

**Utilisation des composés  
organiques volatils microbiens  
comme biomarqueurs de l'exposition  
aux moisissures en milieu de travail**  
Étude de faisabilité

Badr El Aroussi  
Geneviève Marchand  
Simon Aubin  
Michèle Bouchard  
Sami Haddad

RAPPORTS  
SCIENTIFIQUES

R-1037

## NOS RECHERCHES travaillent pour vous !

**Solidement implanté au Québec depuis 1980, l'Institut de recherche Robert-Sauvé en santé et en sécurