adolescent rats. *Neuroscience* 10.1016/j.neuroscience.2015.08.050.

- Canha N, Mandin C, Ramalho O, Wyart G, Riberon J, Dassonville C, Hanninen O, Almeida SM, Derbez M (2016) Assessment of ventilation and indoor air pollutants in nursery and elementary schools in France. *Indoor Air* 26 (3):350-365. doi:10.1111/ina.12222
- Cavalleri A, Gobba F, Nicali E, Fiocchi V. (2000) Dose-related color vision impairment in toluene-exposed workers. *Archives of Environmental Health*. 2000 Nov-Dec;55(6):399-404.
- Campagna *et al.* (2001) Color Vision and Occupational Toluene Exposure. *Neurotoxicol Teratol* 23: 473–80.
- Chang SJ, Chen CJ, Lien CH, Sung FC (2006) Hearing loss in workers exposed to toluene and noise. *Environmental health perspectives* 114 (8):1283-1286
- Derbez M, Berthineau B, Cochet V., Lethrosne M, Pignon C., Riberon J., Kirchner S. (2014) Indoor air quality and comfort in seven newly built, energy-efficient houses in France. *Build Environ* 72:173-187. doi:10.1016/j.buildenv.2013.10.017
- Duboudin C (2009) Pollution inside the home: Descriptive analyses. Part I: Analysis of the statistical correlations between pollutants inside homes. *Environnement, Risques et Sante* 8(6), 485-496. [In English]
- Duncan JR, Dick ALW, Egan G, Kolbe S, Gavrilesco M, Wright D, Lubman DI, Lawrence AJ (2012) Adolescent Toluene Inhalation in Rats Affects White Matter Maturation with the Potential for Recovery Following Abstinence. *PLoS ONE* 7 (9):e44790. doi:10.1371/journal.pone.0044790
- Eller N, Netterstrøm B, Laursen P. (1999) Risk of chronic effects on the central nervous system at low toluene exposure. *Occupational of Medicine* (London). 1999 Aug;49(6):389-95.
- Foo SC, Jeyaratnam J, Koh D. (1990) Chronic neurobehavioural effects of toluene. *British Journal of Industrial Medicine*. 1990 Jul;47(7):480-4.
- Gericke C, Hanke B, Beckmann G, *et al.* (2001). Multicenter field trial on possible health effects of toluene. III. Evaluation of effects after long-term exposure. *Toxicology* 168(2):185-209.
- Gmaz JM, Matthews BA, McKay BE (2012) Toluene inhalation modulates dentate gyrus granule cell output in vivo. *Neurotoxicology and Teratology* 34 (4):403-412. doi:https://doi.org/10.1016/j.ntt.2012.04.011
- Gotohda T1, Tokunaga I, Kubo S. (2005). Toluene inhalation-induced adrenocortical hypertrophy and endocrinological changes in rat. *Life Sci*. 2005 Mar 11;76(17):1929-37. Epub 2005 Jan 27.
- Goupil G., Thiault G., Frère B., Paillat L., Risler N. (2017) Les nuisances olfactives en région parisienne. *Pollution atmosphérique*. 234. 1-19. <https://doi.org/10.4267/pollution-atmospherique.6278>
- Hillefors-Berglund M, Liu Y, von Euler G. (1995) Persistent, specific and dose-dependent effects of toluene exposure on dopamine D2 agonist binding in the rat caudate-putamen. *Toxicology*. 1995 Jun 26;100(1-3):185-94.
- Huerta-Rivas A, Lopez-Rubalcava C, Sanchez-Serrano SL, Valdez-Tapia M, Lamas M, Cruz SL (2012) Toluene impairs learning and memory, has antinociceptive effects, and modifies histone acetylation in the dentate gyrus of adolescent and adult rats. *Pharmacology, biochemistry, and behavior* 102 (1):48-57. doi:10.1016/j.pbb.2012.03.018
- Hulin M, Caillaud D, Annesi-Maesano I (2010) Indoor air pollution and childhood asthma: Variations between urban and rural areas. *Indoor Air* 20(6), 502-514. [In English]
- Kang SK, Rohlman DS, Lee MY, *et al.* (2005). Neurobehavioral performance in workers exposed to toluene. *Environ Toxicol Pharmacol* 19(3):645-650.

- Kezic S, Monster AC, Krüse J, Verberk MM. (2000) Skin absorption of some vaporous solvents in volunteers. *Int Arch Occup Environ Health*. 2000 Aug;73(6):415-22.
- Kezic S, Monster AC, van de Gevel IA, Krüse J, Opdam JJ, Verberk MM. (2001) Dermal absorption of neat liquid solvents on brief exposures in volunteers. *AIHAJ*. 2001 Jan-Feb;62(1):12-8.
- Kobald SO, Wascher E, Blaszkewicz M, Golka K and van Thriel C (2015) Neurobehavioral and neurophysiological effects after acute exposure to a single peak of 200 ppm toluene in healthy volunteers. *Neurotoxicology* 48:50-59.
- Kodavanti PRS, Royland JE, Moore-Smith DA, Besas J, Richards JE, Beasley TE, Evansky P, Bushnell PJ (2015) Acute and subchronic toxicity of inhaled toluene in male Long-Evans rats: Oxidative stress markers in brain. *NeuroToxicology* 51:10-19. doi:<https://doi.org/10.1016/j.neuro.2015.09.001>
- Lammers JHCM, Meuling WJA, Muijser H, *et al.* (2005). Neurobehavioural evaluation and kinetics of inhalation of constant or fluctuating toluene concentrations in human volunteers. *Environ Toxicol Pharmacol* 20(3):431-442.
- Lehman EJ, Hein MJ. (2006). Mortality of workers employed in shoe manufacturing: An update. *Am J Ind Med* 49(7):535-546.
- Little CH, Georgiou GM, Shelton MJ, *et al.* (1999) Clinical and immunological responses in subjects sensitive to solvents. *Arch Environ Health* 54(1):6-14.
- Little JC, Weschler CJ, Nazaroff WW, Liu Z, *et al.* (2012) Rapid methods to estimate potential exposure to semivolatile organic compounds in the indoor environment. *Environmental Science and Technology* 46(20), 11171-11178.
- Luderer U, Morgan MS, Brodtkin CA, Kalman DA, Faustman EM. (1999) Reproductive endocrine effects of acute exposure to toluene in men and women. *Occup Environ Med*. Oct;56(10):657-66.
- Mandin C., Trantallidi M, Cattaneo A, Canha N, Mihucz VG, Szigeti T, Mabilia R, Perreca E, Spinazzè A, Fossati S, De Kluizenaar Y, Cornelissen E, Sakellaris I, Saraga D, Hänninen O, De Oliveira Fernandes E, Ventura G, Wolkoff P, Carrer P, Bartzis J (2017a) Assessment of indoor air quality in office buildings across Europe – The OFFICAIR study. *Sci Total Environ* 579:169-178. doi:10.
- Mandin C. (2017b) Campagne nationale “Bureaux” : premiers résultats. Journée technique Qualité de l’air intérieur. 12 décembre 2017. Paris. Disponible en ligne : <http://www.inrs-airinterieur2017.fr/wp-content/uploads/2017/12/09-MANDIN.pdf>
- Marchand A, Aranda-Rodriguez R, Tardif R, Nong A, Haddad S. (2015) Human inhalation exposures to toluene, ethylbenzene, and m-xylene and physiologically based pharmacokinetic modeling of exposure biomarkers in exhaled air, blood, and urine. *Toxicol Sci*. Apr;144(2):414-24.
- Maupetit F, Squinazi F (2009) Characterization of benzene and formaldehyde emissions from burning incense and scented candles indoors: Development of exposure scenarios and recommendations for use. *Envir Risques Sante* 8 (2):109-118. doi:10.1684/ers.2009.0235
- Mørck HI, Winkel P, Gyntelberg F. (1988) Health effects of toluene exposure. *Dan Med Bull*. 1988 Apr;35(2):196-200
- Mörk AK, Jonsson F, Johanson G. (2014) Adjustment factors for toluene, styrene and methyl chloride by population modeling of toxicokinetic variability. *Regul. Toxicol. Pharmacol*. 69(1):78-90.
- Morrison G, Li H, Mishra S, Buechlein M (2015) Airborne phthalate partitioning to cotton clothing. *Atmospheric Environment* 115, 149-152.

- Morrison GC, Weschler CJ, Bekö G, Koch HM, *et al.* (2016) Role of clothing in both accelerating and impeding dermal absorption of airborne SVOCs. *Journal of Exposure Science and Environmental Epidemiology* 26(1): 113-118.
- Murata K, Araki S, Yokoyama K, Tanigawa T, Yamashita K, Okajima F, Sakai T, Matsunaga C, Suwa K. (1993) Cardiac autonomic dysfunction in rotogravure printers exposed to toluene in relation to peripheral nerve conduction. *Industrial Health*. 1993;31(3):79-90.
- Nakatsuka H, Watanabe T, Takeuchi Y, Hisanaga N, Shibata E, Suzuki H, Huang MY, Chen Z, Qu QS, Ikeda M. (1992) Absence of blue-yellow color vision loss among workers exposed to toluene or tetrachloroethylene, mostly at levels below occupational exposure limits. *International archives of occupational and environmental health*, 1992;64(2):113-7.
- Neubert D, Gericke C, Hanke B, Beckmann G, Baltes MM, Köhl KP, Bochert G, Hartmann J. (2001) Toluene Field Study Group. Multicenter field trial on possible health effects of toluene. II. Cross-sectional evaluation of acute low-level exposure. *Toxicology*. 2001 Nov 15;168(2):159-83.
- Ng TP, Foo SC, Yoong T. (1992) Risk of spontaneous abortion in workers exposed to toluene. *Br J Ind Med*. Nov;49(11):804-8.
- Ono A, Sekita K, Ogawa Y, *et al.* (1996) Reproductive and developmental toxicity studies of toluene. II. Effects of inhalation exposure on fertility in rats. *J Environ Pathol Toxicol Oncol*. 1996;15(1):9-20.
- Orbaek P, Nise G. (1989) Neurasthenic complaints and psychometric function of toluene-exposed rotogravure printers. *American Journal of Industrial Medicine*. 1989;16(1):67-77.
- Paramei GV, Meyer-Baron M, Seeber A. (2004) Impairments of colour vision induced by organic solvents: a meta-analysis study. *Neurotoxicology*. Sep;25(5):803-16.
- Rames A, Guillosoy G, Ronga-Pezeret S, Hulot C (2012) Assessment of indoor air quality related to potential vapor intrusion: Issues for former manufactured gas plants. *Environnement, Risques et Sante* 11(2), 110-119. [In French]
- Riihimäki V, Pfaffli P. (1978) Percutaneous absorption of solvent vapors in man. *Scand J Work Environ Health*. 4(1):73-85.
- Rivera-Garcia MT, Lopez-Rubalcava C, Cruz SL (2015) Preclinical characterization of toluene as a non-classical hallucinogen drug in rats: participation of 5-HT, dopamine and glutamate systems. *Psychopharmacology* 232 (20):3797-3808. doi:10.1007/s00213-015-4041-8
- Roberts LG, Bevans AC, Schreiner CA (2003) Developmental and reproductive toxicity evaluation of toluene vapor in the rat II. Developmental toxicity. *Reprod Toxicol*. 2003 Nov-Dec;17(6):649-58.
- Roberts LG, Bevans AC, Schreiner CA. (2007) Developmental and reproductive toxicity evaluation of toluene vapor in the rat. I. Reproductive toxicity. *Reprod Toxicol*. 2007 Jun;23(4):521-31
- Sakamoto T, Kamijima M, Miyake M (2012) Neurogenic airway microvascular leakage induced by toluene inhalation in rats. *European journal of pharmacology* 685 (1-3):180-185. doi:10.1016/j.ejphar.2012.04.035
- Saillenfait AM, Gallissot F, Sabaté JP, Bourges-Abella N, Muller S. (2007) Developmental toxic effects of ethylbenzene or toluene alone and in combination with butyl acetate in rats after inhalation exposure. *J Appl Toxicol*. 2007 Jan-Feb;27(1):32-42.
- Sarma SN, Kim YJ, Song M, *et al.* (2011). Induction of apoptosis in human leukemia cells through the production of reactive oxygen species and activation of HMOX1 and Noxa by benzene, toluene, and *o*-xylene. *Toxicology* 280(3):109-117.
- Schaper M, Demes P, Kiesswetter E, *et al.* (2004). Colour vision and occupational toluene exposure: Results of repeated examinations. *Toxicol Lett* 151(1):193-202.

- Seeber A, Schaper M, Zupanic M, *et al.* (2004). Toluene exposure below 50 ppm and cognitive function: A follow-up study with four repeated measurements in rotogravure printing plants. *Int Arch Occup Environ Health* 77(1):1-9.
- Seeber A, Demes P, Kiesswetter E, *et al.* (2005). Changes of neurobehavioral and sensory functions due to toluene exposure below 50 ppm? *Environ Toxicol Pharmacol* 19(3):635-643.
- Svensson BG, Nise G, Erfurth EM, Nilsson A, Skerfving S (1992a). Hormone status in occupational toluene exposure. *Am. J. Ind. Med.* 22, 99-107.
- Svensson BG, Nise G, Erfurth EM, Olsson H (1992b). Neuroendocrine effects in printing workers exposed to toluene. *Br. J. Ind. Med.* 49, 402-08.
- Tardif R, Lapare S, Plaa GL and Brodeur J (1991) Effect of simultaneous exposure to toluene and xylene on their respective biological exposure indices in humans. *Int Arch Occup Environ Health* 63:279-284.
- Tardif R, Plaa GL and Brodeur J (1992) Influence of various mixtures of inhaled toluene and xylene on the biological monitoring of exposure to these solvents in rats. *Can J Physiol Pharmacol* 70:385-393.
- Tardif R, Lapare S, Krishnan K and Brodeur J (1993) Physiological Based Modeling of the Toxicokinetic Interaction Between Toluene and m-Xylene in the Rat. *Toxicology and Applied Pharmacology* 120:266-273.
- Tardif R, Droz PO, Charest-Tardif G, Pierrehumbert G and Truchon G (2002) Impact of human variability on the biological monitoring of exposure to toluene: I. Physiologically based toxicokinetic modelling. *Toxicol Lett* 134:155-163.
- Tardif R, Nadeau V, Truchon G and Brochu M (2007) Effect of physical exertion on the biological monitoring of exposure to various solvents following exposure by inhalation in human volunteers: II. n-Hexane. *J Occup Environ Hyg* 4:502-508.
- Thiel R, Chahoud I. (1997) Postnatal development and behaviour of Wistar rats after prenatal toluene exposure ; *Arch Toxicol.*;71(4):258-65.
- Tsukahara S, Nakajima D, Kuroda Y, Hojo R, Kageyama S, Fujimaki H. (2009) Effects of maternal toluene exposure on testosterone levels in fetal rats *Toxicol Lett.* 10;185(2):79-84.
- Tumbiolo S, Gal JF, Maria PC, Laborde P, Teton S (2006) Rapid sampling of BTEX in air by SPME in the city of Nice and at the Nice-Côte d'Azur airport. *Pollution Atmosphérique* 190: 185-195. [In French]
- Vrca A, Bozicević D, Karacić V, Fuchs R, Prpić-Majić D, Malinar M. (1995) Visual evoked potentials in individuals exposed to long-term low concentrations of toluene. *Archives of Toxicology.* 1995;69(5):337-40.
- Ward IL, Ward OB, Affuso JD, Long WD 3rd, French JA, Hendricks SE. (2003) Fetal testosterone surge: specific modulations induced in male rats by maternal stress and/or alcohol consumption. *Horm Behav.* May;43(5):531-9.
- Weschler CJ, Nazaroff WW (2008) Semivolatile organic compounds in indoor environments. *Atmos Environ* 42 (40):9018-9040. doi:10.1016/j.atmosenv.2008.09.052
- Weschler CJ, Nazaroff WW (2012) SVOC exposure indoors: Fresh look at dermal pathways. *Indoor Air* 22(5), 356-377.
- Weschler CJ, Nazaroff WW (2014) Dermal uptake of organic vapors commonly found in indoor air. *Environmental Science and Technology* 48(2), 1230-1237

Wetmore BA, Struve MF, Gao P, *et al.* (2008) Genotoxicity of intermittent co-exposure to benzene and toluene in male CD-1 mice. *Chem Biol Interact* 173(3):166-178.

Yilmaz B. *et al.* (2001) Effects of paint thinner exposure on serum LH, FSH and testosterone levels and hypothalamic catecholamine contents in the male rat. *Biol. Pharm. Bull.*, 24(2), 163- 166.

Yoon JH, Seo HS, Lee J, Moon C, Lee K (2015) Acute high-level toluene exposure decreases hippocampal neurogenesis in rats. *Toxicology and industrial health*. doi:10.1177/0748233715599087

Zavalić M, Mandić Z, Turk R, Bogadi-Sare A, Plavec D. (1998a) Quantitative assessment of color vision impairment in workers exposed to toluene. *American journal of industrial medicine*. 1998 Mar;33(3):297-304.

Zavalić M, Mandić Z, Turk R, Bogadi-Sare A, Plavec D, Gomzi M, Skender LJ. (1998b) Assessment of color vision impairment in male workers exposed to toluene generally above occupational exposure limits. *Occupational Medicine* (London). 1998 Apr;48(3):175-80.

8.2 Rapports

Afsset (2008) Valeurs limites d'exposition en milieu professionnel Évaluation des effets sur la santé et des méthodes de mesure des niveaux d'exposition sur le lieu de travail pour le toluène [n° CAS : 108-88-3]. Agence française de sécurité sanitaire de l'environnement et du travail. 75 pages, Maisons-Alfort

Afsset (2010) Valeurs toxicologiques de référence (VTR) fondées sur les effets reprotoxiques. Elaboration de VTR reprotoxiques pour le linuron, le di-n-butylphtalate, le benzylbutylphtalate, les nonylphénols, le toluène et l'éther éthylique de l'éthylène glycol. Novembre 2009. Maisons-Alfort. 138 p.

Anses (2011) Valeurs toxicologiques de référence (VTR) par inhalation du toluène. Juin 2011. Maisons-Alfort. 72 p.

Anses (2014a) Agence nationale de sécurité sanitaire pour l'alimentation, l'environnement et le travail. Profil toxicologique du Toluène (n°CAS 108-88-3). Mai 2014. Maisons-Alfort.

Anses (2014b) Evaluation des risques sanitaires liés à la présence de substances perturbatrices endocriniennes et/ou reprotoxiques dans les produits de consommation-Toluène-(n° CAS 108-88-3). Mai 2014. Maisons-Alfort.

Anses (2015) Expertise en appui à l'étiquetage des produits d'ameublement. 331 pages, Maisons-Alfort

Anses (2016) Valeur guide de qualité d'air intérieur. Méthode d'élaboration de valeurs guides de qualité d'air intérieur. Avis de l'Anses et Rapport d'expertise collective. Seconde édition - mise à jour en 2016. 90 pages, Maisons-Alfort

Anses (2017a). Valeur toxicologique de référence par inhalation du toluène. VTR par inhalation pour les effets neurotoxiques du toluène (CAS 108-88-3).

Anses (2017b) Valeur toxicologique de référence. Guide d'élaboration de VTR. Rapport d'expertise collective. Edition scientifique Juin 2017 186 pages, Maisons-Alfort

ATSDR (2017) Toxicological profile for toluene. U.S. DEPARTMENT OF HEALTH AND HUMAN SERVICES. Public Health Service. June 2017. Atlanta, Georgie. 496p.

CE (2005) Commission Européenne. Joint Research Centre. Critical appraisal of the setting and implementation of indoor exposure limits in the EU. The INDEX project. Final Report Januray 2005. 338 pages.

CIRC (1999) Toluene. IARC Monographs on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans. Volume 71. Re-evaluation of Some Organic Chemicals, Hydrazine and Hydrogen Peroxide. Monographie 71-36. Lyon. 1797 p.
<http://monographs.iarc.fr/ENG/Monographs/vol71/index.php>

CITEPA (2014) Centre interprofessionnel technique d'études de la pollution atmosphérique Rapport national d'inventaire. Inventaire des émissions de polluants atmosphériques et de gaz à effet de serre en France – Séries sectorielles et analyses étendues. format SECTEN, Avril 2014. 333 pages.

INERIS (2005) Toluène. Fiche de données toxicologiques et environnementales des substances chimiques. Novembre 2005. Verneuil en Halatte. 50 p.

INERIS (2016) Toluène. Fiche de données toxicologiques et environnementales des substances chimiques. Décembre 2016. Verneuil en Halatte. 103 p.

INRS (2005) Falcy M., Malard S., Comparaison des seuils olfactifs de substances chimiques avec des indicateurs de sécurité utilisés en milieu professionnel, Cahier de notes documentaires ND 2221 –198- 05

INRS (2007) Comportement des badges à diffusion passive GABIE, 3M 3500, PERKIN ELMER, TENAX TM et RADIELLO® 145, exposés sur une longue durée à une faible concentration de COV. HST ND 2265-206-07 : 39-49.

Hong-Kong (2003). Guidance Notes for the Management of Indoor Air Quality in Offices and Public Places, HKSAR (Hong Kong Special Administrative Region), Indoor Air Quality Management Group.

LCSQA (2005) Laboratoire central de surveillance de la qualité de l'air Surveillance des composés organiques volatils. Mesure des BTX par prélèvements sur tubes. Novembre 2005 Version finale. Convention: 05000051 Eva LEOZ-GARZIANDIA - INERIS

NTP (1990) - Toxicology and carcinogenesis studies of toluene (CAS N. 108-88-3) in F344/Nrats and B6C3F1 mice (inhalation studies). National Toxicology Program. Research Triangle Park, NC. NTP-TR-371 - PB90-256371.

OCDE (2007) Organisation de coopération et de développement économiques. Guideline 426 Étude de neurotoxicité pour le développement.

OEHHA (2008) Technical Supporting Document for Noncancer RELs, Appendix D.2 Acute RELs and toxicity summaries using the previous version of the Hot Spots Risk Assessment guidelines (OEHHA 1999). June 2008. Oakland, Californie. p285-295 (June 2008) (http://www.oehha.org/air/hot_spots/2008/AppendixD2_final.pdf#page=285)

OMS (2000) Organisation Mondiale pour la santé. Toluene. WHO air quality guidelines for Europe. 2nd edition. 2000 (http://www.euro.who.int/document/aiq/5_14toluene.pdf)

OMS - IPCS (2005) Chemical-specific adjustment factors for interspecies differences and human variability : guidance document for use of data in dose/concentration-response assessment. International Programme on Chemical Safety. Genève 100p.

OMS (2006). Development of WHO guidelines for indoor air quality, Report on a working group meeting.

OMS (2009). WHO guidelines for indoor air quality: dampness and mould. WHO Regional Office for Europe. <http://www.euro.who.int/>

OMS (2010). WHO guidelines for indoor air quality: selected pollutants. WHO European Centre for Environment and Health, Bonn Office. WHO Regional Office for Europe. 484 p. http://www.euro.who.int/_data/assets/pdf_file/0009/128169/e94535.pdf

OQAI (2006). Campagne nationale Logements : État de la qualité de l'air dans les logements français, Rapport final référencé DDD/SB- 2006-57, Kirchner S., Arenes J-F., Cochet C. *et al.* ; Novembre 2006 – 165 pages

OQAI (2011). Qualité d'air intérieur, qualité de vie. 10 ans de recherche pour mieux respirer. Ouvrage collectif. Kirchner S., Mandin C., Derbez M., Ramalho O., Ribéron J., Dassonville C., Lucas J-P., Ouattara M. ; Août 2011 – 208 pages

OQAI (2016) Programme d'études et de recherche de l'Observatoire de la qualité de l'air intérieur Base de référence nationale sur la qualité de l'air intérieur et le confort des occupants de bâtiments performants en énergie : OQAI-BPE. Deuxième état descriptif de la qualité de l'air intérieur et du confort de bâtiments d'habitation performants en énergie. Mickaël DERBEZ, Guillaume WYART, Floran DOUCHIN, Olivier RAMALHO, Jacques RIBERON, Séverine KIRCHNER, Corinne MANDIN, Février 2016 - 100 pages

Pennequin A (2005) Développement et qualification de méthodes d'échantillonnage passif pour mesurer les composés organiques volatils dans l'air intérieur. Thèse de doctorat en Structure et dynamique des systèmes réactifs. Soutenue en 2005. Université Lille 1

RIVM (2001) Re-Evaluation of human-toxicological maximum permissible risk levels. RIVM report 711701 025. March 2001. Bilthoven, Pays-Bas. 297 p.

RIVM (2007) Health-based guideline values for the indoor environment. Report 609021044/2007. 97 p.

Santé Canada (1992) Toluène. Loi canadienne sur la protection de l'environnement. Liste des substances d'intérêt prioritaire. Rapport d'évaluation n 4. Ottawa. 34 p.

Santé Canada (2011) Ligne directrice sur la qualité de l'air intérieur résidentiel : Toluène. Ottawa. 4 p.
<https://www.canada.ca/content/dam/canada/health-canada/migration/healthy-canadians/publications/healthy-living-vie-saine/toluene/alt/toluene-fra.pdf>

UBA (Umweltbundesamt - agence fédérale pour l'environnement) (2016) Présentation des activités du comité allemand sur les valeurs guides intérieures
<http://www.umweltbundesamt.de/en/topics/health/commissions-working-groups/german-committee-on-indoor-guide-values>

UE (2003) Toluene. European Union Risk Assessment Report, 2003, vol 30. Luxembourg. 320 p.

US EPA (2005) Toxicological review of toluene (CAS No. 108-88-3). In Support of Summary Information on the Integrated Risk Information System (IRIS). September 2005. EPA/635/R-05/004. Washington, DC. 179 p.

8.3 Protocoles

BIA (2010) BGIA 8936 VOC (Volatile Organic Compounds, flüchtige organische Verbindungen). Messverfahren für Gefahrstoffe. 15 pages (en allemand)

BIA (2005) BGIA : Berufsgenossenschaftliches Institut für Arbeitsschutz BGIA : Berufsgenossenschaftliches Institut für Arbeitsschutz. Method 7733. Kohlenwasserstoffe, aromatisch. Messung von Gefahrstoffen

DFG (1997a). Deutsche Forschungsgemeinschaft (Fondation allemande pour la recherche). Solvent mixtures method 1. *Air Monitoring Methods*, 6: 123-135.

DFG (1997b) Solvent mixtures method 2 *Air Monitoring Methods*, 6: 137-150.

DFG (1997c) Solvent mixtures method 3 *Air Monitoring Methods*, 6: 151-162.

DFG (1997d) Solvent mixtures method 4 *Air Monitoring Methods*, 6: 163-175.

- DFG (1997d) Solvent mixtures method 5 *Air Monitoring Methods*, 6: 177-199.
- DFG (2013a) Solvent mixtures method 1 *Air Monitoring Methods*, 1 (3): 2127- 2138.
- DFG (2013b) Solvent mixtures method 6 *Air Monitoring Methods*, 1 (3): 2181-2196.
- DFG (1999a) Lacquer aerosols method 1 *Air Monitoring Methods*, 8 : 135-148.
- DFG (1999b) Lacquer aerosols method 2 *Air Monitoring Methods*, 8 : 149-161.
- DFG (1999c) Lacquer aerosols method 3 *Air Monitoring Methods*, 8 : 163-176.
- EPA (1984) Environmental protection agency – agence de protection de l'environnement : TO2 Method for the determination of volatile organic compounds in ambient air by carbon molecular sieve adsorption and gas chromatography/mass spectrometry (GC/MS)
- EPA (1999) TO 14A : Determination Of Volatile Organic Compounds (VOCs) In Ambient Air Using Specially Prepared Canisters With Subsequent Analysis By Gas Chromatography
- EPA (1999) TO 15 : Determination Of Volatile Organic Compounds (VOCs) In Air Collected In Specially-Prepared Canisters And Analyzed By Gas Chromatography/ Mass Spectrometry (GC/MS)
- EPA (1999) TO 17 : Determination of Volatile Organic Compounds in Ambient Air Using Active Sampling Onto Sorbent Tubes
- INRS (2007b) Comportement des badges à diffusion passive GABIE, 3M 3500, PERKIN ELMER, TENAX TM et RADIELLO ® 145, exposés sur une longue durée à une faible concentration de COV. HST ND 2265-206-07 : 39-49.
- INRS (2016) MetroPol M-338. COV. 4 pages.
- INRS (2017) MetroPol M 41. Toluène avec données de validation. 3 pages.
- INRS (2016) MetroPol M-240. Toluène. 3 pages.
- INRS (2016) MetroPol M-256. Toluène avec données de validation. 3 pages. INSHT MA_030_A92 - Instituto Nacional de Seguridad e Higiene en el Trabajo – institut espagnol de sécurité et d'hygiène au travail. Determinación de hidrocarburos aromáticos (benceno, tolueno, etilbenceno, p-xileno, 1,2,4-trimetilbenceno) en aire - Método de adsorción en carbón activo / Cromatografía de gases. 14 pages
- INSHT MTA/MA-061/A14 - Determinación de hidrocarburos aromáticos (tolueno, etilbenceno, m-xileno y estireno) en aire - Método de captación con muestreadores por difusión – desorción térmica/ Cromatografía de gases. 19 pages
- INSHT MTA/MA-030/A92 Determinación de hidrocarburos aromáticos (benceno, tolueno, etilbenceno, p-xileno, 1,2,4-trimetilbenceno) en aire - Método de adsorción en carbón activo / Cromatografía de gases. 14 pages
- INSHT MTA/MA-015/R88 - Determinación de disolventes de adhesivos de calzado (n-hexano y tolueno) en aire - Método de muestreadores pasivos por difusión / Cromatografía de gases. 16 pages
- HSE (1993) Health and safety executive. Methods for the Determination of Hazardous Substances (MDHS 72) Volatile organic compounds in air. Laboratory method using pumped solid sorbent tubes, thermal desorption and gas chromatography. 12 pages.
- HSE (1995) MDHS 80. Volatile organic compounds in air. Laboratory method using diffusive solid sorbent tubes, thermal desorption and gas chromatography. 12 pages.

HSE (1997) MDHS 88. Volatile organic compounds in air. Laboratory method using diffusive samplers, solvent desorption and gas chromatography. 20 pages.

HSE (2000) MDHS 96. Volatile organic compounds in air (4). Laboratory method using pumped solid sorbent tubes, solvent desorption and gas chromatography. 24 pages.

HSE (2016) MDHS 104. Volatile organic compounds in air (4). Laboratory method using sorbent tubes, solvent desorption or thermal desorption and gas chromatography. 30 pages.

NIOSH (1994) Manual of Analytical Methods Fourth Edition (NMAM). Method 4000 Toluene (diffusive sampler). 4(2): 1- 4.

NIOSH (1996) Manual of Analytical Methods Fourth Edition (NMAM). Method 2549 Volatile organic compounds (screening). 5(1): 1- 8.

NIOSH (2003) National Institute for Occupational Safety and Health. Manual of Analytical Methods Fourth Edition (NMAM). Method 1501 Hydrocarbons aromatic. 4 (3):2-7.

NIOSH (2003) Manual of Analytical Methods Fourth Edition (NMAM). Method 3800 ORGANIC AND INORGANIC GASES BY 3800 EXTRACTIVE FTIR SPECTROMETRY. 4(1): 1- 47.

OSHA Sampling and analytical methods – Method n°111 : Organic Vapors – May 2000 (En ligne : <https://www.osha.gov/dts/sltc/methods/organic/org111/org111.pdf> , accédé le 02/02/2017)

OSHA (1999). Sampling and Analytical Methods: Method 1021: Toluene. Instantaneous Whole Air Sampling. Methods Development Team. Industrial Hygiene Chemistry Division. OSHA Salt Lake Technical Center. Sandy UT 84070-6406. 4 pages.

En ligne : <https://www.osha.gov/dts/sltc/methods/validated/1021/1021.html> , accédé le 24/10/2017)

8.4 Normes et texte réglementaire

NF EN 13528-3 Juillet 2004 Qualité de l'air ambiant - Échantillonneurs par diffusion pour la détermination de la concentration des gaz et vapeurs - Exigences et méthodes d'essai - Partie 3 : guide pour la sélection, l'utilisation et la maintenance

NF ISO 16000-6 Mars 2012 - Air intérieur - Partie 6 : dosage des composés organiques volatils dans l'air intérieur des locaux et chambres d'essai par échantillonnage actif sur le sorbant Tenax TA®, désorption thermique et chromatographie en phase gazeuse utilisant MS ou MS/FID

NF EN ISO 16017-1 Mars 2001 - Air intérieur, air ambiant et air des lieux de travail - Échantillonnage et analyse des composés organiques volatils par tube à adsorption/désorption thermique/chromatographie en phase gazeuse sur capillaire - Partie 1 : échantillonnage par pompage

NF EN ISO 16017-2 Octobre 2003 - Air intérieur, air ambiant et air des lieux de travail - Échantillonnage et analyse des composés organiques volatils par tube à adsorption/désorption thermique/chromatographie en phase gazeuse sur capillaire - Partie 2 : échantillonnage par diffusion

NF ISO 16200-1 Décembre 2001 Qualité de l'air des lieux de travail - Échantillonnage et analyse des composés organiques volatils par désorption au solvant/chromatographie en phase gazeuse - Partie 1 : méthode d'échantillonnage par pompage

ISO 16200-2:2000 Juin 2000 Qualité de l'air des lieux de travail - Échantillonnage et analyse des composés organiques volatils par désorption au solvant/chromatographie en phase gazeuse - Partie 2 : méthode d'échantillonnage par diffusion

NF X43-267 juin 2014 : Air des lieux de travail - Prélèvement et analyse de gaz et vapeurs organiques - Prélèvement par pompage sur tube à adsorption et désorption au solvant

NF X 50 -110 mai 2003 : Qualité en expertise – Prescriptions générales de compétence pour une expertise

Règlement (CE) n°1907/2006 du Parlement européen et du Conseil, du 18 décembre 2006, concernant l'enregistrement, l'évaluation et l'autorisation des substances chimiques, ainsi que les restrictions applicables à ces substances (Reach), instituant une agence européenne des produits chimiques, modifiant la directive 1999/45/CE et abrogeant le règlement (CEE) n°793/93 du Conseil et le règlement (CE) n°1488/97 de la Commission ainsi que la directive 76/769/CEE du Conseil et les directives 91/155/CEE, 93/67/CEE, 93/105/CE et 2000/21/CE de la Commission

Règlement 1272/2008 relatif à la classification, l'étiquetage et l'emballage des substances et des mélanges (CLP)

articles R. 4412-27 à R. 4412-31 pour les agents chimiques dangereux et articles R. 4412-76 à R. 4412-80 pour les agents chimiques classés cancérogènes, mutagènes et toxiques pour la reproduction (CMR)

arrêté du 15 décembre 2009 relatif aux contrôles techniques des valeurs limites d'exposition professionnelle sur les lieux de travail et aux conditions d'accréditation des organismes chargés des contrôles (publié au journal officiel du 17 décembre 2009).

Décret 2011-1728 du 2 décembre 2011

Décret n°2012-14 du 5 janvier 2012

loi du 1er août 2008 relative à la responsabilité environnementale

Loi 2010-788 du 12 juillet 2010 portant engagement national pour l'environnement (1).

<http://www.legifrance.gouv.fr/affichTexte.do?cidTexte=JORFTEXT000022470434>

ANNEXES

Annexe 1 : MOTS CLE : RECHERCHE COMPLEMENTAIRE PERIODE 2010 >>> 2016

toluene

Exposure / Inhal* / Stud* / Long-term / Acute / Chronic / Subchronic

Effect* / sensitivity / health / mortality / susceptibility / toxic*

Etudes chez l'Homme

Man / Human / Occupation* / Workers

Etudes chez l'animal

Mice / mouse / rat / guinea pig / rabbit

Requête SCOPUS

TITLE-ABS-KEY (toluene)

AND

(TITLE-ABS-KEY (exposure) OR TITLE-ABS-KEY (inhal*) OR TITLE-ABS-KEY (stud*) OR TITLE-ABS-KEY (long-term) OR TITLE-ABS-KEY (acute) OR TITLE-ABS-KEY (chronic) OR TITLE-ABS-KEY (subchronic) OR TITLE-ABS-KEY (effect*) OR TITLE-ABS-KEY (sensitivity) OR TITLE-ABS-KEY (health) OR TITLE-ABS-KEY (mortality) OR TITLE-ABS-KEY (susceptibility) OR TITLE-ABS-KEY (toxic*))

AND

(TITLE-ABS-KEY (man) OR TITLE-ABS-KEY (human) OR TITLE-ABS-KEY (occupation*) OR TITLE-ABS-KEY (workers) OR TITLE-ABS-KEY (animal) OR TITLE-ABS-KEY (mice) OR TITLE-ABS-KEY (rat) OR TITLE-ABS-KEY (guinea pig) OR TITLE-ABS-KEY (rabbit))

AND

(LIMIT-TO (PUBYEAR , 2016) OR (LIMIT-TO (PUBYEAR , 2015) OR (LIMIT-TO (PUBYEAR , 2014) OR LIMIT-TO (PUBYEAR , 2013) OR LIMIT-TO (PUBYEAR , 2012) OR LIMIT-TO (PUBYEAR , 2011) OR LIMIT-TO (PUBYEAR , 2010)))

AND

(LIMIT-TO (LANGUAGE , "English"))

Requête PUBMED

Toluene and inhalation and toxicity

Annexe 2 : Modélisation PBPK du toluène pour l'étude de Kobald *et al.* (2015)

Le modèle PBPK retenue est celui de l'équipe de R. Tardif (Marchand *et al.* (2015)). Il s'agit d'un modèle à 5 compartiments comprenant (tissu pulmonaire, tissus richement perfusés, tissu faiblement perfusé, tissu adipeux et tissu hépatique). Chaque compartiment suit une distribution limitée par le flux sanguin et son accumulation en toluène est limitée par son coefficient de partage. Ce modèle a été évalué pour sa capacité prédictive dans plusieurs publications (Tardif *et al.*, 2002; Tardif *et al.*, 1993; Tardif *et al.*, 1991; Tardif *et al.*, 2007; Tardif *et al.*, 1992). Ce modèle existe sur la version rat et Homme.

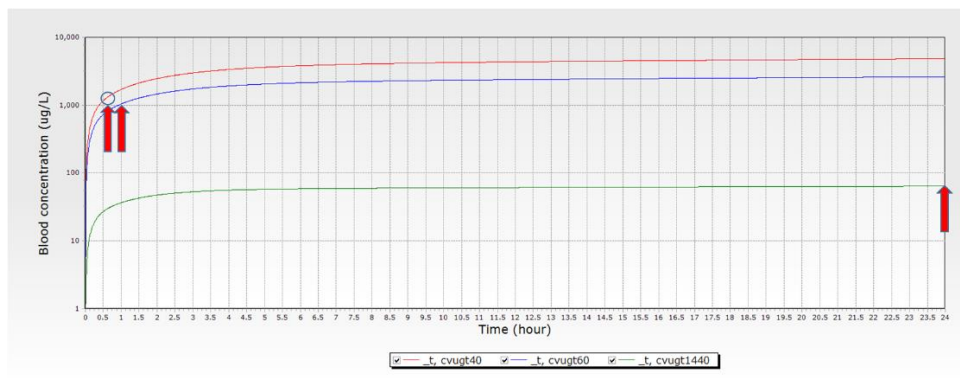
L'objectif de cette modélisation est de réduire le facteur d'incertitude (UF_H) pour sa composante toxicocinétique utilisé avec les données de Kobald *et al.*, (2015).

Les facteurs d'ajustement temporel calculés ont été comparés aux données de la simulation afin d'estimer une VGAI modélisée et ainsi permettre de réduire l'incertitude relié à la pharmacocinétique. En prenant le LOAEL de 752 mg.m^{-3} (200 ppm) identifié dans l'étude de Kobald *et al.* (2015), et par un ajustement temporel, les doses d'expositions ajustées sur le temps ont été calculées : 752 mg.m^{-3} , 501 mg.m^{-3} et 21 mg.m^{-3} pour 40, 60 et 1440 minutes respectivement (Kobald *et al.*, 2015). En appliquant le modèle PBPK pour une exposition de 40 minutes à 200 ppm par inhalation, nous obtenons une concentration sanguine équivalente à $1360 \text{ } \mu\text{g/L}$ de sang. L'objectif de l'ajustement temporel est d'obtenir les doses d'exposition afin de maintenir une concentration sanguine identique à des temps différents. En modélisant avec le modèle PBPK Homme à la dose d'exposition calculée, cela permet d'obtenir les concentrations sanguines de 1360, 1049 et $64 \text{ } \mu\text{g/L}$ pour les différents temps (Tableau 1).

Tableau 1.

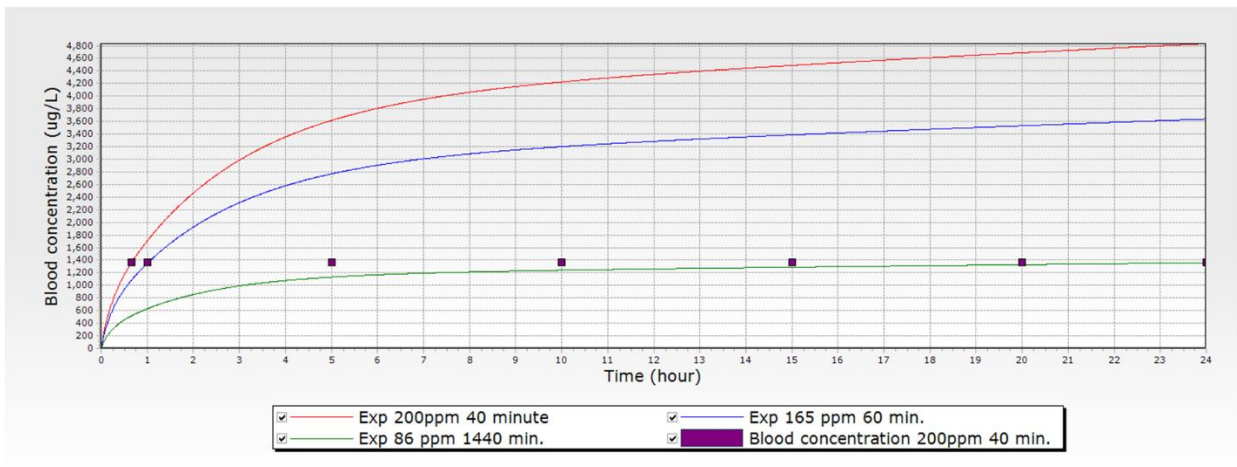
Temps	mg/m^3	ppm	Théorique ($\mu\text{g/L}$)	Conc sanguine simulée ($\mu\text{g/L}$)
40 minute (0.665h)	752	200	1360	1360
60 minutes (1h)	501	133	1360	1049
1440 minutes (24h)	21	5.56	1360	64

Les simulations montrent qu'en prenant les concentrations d'exposition calculées, les concentrations obtenues ne sont pas semblables, ce qui suggère que l'ajustement théorique ne suit pas une droite, car affecté par une saturation du métabolisme du toluène non considéré dans l'ajustement temporel.



En utilisant le modèle PBPK nous avons recherché la dose d'exposition correspondant à la concentration sanguine de 200 ppm mais pour des temps plus longs. Ainsi des concentrations d'exposition de 752 , 620 et 323 mg.m^{-3} ont été obtenues pour les temps respectivement de 40, 60

et 1440 minutes. Le graphique ci-dessous montre la Cmax recherchée pour les différents temps de simulation.



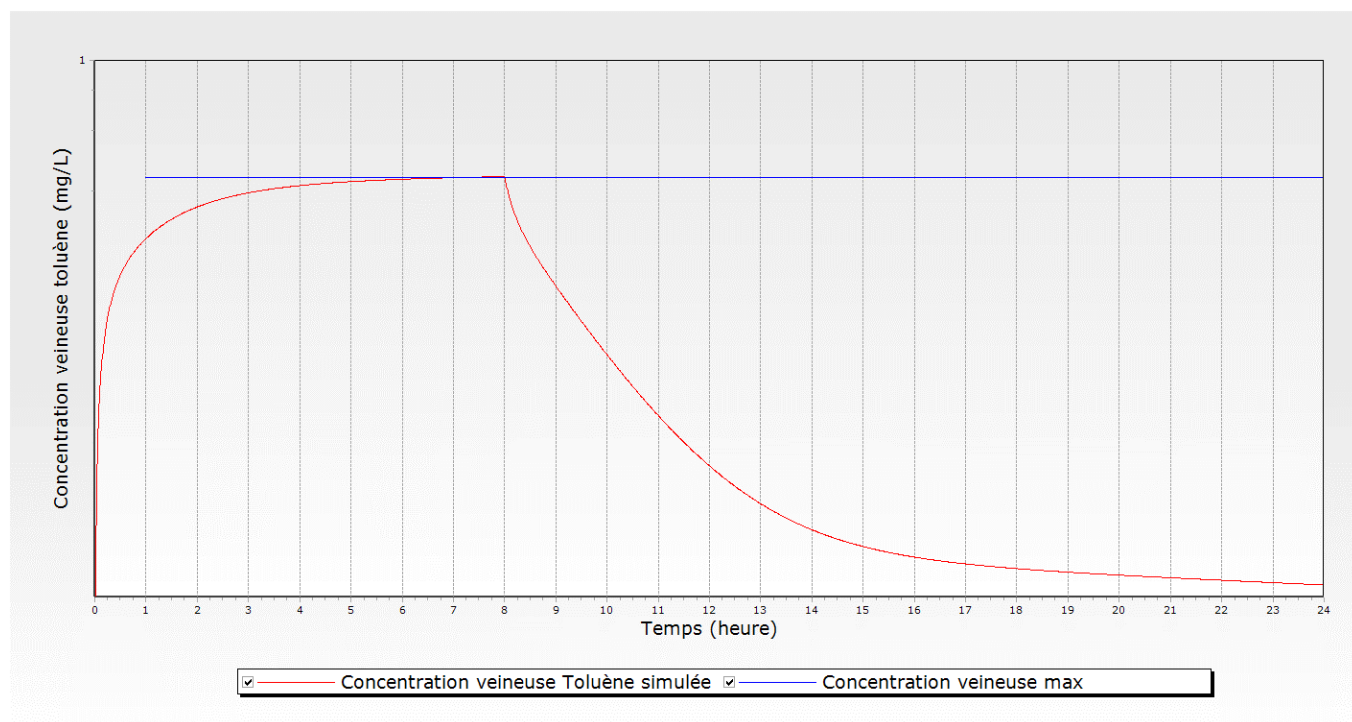
En considérant la valeur d'exposition de 1440 minutes (24 heures), une dose équivalente a été estimée à à 323 mg.m⁻³ (86 ppm).

Annexe 3 : Modélisation PBPK du toluène pour l'étude de Zavalic *et al.* 1998

Établissement d'une VTR suivant une approche mathématique et de modélisation.

Effet critique	Dose critique*	UF**	VTR chronique par inhalation
Effets neurologiques (troubles de la vision des couleurs)	NOAEC = 123 mg.m⁻³ (32 ppm)	10	VTR = 3 mg.m⁻³ (≅0,8 ppm)
Zavalic <i>et al.</i> , 1998a Étude épidémiologique	<u>Ajustement temporel</u> NOAEC _{ADJ} = 123 mg.m ⁻³ x 8h/24h X 5j/7j = 29,3 mg.m ⁻³	UF _H 10	

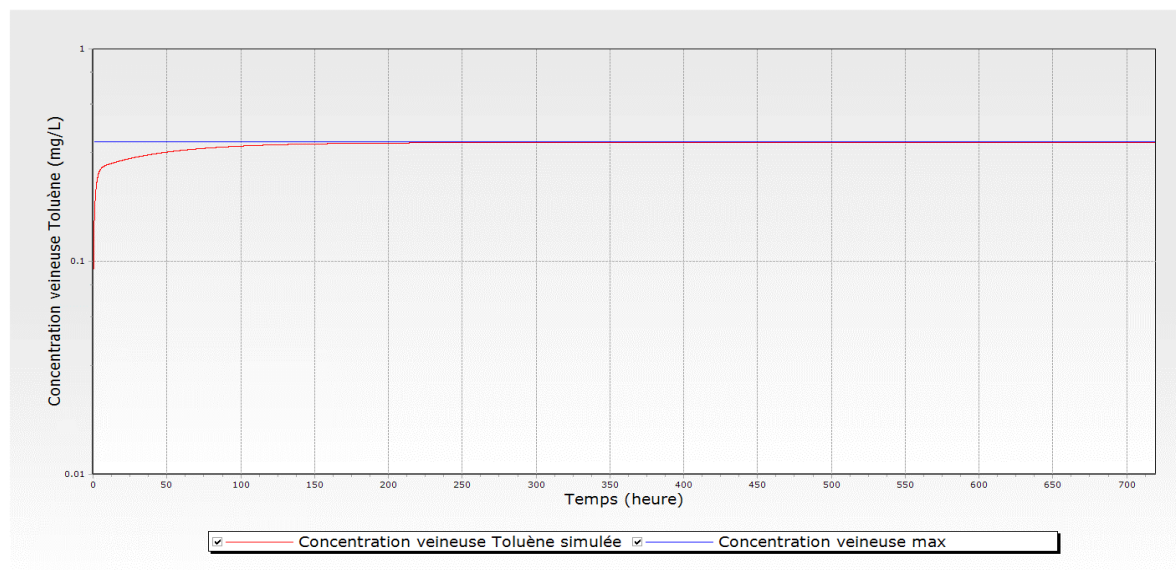
Simulation de la concentration veineuse correspondant au NOAEL de 123 mg.m³ (32 ppm). La ligne bleue correspond à la concentration veineuse maximale pour 8 heures exposition soit 0.365 mg de toluène/L de sang.



Ajustement temporel suivant la méthode mathématique ou par modélisation

Temps	mg/m ³	ppm	Conc sanguine simulée (mg/L)
8 heures	123 (observée) NOAEC	32	0,365 (simulée)
Chronique	29,3 (calculée)	7,62	0.084 (simulée)
Chronique continue	96 (simulée)	25	0,365 (simulée)

Simulation de l'exposition chronique du toluène par inhalation chronique continue pendant 720 heures à 96 mg/m³ (25 ppm). La concentration veineuse simulée est exprimée en mg/L de sang.



Comparaison des VTR obtenus suivant les deux approches.

Temps (min.)	Approche calculée		Approche modélisation	
	Calculées mg/m ³ (ppm)	VTR _{Calculée}	Simulées mg/m ³ (ppm)	VTR _{Simulé}
Chronique, 8h/j, 5j/semaine	29,3 mg.m ⁻³ (7,62 ppm)	UF_H =10 VTR = 29,3 /10= 3 mg.m⁻³ (0,8 ppm)	96 mg/m ³ (25 ppm)	UF_H =3 VTR =96 /3 = 32 mg.m⁻³ (8.3ppm)

Conclusion:

En utilisant la modélisation on estime la VTR chronique pour une concentration chronique continue soit ≅ 8ppm en considérant l'étude de Zavalic *et al.* 1998 pour lequel a été

déterminé un NOAEC de 123 mg.m^{-3} pour un effet critique neurologique (troubles de la vision des couleurs). De plus, le toluène est le produit mère causant la toxicité signifiant de moindre importance le type de métabolite produit à simuler.

Annexe 4: Support technique : présentation détaillée des méthodes de mesure du toluène

Annexe 4.1 : Méthode 1 : Prélèvement actif sur tube adsorbant - Désorption thermique - Analyse par GC FID

Tableau 22 : Paramètres descriptifs de la méthode 1 : Prélèvement actif sur tube adsorbant - Désorption thermique - Analyse par GC FID

Méthode n° 1	NF EN ISO 16017-1	NF EN ISO 16000-6	EPA TO 2	MDHS 72 MDHS 104	DFG method 5	BGIA 8936	NIOSH 2549	MétroPol M-338	
Gaz/vapeur - Aérosol - Mixte	gaz								
Prélèvement	Actif / passif	actif							
	Système de prélèvement	§ 6,1 "Tubes contenant entre 200mg et 1000mg d'adsorbant suivant la densité de l'adsorbant"... "généralement tubes en acier inoxydable de 6,3mm (1/4pouce) de diamètre extérieur, de 5 mm de diamètre intérieur et de 90mm de longueur"	au moins 200mg de Tenax TA, granulométrie de 0,18mm à 0,60 mm (30 mesh à 80 mesh)	carbon molecular sieve (CMS) Spherocarb ®	Tubes de désorption thermique avec différents types d'adsorbants (Tenax, Porapak, Chromosorb,...) Typiquement 200mg de polymère poreux ou 300mg de charbon actif	Tubes en acier inox : 6,3mm x 90mm x 5mm Contenant : Résine XAD-4 0,2-0,4mm (450 mg) ou Chromosorb 106 (60-80 mesh) (300 mg) ou Tenax-TA (60-80 mesh) (220 à 230 mg)	Tube rempli de 200mg de Tenax TA (60/80 mesh)	Tubes pour désorption thermique avec divers adsorbants (annexe : 90mg Carbo-pack Y+ 115mg Carbo-pack B + 150mg Carboxen 1003)	Tubes pour désorption thermique avec 3 adsorbants
	Débit	5mL/min jusqu'à 500mL/min (s'assurer que le volume de claquage n'est pas dépassé : 70% du volume de claquage ou 50% du volume de rétention)	§ 8.1 : 50 et 200 mL/min	10 – 500 mL.min ⁻¹	5 mL/min Max : 200 mL/min	1-4 mL/min	0,066 L/min	0,01 à 0,05 L/min	De 0,025 à 0,100 L/min

Méthode n° 1		NF EN ISO 16017-1	NF EN ISO 16000-6	EPA TO 2	MDHS 72 MDHS 104	DFG method 5	BGIA 8936	NIOSH 2549	MétoPol M-338
	Volume	§ 9 : "Volume d'air recommandé est compris entre 1 et 10L	§8.3 : 1 - 5L pour air intérieur non industriel	V max = 100 L	2,5 L	Volume recommandé : 0,1 – 0,2L	2L	1 à 6L	De 2 à 6L, à 20°C
	Durée				8 h / 10 minutes quelques minutes jusqu'à 2h	Durée recommandée : 30 – 120 minutes	30 minutes		4 h
Analyse	Préparation échantillon	§ 7 "Le temps de conditionnement est de 10min avec un débit de gaz vecteur de 100mL/min" § 15 "Contrôle de la qualité : niveaux à blanc pour le toluène Chromosorb 106 (1,4 à 3,6ng) et le Carbograph TD-1 (2,0 à 4,4ng) (Tableau 13)	§ 5,3 : " T° de 300°C pendant 10h en utilisant un flux de gaz vecteur à un débit de 50mL/min à 100mL/min. § 7.1 "Conditionnement »: exigence sur le niveau de blanc < 10% des surfaces des pics des analytes	Purge de l'humidité par passage d'air sec (500 mL.min ⁻¹ pendant 5 min) Cartouches chauffées à 350-400°C pour récupération sur sur piège cryogénique	Pour tubes Tenax : chauffage à 250°C pendant 16h sous « atmosphère inerte » Autres conditions pour Chromosorb 106, Porapak N, Spherocarb, charbon actif	§ 2.3 : pour XAD-4 : balayage par hélium ou azote à un débit de 100 mL/min à 150°C pendant 16h Pour Tenax TA : pas de prétraitement Avant utilisation vérification des valeurs de blanc	Désorption thermique § 6.1 : 280°C pendant 15 min, débit de gaz vecteur de 30 mL/min	Désorption thermique A ou au dessus de la T° de désorption pendant 1-2heures avec un débit de gaz vecteur de 30 mL/min	
	Technique d'analyse	GC colonne capillaire, détecteur : FID ou PID ou MS	GC/FID et/ou GC/MS	GC-MS	Analyse chromatographique en phase gazeuse Détection FID	Analyse chromatographique en phase gazeuse, détection FID	Analyse chromatographique en phase gazeuse, détection FID ou MS	Analyse chromatographique en phase gazeuse Détection MS	Analyse chromatographique en phase gazeuse, détection MS
	Paramètres analytiques	§10.2 : Conditions de désorption indiquées avec gamme de T° de désorption, gamme de durée de désorption, gamme de débit de désorption, T° du piège basse, T° du piège haute,.... GC colonne	§ 9.2 : les conditions de thermodésorption sont précisées pour Tenax-TA (températures minimale et maximale, durée, débit). Les paramètres sont à optimiser (référence à ISO 16017-1) §9.3 :	Colonne capillaire Programmation : -70 à 150 °C (8°C/min) 250°C	T° de désorption : 250°C Durée de désorption : 5 min T° ligne de transfert : 150°C T° du piège : -30°C T° de désorption du piège : 300°C gaz vecteur : Hélium Colonne BP-1 ou	§ 4 : conditions chromatographiques précisées (type de colonnes, longueurs, détecteurs,...) Injection : Température 200-250°C 2 colonnes (DB-Wax et PVMS) programmation colonne 50°C (10 min) à 120 °C	Colonne 5MS (Perkin Elmer, 60m, 0,25mm, 1µm) programmation colonne 50°C (4 min) à 60 °C (5°C/min, 5 min) à 200°C (4°C/min, 5 min) à 300 °C (20°C/min, 4 min) détecteur FID 300°C ou détecteur MS	DB-1, 30m, 0.25mm de diamètre interne, fim de 1µm T° désorption : 300°C pdt 10 min. T° Détecteur MS : 280°C programmation colonne 35°C (4 min) à 150 °C	

Méthode n° 1		NF EN ISO 16017-1	NF EN ISO 16000-6	EPA TO 2	MDHS 72 MDHS 104	DFG method 5	BGIA 8936	NIOSH 2549	MétroPol M-338
		capillaire et détecteur FID ou PID ou MS...	programmation de température de la colonne à adapter pour résolution acceptable en un temps minimal		BP-10 T° colonne : 50°C (10min), de 50 à 250°C à 5°C/min 250 à 325 °C	(8°C/min, 1,2 min) à 200°C (12°C/min, 10 min 250°C détecteur, §5 les conditions de thermodésorption sont précisées pour XAD-4 et tenax-TA (température, durée, débit)	220°C	(8°C/min, 1,2 min) à 300°C (15°C/min)	

Tableau 23: Données de validation de la méthode 1 – Prélèvement actif sur tube adsorbant - Désorption thermique - Analyse par GC FID

Méthode n° 1	NF EN ISO 16017-1	NF EN ISO 16000-6	EPA TO 2	MDHS 72 MHDS 104	DFG method 5 (1997)	BGIA 8936	NIOSH 2549	MétoPol M 338
Domaine de validation	§ général « étendue de concentration des composés individuels comprise entre 0,5 µg/m ³ et 100 mg.m ⁻³ » en général pour les COV	concentrations de quelques ng/m ³ à plusieurs mg/m ³ " en générale pour les COV	NR	0,2 à 100 mg.m ⁻³	de 41,4 à 741 mg.m ⁻³ (Tableau 11)	5 à 550 µg/m ³	NR	NR
Coefficient de désorption / Efficacité de désorption / taux récupération analytique	Exigence : si le rdt de désorption est <95% alors modifier les paramètres de désorption en conséquence Tableau 8 - Récupération après stockage sur tube Tenax TA le toluène a servi de référence (100%). La stabilité du toluène a été établi dans une comparaison croisée Tableau 10 : entre 87,5 et 105,9% pour Chromosorb 106 :entre 100,1 et 100,7% pour Carbograph TD-1	Annexe C " données pour Tenax TA pour le toluène : même données que la norme NF EN ISO 16017-1	Pour une concentration de 4,1 ng.L ⁻¹ Taux de récupération : 98%	si l'efficacité de désorption est <95% alors modifier les paramètres de désorption en conséquence	Tableau 12 : Ecart entre valeur théorique et analyse entre 1,3% (pour 301 mg.m ⁻³) et 9,1% (pour 22 mg.m ⁻³) §8.1 : «Accuracy» « Accuracy test » avec un matériau de référence certifié : 1,134 µg pour 1,125µg certifié (tableau 8) « Accuracy tests » : 99,0 à 100% pour une masse sur tube de 4,96 µg (tableau 9)	Pour 4 concentrations (16,9; 36,5; 105 et 120 µg.m ⁻³): Coefficient de variation varie entre 2,12 et 3,8%	NR	NR
Capacité / Volume de claquage	afin de garantir une marge de sécurité suffisante, on définit un	Annexe B : volume de rétention extrapolé =	Volume de rétention supérieur à 100 L	§ 42 :Volume de claquage variable avec T° et débit	Annexe : Volume d'échantillonnage sécurisé (SSV) :	§ 9.6 : Renvoi à la norme NF ISO 16017-1	NR	NR

Méthode n° 1	NF EN ISO 16017-1	NF EN ISO 16000-6	EPA TO 2	MDHS 72 MHDS 104	DFG method 5 (1997)	BGIA 8936	NIOSH 2549	MétoPol M 338
	<p>volume d'échantillonnage de sécurité (SSV) qui ne dépasse pas 70% du volume de claquage à 5% ou 50% du volume de rétention</p> <p>Volume d'échantillonnage sécurisé (SSV) : Tableau 1 ==> Chromosorb 106 (300mg à 20°C) = 80L Tableau 3 ==> Tenax TA (200mg à 20°C) = 38L</p>	76L et volume limite de prélèvement = 38L pour un tube avec 200mg de Tenax TA à 20°C		<p>d'échantillonnage et l'humidité relative</p> <p>Tenax (200mg) : volume de rétention de 76L et SSV de 38L</p> <p>Chromosorb 106 (300mg) à 20°C : volume de rétention de 165L et SSV de 80L</p>	<p>Tableau 2 ==> Tenax TA (200mg à 20°C) = 38L</p> <p>Tableau 3 ==> Chromosorb 106 (300mg à 20°C) = 82,5L</p>	Pas de claquage pour 2 L		
Linéarité de réponse du détecteur (instrument d'analyse)	Pas de données spécifiques au toluène		NR	Pas de données spécifiques au toluène	<p>§ 6 (tableau 6) : Etalonnage en 3 points : de 27,7 mg.m⁻³ à 346,4 mg/m⁻³ (1,8 à 34,6 µg/tube)</p> <p>§ 6 (tableau 7) : Etalonnage en 4 points : de 0,7 µg à 34,6 µg</p>	<p>Etalonnage en 10 points : 8,6 à 86 ng/tube (4,3 à 43 µg.m⁻³)</p> <p>Etalonnage de routine : 10 à 890 ng/tube (5 à 445 µg.m⁻³)</p>	NR	NR
Essais de conservation et de stockage avant analyse Taux de récupération après stockage	<p>Tests conduits sur une période de 5 mois et 11 mois à T° ambiante :</p> <p>Toluène utilisé comme Référence : 100% Stabilité du</p>	NR	NR	<p>Tableau 1 : conservation de 5 et 11 mois sur tubes Tenax : pas de données chiffrées pour le toluène car l'ensemble des réponses ont été</p>	§5 : Renvoi au protocole ISO DIN 9976 : stable pendant plus de 5 mois.	Vérifié pour 4 semaines à 2 niveaux de concentration (34,5 et 120 µg/m ³) et à une humidité de 80%	Stockage à -10°C sans justification	<p>Durée de conservation testée et validée pour les prélèvements : 15 jours</p> <p>Conservation</p>

Méthode n° 1		NF EN ISO 16017-1	NF EN ISO 16000-6	EPA TO 2	MDHS 72 MHDS 104	DFG method 5 (1997)	BGIA 8936	NIOSH 2549	MétoPol M 338
		toluène a été établi dans une comparaison croisée			normalisée par rapport au toluène = 100. La stabilité du toluène a été établie dans une comparaison croisée BCR		Conservation possible pendant 4 semaines à T° ambiante (pas de résultats chiffrés)		à T° ambiante
Conditions environnementales		NR	NR	NR	§ 42 : influence de conditions de T° sur le volume de claquage Influence du débit d'échantillonnage sur le volume de claquage §43 : Influence de l'humidité sur le volume de claquage	§3 : méthode utilisable à des humidités relatives comprises entre 5 et 80%	Essai entre 20 et 80 %HR Aucune influence	Dans des situations de fortes humidités, piégeage difficile pour certains composés volatils polaires	NR
Sélectivité / Interférences		NR	NR	tout composé ayant la même masse spectrale ou le même temps de rétention				Composés ayant le même temps de rétention. Identification par spectrométrie de masse	NR
Conditions de détermination de VGAI	NR	NR	NR	Pour une concentration de 4,1 ng.L ⁻¹ Coefficient de variation : 5,4%%	Précision (seule donnée) : Tableau 1 : Fidélité après stockage sur tube Tenax TA CV = 2,6% pour un tube chargé avec 10,9mg	§8.1 : «Accuracy» « Accuracy test » avec un matériau de référence certifié : 1,134 µg pour 1,125µg certifié (tableau 8) « Accuracy tests » : 99,0 à 100%	Essais conduits à 4 niveaux de concentration (selon norme EN 482) : 13,2% à 16,9 µg/m ³ 14,8% à 36,5	NR	NR

Méthode n° 1		NF EN ISO 16017-1	NF EN ISO 16000-6	EPA TO 2	MDHS 72 MHDS 104	DFG method 5 (1997)	BGIA 8936	NIOSH 2549	MétoPol M 338
						pour une masse sur tube de 4,96 µg (tableau 9) §8.2 : « Precision » « precision » : relative standard deviation (incluant l'échantillonnage) s = 0,67 à 9,5% pour une masse sur tube de 4,96 µg s = 2,0 et 3,1% pour une masse sur tube de 6,26 µg (tableau 10)	µg/m ³ 12,2% à 105 µg/m ³ 13,8% à 120 µg/m ³		
	Limite de détection	NR	NR	NR	NR	NR	0,69 µg/m ³ pour 2L de prélèvement (soit 1,4ng/tube)	100ng/tube ou moins	NR
	Limite de quantification	Niveau de blanc de l'ordre de 0,5 µg.m ⁻³ (volume d'air recommandé 10L) Tableau 13 :sur Chromosorb 106, niveaux de blanc compris entre 1,39 et 3,26 ng (soit 0,06 à 0,15 µg.m ⁻³). Sur Carbograph TD-1, niveaux de blanc compris entre 2,04 et 4,39 ng (soit 0,08 à 0,2	NR	NR	NR	§8.4 : «quantification limit» 2 mg.m ⁻³ s(tableau 12). Si des limites plus basses sont nécessaires, il est possible d'ajuster le ratio de split du désorbeur thermique.	2,6 µg/m ³ pour 2L de prélèvement (soit 5,2 ng/tube)	NR	NR

Méthode n° 1	NF EN ISO 16017-1	NF EN ISO 16000-6	EPA TO 2	MDHS 72 MHDS 104	DFG method 5 (1997)	BGIA 8936	NIOSH 2549	MétoPol M 338
	µg.m ⁻³).							
Informations complémentaires	-							

Annexe 4.2 : Méthode 2 : Prélèvement passif sur tube adsorbant - Désorption thermique - Analyse par GC-FID ou MS

Tableau 24 : Paramètres descriptifs de la méthode 2 : Prélèvement passif sur tube adsorbant - Désorption thermique - Analyse par GC-FID ou MS

Méthode 2		NF EN ISO 16017-2	HSE MDHS 80	DFG Solvent n°5	INSHT MTA/MA-061/A14
Gaz/vapeur - Aérosol - Mixte		Gaz			
Prélèvement	Actif / passif	passif			
	Système de prélèvement	prélèvement UNIQUEMENT axial Tenax TA, Tenax GR, Chromosorb 106, Porapak Q		Tenax TA (220-230 mg) XAD-4 (450 mg)	Tubes compatibles avec équipement désorption thermique (acier inox, longueur de 89 mm, diamètre externe de 6,4mm et 5 mm de diamètre interne) remplis de Tenax TA (60/80 mesh)
	Débit	7min (niveau B) Tableau 1 : Tenax TA : 0,44 cm ³ /min (niveau B) Tenax GR : 0,56 cm ³ /min (niveau B) Chromosorb 106 : 0,52 cm ³ /min (niveau B) Porapak : 0,55 cm ³ /min (niveau B)		NR	§ 10.3 : 0,417mL/min pour le toluène
	Volume	NA			
	Durée	§1 : durée recommandée : 4 semaines en air ambiant et air intérieur (étendue de concentration entre 0,3 et 300µg/m ³) mais possible de réduire à 1 semaine 8 heures en atmosphère de travail (étendue de concentration entre 0,002 et 100 mg/m ³) ATTENTION gamme différente dans le § 7		4 à 8 heures	§ 10.2 : temps d'échantillonnage recommandé de 4 heures, bien que la durée d'exposition peut varier entre 30 minutes et 6 heures
Analyse	Préparation échantillon	§ 6 : conditionnement à "T° égale ou légèrement supérieure à la T° de désorption analytique - Le temps de conditionnement est de 10min avec un débit de gaz vecteur de 100mL/min" en § 13 "Contrôle de la qualité" (changement des tubes après 100 utilisations) Tableau 8 : niveaux à blanc pour le Chromosorb 106 et le Carbograph TD-1 pour le benzène, le toluène et le xylène	§ 34 : même procédure que pour la désorption des tubes échantillonnés	Tenax TA : 250°C (10 min) XAD-4 : 150°C (5 min)	§ 7.2.1 détails des conditions de thermodésorption ; Désorption primaire : T° de désorption de 250°C, durée de 5 minutes et T° piège de -30°C avec débit de gaz vecteur de 85mL/min Désorption secondaire : T° de désorption de 250°C, durée de 1 minute et débit de 21 mL/min

Méthode 2		NF EN ISO 16017-2	HSE MDHS 80	DFG Solvent n°5	INSHT MTA/MA-061/A14
	Technique d'analyse	Thermodésorption + GC sur colonne capillaire et détecteur FID ou autre (§3) Colonne en silice fondue de 50m * 0,22 mm à fim épais	Colonne de type BP-1 ou BP-10 de longueur 50m et diamètre 0,22mm		Colonne de 30m, diamètre interne de 0,25mm, phasz Elite-VMS de 1,4µm d'épaisseur
	Paramètres analytiques	T° de désorption : 250 à 325 °C Durée de désorption : 5 à 15 min Débit de désorption : 30 à 50 mL/min T° du oiège : de -180°C à +20°C T° de désorption du piège : de 250°C à 350°C gaz vecteur : Hélium	T° de désorption : 250°C Durée de désorption : 5 min T° ligne de transfert : 150°C T° du oiège : -30°C T° de désorption du piège : 300°C gaz vecteur : Hélium T° colonne : 50°C (10min), de 50 à 250°C à 5°C/min250 à 325 °C	T° Détecteur : 250 °C 10 min à 50 °C ; 8°C/min jusqu'à 120°C, (1, min), 12°C/min jusqu'à 200°C (10 min) Gaz vecteur : Hélium	T° Détecteur : 250 °C T° du four : 100°C Débit du gaz vecteur : 1 mL/min

Tableau 25: Données de validation de la méthode 2 : Prélèvement passif sur tube adsorbant - Désorption thermique - Analyse par GC-FID ou MS

Méthode 2 :	NF EN ISO 16017-2	HSE MDHS 80	DFG Solvent n°5	INSHT MTA/MA-61/A14
Domaine de validation	Sans donnée spécifique au toluène Général entre 0,3 µg/m ³ et 300 mg/m ³ pour une durée d'exposition de 4 semaines " pour les COV en général Etendue de travail : environ 0,004 à 200 mg/m ³ pour une période de prélèvement de 4h	1 à 1000 mg.m ⁻³ pour des durées d'exposition entre 30 min et 8h	NR	18 à 380 mg/m ³
Coefficient de désorption / Efficacité de désorption / taux récupération analytique	Tableau 3 : Taux de récupération pour Chromosorb 106 et Carbograph TD-1 pour le benzène, le toluène et le xylène Chromosorb 106 : De 87,5 à 105,9% selon les études avec différentes masses dopées Carbograph TD-1 : chromosorb 106 : Entre 100,1 et 100,7% selon les études avec différentes masses dopées Tableau 7 - Récupération après stockage sur tube Tenax : pas de données chiffrées pour le toluène car l'ensemble des réponses ont été normalisée par rapport au toluène = 100. La stabilité du toluène a été établie dans une comparaison croisée BCR	§ 50 (Tableau 3) : Efficacité de désorption évaluée vérifiée à partir de la courbe d'étalonnage en comparant les pentes et par détermination du « facteur de réponse » par rapport à celui du n-heptane : Pour le toluène ; 1,07	CV de 0,8 à 5,3%	En annexe : valeurs du taux de récupération avec variation des paramètres (vitesse d'air optimal, durée d'échantillonnage (30 minutes à 6 h), de la concentration sur 4 h (1/10 à 2* VL), de la température de 15 à 30 °C et de l'humidité de 20 à 80% HR.
Données de validation expérimentale du débit d'échantillonnage	Niveau B (validation partielle de l'EN 482) - Tenax TA à 0,44 cm ³ /min; Tenax GR à 0,56 cm ³ /min; Chromosorb 106 à 0,52 cm ³ /min et Carbopack B à 0,55 cm ³ /min		NR	Tableau A.2 : débit de diffusion de 0,417mL/min établi pour C = 191,43mg/m ³ (n=6 et CV=2,57%) Incertitude sur le flux de diffusion 1,05%
Données de stabilité du débit d'échantillonnage	<i>Tableau 2 (ATTENTION sans membrane) :</i> <i>"Chromosorb 106 – 1 semaine : 0,54 cm³/min (écart-type : 0,15)</i> <i>2 semaines : 0,51 cm³/min (écart-type : 0,05)</i> <i>Chromosorb 106 - 4 semaines : 0,48 cm³/min écart-type : 0,06)</i> <i>Carbopack B - 1 semaine : 0,57 cm³/min</i> <i>Carbopack B - 2 semaines : 0,56 cm³/min</i> <i>Carbopack B - 4 semaines : 0,55 cm³/min</i>	NR	NR	Tableau A.2 : débit de diffusion établi pour C = 191,43mg/m ³ Tableau A.3 : étude de l'influence de la durée d'échantillonnage (variation de 95,0% et 102,7% par rapport à la concentration générée pour des durées de 0,5 à 6h) Tableau A5 : étude de l'influence de la concentration (variation de 94,9% à 111,6% par rapport à la

Méthode 2 :	NF EN ISO 16017-2	HSE MDHS 80	DFG Solvent n°5	INSHT MTA/MA-61/A14
	<p>Tenax TA - 2 semaines : 0,32 cm³/min Tenax TA - 4 semaines : 0,27 cm³/min</p> <p>Amborsorb XAD-4 - 1 semaine : 0,43 cm³/min</p>			concentration générée pour des concentrations de 18 à 372mg/m ³)
Rétrodiffusion	NR			Tableau A.4 :étude de l'influence de la rétrodiffusion (Biais =7,56% par rapport à la concentration attendue), test réalisé à 397 mg/m ³
Capacité / Volume de claquage	NA			
Linéarité de réponse du détecteur (instrument d'analyse)	NR			<p>§ 7.4.1 : courbes de calibration établies de 1µg/échantillon à 55µg/échantillon</p> <p>R² = 0,9998</p>
Essais de conservation et de stockage avant analyse Taux de récupération après stockage	Tableaux 6 (2 semaines) et 7 (ou tableau 2 por HSE MDHS 80) (5 et 11 mois) et § E3 données pour Chromosorb 106 et Carboxen 569 : pour le toluène pas de données chiffrées pour le toluène car l'ensemble des réponses ont été normalisée par rapport au toluène = 100. La stabilité du toluène a été établie dans une comparaison croisée BCR			<p>Essais sur 15 jours à T°C ambiante pour des concentrations de 352,77 et 21,22 mg.m⁻³ de toluène en mélange avec d'autres hydrocarbures aromatiques :</p> <p>Différence de récupération de -1,05 et -2,92%</p>
Conditions environnementales	<p>§10 : Utilisation dans des atmosphères ayant une HR <95% pour adsorbants hydrophobes (poreux) ou ≤65% pour adsorbants puissants et moins hydrophobes</p> <p>Annexe A "principes de fonctionnement du préleveur par diffusion sont explicités l'erreur systématique due au choix d'un adsorbant non idéal, les facteurs environnementaux affectant les performances de l'échantillonneur (T°, P, RH, Transitoires, vitesse de l'air,... " ==> mais aucune donnée chiffrée</p>	Humidité >95 %	NR	<p>§ 10.3 : Débitsde diffusion établis expérimentalement, dans l'intervalle de vitesses d'air entre 0,2m/s et 2m/s</p> <p>Tableau A.1 :étude de l'influence de la vitesse de l'air (variation de 95,1% et 107,8% par rapport à la concentration générée pour des vitesses de 0,2 à 2,5m/s)</p> <p>Tableau A6 : étude de l'influence de la température (variation de 88,9% à 92,3% par rapport à la concentration générée pour des températures de 14,8 à 29,0°C</p> <p>Tableau A7 : étude de l'influence de l'humidité relative (variation de 92,2% à 114,3% par rapport à la</p>

Méthode 2 :		NF EN ISO 16017-2	HSE MDHS 80	DFG Solvent n°5	INSHT MTA/MA-61/A14
					concentration générée pour des HR 21,8 à 81,8%
Sélectivité / Interférences		§10 : "Les interférences peuvent être réduites au minimum en sélectionnant correctement les colonnes et les conditions..."; "l'ozone et les oxydes d'azote peuvent réagir avec les composants à mesurer, il est nécessaire de prendre en compte ce phénomène en choisissant des volumes de prélèvement aussi petits que possibles si..."	COV ayant un temps de rétention proche		NR
Spéciation		oui			
Conditions de détermination de VGAI Long terme et court terme	Estimation de l'incertitude élargie	En annexe E : Incertitude globale-résultats d'incertitude pour des concentrations en quelques COV. Répétabilité comprise entre 0,5 et 2% pour 14 COV-" Tableau 7 : Fidélité après stockage sur tube Tenax TA (Annexe E - § E.3). CV = 2,6% pour un tube chargé avec 10,9mg	Tableau 2: Fidélité après stockage sur tube Tenax TA CV = 2,6% pour un tube chargé avec 10,9mg	CV de 0,8 à 5,3%	§ 10.6 : U = ± 22% (k=2) Détails de la part de chacune des sources d'incertitude en annexe A (tableau A.9)
	Limite de détection	²² § 1 : " limite inférieure de l'étendue liée au niveau de bruit du détecteur et des blancs et/ou des artefacts : artefacts généralement d'un ordre inférieur au ng pour le Tenax GR CORRECTEMENT CONDITIONNES et Carbopack/Carbotrapspherocarb ou... ou le CA, ils sont de l'ordre du ng pour Tenax TA et entre 5 à 50ng pour Chromosorb et Porapaks Tableau 8 : niveaux de blanc de 1,39 à 3,26ng pour le Chromosorb 106 et de 2,04 à 4,39ng pour le Carbograph TD-1 selon les études	NR	NR	0,023 µg/échantillon
	Limite de quantification		NR	2 mg.m ⁻³	0,075 µg/échantillon
Informations complémentaires		-			

Annexe 4.3 : Méthode 4 : Prélèvement actif sur tube adsorbant – désorption solvant - Analyse par GC-FID

Tableau 26 : Paramètres descriptifs de la méthode 4 - Prélèvement actif sur tube adsorbant – désorption solvant - Analyse par GC-FID

Méthode 4		NF ISO 16200-1	HSE MDHS 96	INRS Metropol M41	NIOSH 1500	DFG Solvent mixtures method 1, 2, 3
Gaz/vapeur - Aérosol - Mixte		Gaz/vapeur				
Prélèvement	Actif / passif	Actif				
	Système de prélèvement	Tube en verre : 70 mm L, 6 mm de, 4mm di Adsorbants : charbon actif de granulométrie 0,35 à 0,85 mm (100/50 mg)			Tube contenant du charbon actif (100/50 mg)	
	Débit	< 200 mL.min ⁻¹	NR	50 mL.min ⁻¹	10 – 200 mL.min ⁻¹	50 mL.min ⁻¹
	Volume	1 – 10 L		12 ou 24 L		25 L
	Durée	/		8h		8h
Analyse	Préparation échantillon	1 mL Solvant (CS ₂)		4 mL CS ₂ + 10 min d'ultrasons	1 mL CS ₂	1,5 mL solution désorption au CS ₂ + 5 min d'ultrasons
	Technique d'analyse	GC – FID or GC-MS		GC- FID		
	Paramètres analytiques	Colonne (BP-1 ou BP-10) programmation de température 50 °C à 200 °C, à 5 °C/min, avec un débit de gaz vecteur (hélium) égal à 0,7- 0,8 ml/min.		Polaire Température d'utilisation : 90°C Température détecteur : 250 °C	Température d'injection: 250 °C -détecteur: 300 °C Colonne capillaire : Programmation temperature : 35 °C (8 min) - 230 °C (1 min) ramp (7.5 °C /min)	2 colonnes capillaires (DB-WAX + DB1) Température d'injection: 250 °C -détecteur: 250 °C Colonne capillaire : Programmation temperature : 45 °C (3 min) - 65 °C (3 °C/ min) - 220°C (6°C/min) -

Méthode 4		INSHT MTA/MA 030/A92	OSHA 111	NIOSH 1501	BGIA 7733
Gaz/vapeur - Aérosol - Mixte		vapeur			
Prélèvement	Actif / passif	actif			
	Système de prélèvement	Tube de charbon actif type NIOSH (100/50 mg) Anasorb 747 (140/70 mg) (OSHA 111)			Tube de charbon actif type Dräger (300/700 mg)
	Débit	0,2 L.min ⁻¹ max	0,05 L.min ⁻¹	0,01 à 0,2 L.min ⁻¹	5 – 20 L.h ⁻¹ (soit 0,08 à 0,33 L.min ⁻¹)
	Volume	5 L	12 L	1 à 24 L	40 L
	Durée	25 min à 8h	240 min (possible dès 5min)	2h	2h

Méthode 4		INSHT MTA/MA 030/A92	OSHA 111	NIOSH 1501	BGIA 7733
Analyse	Préparation échantillon	Désorption au CS ₂ (1 mL)	Désorption au CS ₂ (1 mL)	Désorption CS ₂ (1 mL)	désorption solvant (CH ₂ Cl ₂ , CS ₂ , MeOH) (10 mL)
	Technique d'analyse	GC-FID	GC-FID	GC-FID	GC-FID
	Paramètres analytiques	Colonne remplie L=6m , Ø= 3,2 mm 10%% FFAP sur Chromosorb W AW	Injecteur + colonnes capillaire J&W et DB-Wax	Injection Split 5.1 Température 250°C injection; 300°C détecteur, programmation colonne 40°C (10 min) à 230 °C (10°C/min) colonne capillaire ID-PEG	Injection Température 250°C injection; 250°C détecteur, programmation colonne 50°C (8 min) à 120 °C (2,5°C/min) colonne capillaire ID-PEG

Tableau 27: Données de validation de la méthode 4 - Prélèvement actif sur tube adsorbant – désorption solvant - Analyse par GC-FID

Méthode 4	NF ISO 16200-1	HSE MDHS 96	INRS Metropol M41	NIOSH 1500	DFG Solvent mixtures method 1, 2, 3	
Domaine de validation	/	/	4 – 205 mg.m ⁻³	0,5 – 2 x VLEP (OSHA)	19,1 – 382,7 mg.m ⁻³	
Coefficient de désorption / Efficacité de désorption / taux récupération analytique	Doit être > 75%	/	Efficacité de désorption : K _T varie de 96 à 101% (CV de 1,2 à 4,5 %)	Efficacité de désorption par dopage d'un composé à 6 niveaux de concentration (10*LQ – REL)> 75%	Taux de récupération : 98 et 100 %	
Capacité / Volume de claquage	Pour la plupart des COV, volume d'au moins 10 L peut être prélever sans claquage	/	Efficacité de piégeage à 3724 µg K _p moyen = 96%	/	/	
Linéarité de réponse du détecteur (instrument d'analyse)	/	/	Linéarité vérifiée jusqu'à 1000 µg	/	/	
Essais de conservation et de stockage avant analyse Taux de récupération après stockage	Si l'analyse n'est pas réalisé dans les 8h, conservation dans un récipient métallique ou en verre, hermétique et au réfrigérateur (≤ 5 °C)	/	Conservation à 4°C Etude sur 8 jours à 22°C, puis 21 jours à 4°C à 2 niveaux de concentration (2,7 et 293 mg.m ⁻³ pour 12 L) K _c moyen varie de 95,3 à 102,1%	Etude sur 7, 14 et 30 jours de conservation par dopage de 100 µg Taux de récupération > 90%	Peut être conservé à T°Cambiante au moins 14 jours	
Conditions environnementales	Volume de claquage variant en fonction de la T°C et de l'HR, notamment l'humidité pour les tubes à charbon actif	Humidité élevée peut affectée la récupération sur charbon actif	/	/		
Sélectivité / Interférences	Composés ayant le même temps de rétention		/	/	/	
Spéciation	oui					
Conditions de détermination de VGAI Long terme	Estimation de l'incertitude élargie	Fidélité combinée : 5-10%	/	CV = 5 % à LQ	/	Conforme aux normes EN 482 et 1076 Expanded uncertainty U : 16% Standard deviation : 2%
	Limite de détection	/	/	1 µg	/	/
	Limite de quantification	/	/	4 µg	/	0,83 ng soit 0,05 mg.m ⁻³ pour 25 L

Méthode 4	INSHT MTA/MA 030/092	OSHA 111	NIOSH 1501	BGIA 7733
Domaine de validation	40 - 810 mg.m ⁻³	376 – 1504 mg.m ⁻³ (0,5 à 2*TWA à 200 ppm)	548-2190 mg.m ⁻³	1- 380 mg.m ⁻³
Coefficient de désorption / Efficacité de désorption / taux récupération analytique	97,5 – 99,5% (quantité sur le support de 3,51 mg à 0,21 et un CV variant de 0,4 à 1,1%)	essai par dopage, quantités de 0,05 à 2* 200 ppm (soit 451,5 à 18078 µg) Charbon actif : 99 % Anasorb 747 : 99,1% Stabilité étudiée en réanalysant les échantillons 24h après l'analyse initiale : différence de -0,5 à -1,7	acceptable desorption efficiency for the 5 levels evaluated (5xLOQ - 0,1x REL)	Taux de récupération : 91%
Capacité / Volume de claquage	12,5 L (pour une concentration de 733 mg.m ⁻³ , HR =82% à un débit de 0,08 L.min ⁻¹) 12 L (pour une concentration de 2175mg.m ⁻³ , HR =82% à un débit de 0,224 L.min ⁻¹) 11,4 L (pour une concentration de 810,5 mg.m ⁻³ , HR =10% à un débit de 0,250 L.min ⁻¹) 8,6L (pour une concentration de 810,5 mg.m ⁻³ , HR =82% à un débit de 0,250 L.min ⁻¹) En compétition avec 4 hydrocarbures aromatiques (65 à 2175 mg.m ⁻³)	16,8 L, soit 25,4 mg (pour une concentration de 1513 mg.m ⁻³ , HR =73% à 29,1°C à un débit de 0,05 L.min ⁻¹ en atmosphère contrôlée) pour le charbon actif 20,6 L, soit 31,1 mg (pour une concentration de 1513 mg.m ⁻³ , HR =73% à 29,1°C à un débit de 0,05 L.min ⁻¹) pour l'Anasorb 747	12 L (2294 mg.m ⁻³ à un débit ≤0,2 L.min ⁻¹)	Pas de perçage à un volume de 40 L (1000 mg.m ⁻³ et HR 80%), soit une capacité d'au moins 40 mg.
Linéarité de réponse du détecteur (instrument d'analyse)	linéarité FID Vérifiée	Courbe de calibration décrite pour chaque support de prélèvement	NR	Calibration sur 6 points de gamme 0,004 à 0,04 mg/ 10 mL (limite basse) 0,04 à 17 mg / 10 mL (limite haute)
Essais de conservation et de stockage avant analyse Taux de récupération après stockage	Essais de 1 à 21 jours à température ambiante et réfrigérée et HR de 82% Taux de récupération = 99,4	Essais en atmosphère contrôlée à 50 mL.min ⁻¹ , 80%HR, v _{air} de 0,4 m.s ⁻¹ à 200 ppm pendant 4 heures. Conservation à T°C ambiante	30 jours à 5°C (essais à 5°C pendant 7, 14 et 30 jours - 0,05x100ppm)	14 jours à T°C ambiante au maximum

Méthode 4		INSHT MTA/MA 030/092	OSHA 111	NIOSH 1501	BGIA 7733
		à 102,5%	et réfrigérée à 0,3,6, 11, 14 et 19 jours. Charbon actif : Taux de récupération variant de 98,1 à 102% Anasorb 747 : Taux de récupération variant de 95,6 à 103,8%		
Conditions environnementales		Essais sur l'influence de l'humidité de 10 à 80 HR en présence d'autres hydrocarbures aromatiques Taux de récupération variant de 96,3 à 99,7%	Essais de claquage réalisés avec une HR de 73 % à 29,1°C	Humidité élevée diminue le volume de claquage	Essais de claquage réalisés avec une humidité de 80 %
Sélectivité / Interférences		Validation en présence d'autres hydrocarbures aromatiques	Etude en atmosphère contrôlée en toluène 396 ppm : interférences liées à la présence de MEK, MIBK, Acétate d'isobutyle, N-butanol et Xylènes à des concentrations variant de 20-50 ppm avec une HR de 10% à 26°C Taux de récupération moyen de 102,2% pour le charbon actif et 99,3% pour l'anasorb 747	Interaction entre les composés peut réduire le volume de claquage et le taux de récupération	Validation en présence d'autres hydrocarbures aromatiques
Spéciation		oui			
Conditions de détermination de VGAI Long terme	Estimation de l'incertitude élargie	CV : 1,08 à 1,87% (<3%) en fonction des niveaux de concentration (HR=10 ou 82%)	Charbon actif Standard error : 5,5% Precision : 10,8% (essai de conservation à 16 jours) Anasorb 747 : Standard error : 5,2% Precision : 10,1% (essai de conservation à 16 jours)	Biais : -7,6% Precision : 0,089 Accuracy : 17,1%	CV = 3,2 %
	Limite de détection	NR	Charbon actif : 20,5 µg.m ⁻³ (246 ng) Anasorb 747 : 28,7 µg.m ⁻³ (344 ng)	0,7 µg par échantillon	0,05 mg.m ⁻³

Méthode 4		INSHT MTA/MA 030/092	OSHA 111	NIOSH 1501	BGIA 7733
	Limite de quantification	NR	Charbon actif : 68,3 $\mu\text{g.m}^{-3}$ (820 ng) Anasorb 747 : 95,5 $\mu\text{g.m}^{-3}$ (1146 ng)	NR	1 mg.m^{-3}
Informations complémentaires		-			

Annexe 4.4 : Méthode n°5 – prélèvement passif sur adsorbant – désorption solvant – GC/FID

Tableau 28 : Paramètres descriptifs de la méthode 5 –prélèvement passif sur adsorbant – désorption solvant – GC/FID

Méthode n°5		ISO 16200-2	HSE MDHS 88	INRS MetroPol M 240 + M256	OSHA 111	INSHT MTA/MA-015/R88
Gaz/vapeur – Aérosol – Mixte		Gaz				
Prélèvement	Actif / passif	Passif				
	Système de prélèvement	Adsorbant charbon actif ou autre (Annexes A et B)	Badges Dräger ORSA-5, 3M 3500, SKC-575	Badges charbon actif : Gabie	Badges charbon actif : SKC 575-002, 3M 3520	Badge 3M-3500
	Débit	Type A : 5,72 cm ³ .min ⁻¹ (niveau A) Type B : 31,4 cm ³ .min ⁻¹ (niveau A) Type C : 14,5 cm ³ .min ⁻¹ (niveau B) Type D : 74 cm ³ .min ⁻¹ (niveau A) Type E : 6,01 cm ³ .min ⁻¹ (niveau A)	Dräger Orsa 5 : 5,72 cm ³ .min ⁻¹ (niveau A) Badge 3M 3500/20 : 31,4 cm ³ .min ⁻¹ SKC 575-001 : 14,5 cm ³ .min ⁻¹ (niveau B)	Gabie : 36,6 mL.min ⁻¹ (Delcourt, 2001)	SKC 575-002 : 14,89 mL.mi ¹ 3M 3520 : 29,54 mL.min ⁻¹	30,7 cm ³ /min (moyenne)
		Annexe B issue des constructeurs	Détermination expérimentale			
	Volume			-	3M	-
	Durée		30 minutes à 8h	De 30 minutes à 8 heures	3M 3520 : > 718 min SKC 575-002 : > 712 min	6 h
	Analyse	Préparation échantillon	Désorption CS2	Désorption CS2 en général pour les supports contenant du charbon actif 3 M 3500 : 1,5 mL SKC 575 : 2-10 mL Radiello : 2 mL	Désorption CS2 : 5 mL	Désorption DMF/CS2 (60/40vv) : 1mL
Technique d'analyse		GC/FID				
Paramètres analytiques		colonnes BP1 et BP-10		colonne semi-polaire (phase type PEG)	Injecteur + colonnes capillaire J&W et DB-Wax	Température injecteur et du détecteur : 200 °C

Tableau 29: Données de validation de la méthode 5 –prélèvement passif sur adsorbant – désorption solvant – GC/FID

Méthode n°5	ISO 16200-2	HSE MDHS 88	INRS MetroPol M 240 + M256	OSHA 111	INSHT MTA/MA-015/R88
Domaine de validation	NR	NR	5-100 ppm (soit 21,7 à 435 mg.m ⁻³)	376 – 1504 mg.m ⁻³ (0,5 à 2*TWA à 200 ppm)	29 à 660 mg.m ⁻³
Coefficient de désorption / Efficacité de désorption	NR	NR	98%	essai par dopage, quantités de 0,05 à 2* 200 ppm (soit 451,5 à 18078 µg) 3M 3520 : 98,1 % SKC 575-002 : 97% Stabilité étudiée en réanalysant les échantillons 24h après l'analyse initiale : différence de -0,9 à +0,9	0,99
Données de validation expérimentale du débit d'échantillonnage	Type A : 5,72 cm ³ .min ⁻¹ (niveau A) Type B : 31,4 cm ³ .min ⁻¹ (niveau A) Type C : 14,5 cm ³ .min ⁻¹ (niveau B) Type D : 74 cm ³ .min ⁻¹ (niveau A) Type E : 6,01 cm ³ .min ⁻¹ (niveau A)	Dräger Orsa 5 : 5,72 cm ³ .min ⁻¹ (niveau A) Badge 3M 3500/20 : 31,4 cm ³ .min ⁻¹ SKC 575-001 : 14,5 cm ³ .min ⁻¹ (niveau B)	33,6 mL.min ⁻¹ (niveau 1B)	14,89 mL.min ⁻¹ (SKC 575-002) et 29,54 mL.min ⁻¹ déterminés dans une atmosphère contrôlée à une concentration de 400 ppm, 75%HR, 29°C et v _{air} de 0,4 m.s ⁻¹	Essais expérimentaux avec une concentration en toluène seul de 255 mg.m ⁻³ , T=22°C, HR=42% sur 152 min
Données de stabilité du débit d'échantillonnage	N'est pas impacté significativement par la vitesse d'air. En général, une vitesse d'air > 0,1 m.s ⁻¹ est suffisante pour les badges cités ci-dessus.	Intervalle du débit d'échantillonnage : Dräger Orsa 5 : 4-8 cm ³ .min ⁻¹ Badge 3M 3500: 20-40 cm ³ .min ⁻¹ SKC 575: 9-18 cm ³ .min ⁻¹ Radiello : 40-90 cm ³ .min ⁻¹ Influence de la vitesse d'air. En général, une vitesse d'air > 0,1 m.s ⁻¹ est suffisante pour les badges cités ci-dessus.	NR	Débit d'échantillonnage moyens pour des durées comprises ente 7,5 et 240 minutes. Pas d'influence de faible humidité, faibles concentrations et mélange d'hydrocarbures	Essais dans différentes conditions de concentration, d'humidité relative et de température sur des durées d'exposition de 30 ,150 et 360 minutes : SR = 31,18 ± 1,13

Méthode n°5		ISO 16200-2	HSE MDHS 88	INRS MetroPol M 240 + M256	OSHA 111	INSHT MTA/MA-015/R88
Rétrodiffusion		NR	NR	NR	Non significative badges exposés pendant 2h à 402 ppm de toluène et HR 78 % à 23°C sur 120 min. Taux de récupération > 90%	Essai à 2 niveaux de concentration (29 et 660 mg.m ⁻³) sur 30 min + 4 heures : SR = 31,42 et 32,16 cm ³ /min SR = 30,88 et 31,42 cm ³ /min
Linéarité de réponse du détecteur (instrument d'analyse)		NR	NR	NR	Linéarité vérifiée	NR
Essais de conservation et de stockage avant analyse Taux de récupération après stockage		NR	NR	Au réfrigérateur. Faire l'analyse dès que possible après le prélèvement et immédiatement après désorption	Essais en atmosphère contrôlée à 50 mL.min ⁻¹ , 80%HR, v _{air} de 0,4 m.s ⁻¹ à 200 ppm pendant 4 heures. Conservation à T°C ambiante et réfrigérée à 0,3,6, 11, 14 et 19 jours. 3M 3520 : Taux de récupération variant de 98,1 à 111% SKC 575-002 : Taux de récupération variant de 91,2 à 101,1%	Conservation pendant 2 semaines à T°C ambiante n'engendre pas de perte significative
Conditions environnementales		Humidité élevée peut affecter la capacité de piégeage de certains composés en particulier ceux contenant du charbon actif		NR	Etude en atmosphère contrôlée en toluène 396 ppm / interférences liées à la présence de MEK, MIBK, Acétate d'isobutyle, N-butanol et Xylènes à des concentrations variant de 20-50 ppm avec une HR de 10% à 26°C ; Autres composés pouvant théoriquement réduire la capacité de piégeage du toluène ou le débit de diffusion 3M 3520 RSD = 3,49% SKC 575-002 : RSD=2,39%	Humidité relative et température élevée étudiés avec des atmosphères contrôlée de n-hexane et toluène
Sélectivité / Interférences		Tout composé organique ayant le même temps de rétention		étude de terrain en présence d'autres polluants atmosphériques		NR
Spéciation		oui				
Conditions de détermination de VGAI long terme/ court	Estimation de l'incertitude élargie	NR	NR	NR	Standard error : 3M 3520 : 7,2% SKC 575-002 : 9,2%	Biais et coefficient de variation à différents niveaux de concentrations et durées d'exposition :

Méthode n°5		ISO 16200-2	HSE MDHS 88	INRS MetroPol M 240 + M256	OSHA 111	INSHT MTA/MA-015/R88
terme					Precision (T°C et/ou P connus) : 3M 3520 : ±14,1 à 21,5% SKC 575-002 : ±18 à 24,3%	2,8 à 5,4%
	Limite de détection	NR	NR	0,72 µg (soit 0,03 mg.m ⁻³ pour 24L)	3 M 3520 : 93 µg.m ⁻³ (657 ng) SKC 575-002 : 253 µg.m ⁻³ (904 ng)	NR
	Limite de quantification	NR	NR	2,4 µg (soit 0,1 mg.m ⁻³ pour 24L)	3 M 3520 : 309 µg.m ⁻³ (2190 ng) SKC 575-002 : 844 µg.m ⁻³ (3012 ng)	NR
Informations complémentaires						
Informations complémentaires		-				

Annexe 3.5 : Méthode n°6 – prélèvement Actif sur adsorbant – désorption solvant – analyse Head-Space – GC/FID (DFG 04)

Méthode n°6 : prélèvement Actif sur adsorbant – désorption solvant – analyse Head-Space – GC/FID DFG 04		
Paramètres descriptifs		
Gaz/vapeur - Aérosol - Mixte	Gaz	
Prélèvement	Actif / passif	Actif
	Système de prélèvement	Tube Dräger (300/700)
	Débit	60 L.h-1
	Volume	120 L
	Durée	2h
Analyse	Préparation échantillon	Désorption 5 ml diméthyl formamide, diméthylacétamide, alcool benzylique ou phtalate de diméthyle. Les essais de validation ont été réalisés avec du diméthylacétamide ou alcool benzylique
	Technique d'analyse	Analyse Head-Space /GC /FID
	Paramètres analytiques	Colonne capillaire, 50 m, Ø= 0,3 mm , DB5 Head-Space: 90°C (45 min) Injection : 150°C (1mL) Colonnes : DB-5 Programmation T°C : 50°C (2 min) à 200°C (10°C.min-1)
Données de validation		
Domaine de validation	NR	
Coefficient de désorption / Efficacité de désorption	De 86,6 à 93,1% pour 3 niveaux de dopage (0,1, 1 et 3x VLEP)	
Capacité / Volume de claquage	NR	
Linéarité de réponse du détecteur (instrument d'analyse)	Calibration décrite pour la gamme 0,01 à 10 x VLEP	
Essais de conservation et de stockage avant analyse Taux de récupération après stockage	Analyse à réaliser dans les 7 jours qui suivent le prélèvement	
Conditions environnementales	HR<90% et T°C<40°C	
Sélectivité / Interférences	Validation en présence d'autres esters et COVs, selon programme GC	
Spéciation	oui	
Caractéristiques		

Méthode n°6 : prélèvement Actif sur adsorbant – désorption solvant – analyse Head-Space – GC/FID DFG 04		
Conditions de détermination de VGAI court terme et long terme	Estimation de l'incertitude élargie	Essais intercomparaison à une concentration de 31,7 mg.m ⁻³ en mélange avec d'autres COV Standard deviation : s = 3,5 et 1,8% Essais à 3 niveaux de concentration de 3, 30 et 100 mg.m ⁻³ en mélange avec d'autres COV s varie de 2,6 à 6,2 %
	Limite de détection	NR
	Limite de quantification	général et non spécifique au toluène de 0,1 mg.m ⁻³
Informations complémentaires		
Informations complémentaires	-	

Notes





Agence nationale de sécurité sanitaire
de l'alimentation, de l'environnement et du travail
14 rue Pierre et Marie Curie
94701 Maisons-Alfort Cedex
www.anses.fr / [@Anses_fr](https://twitter.com/Anses_fr)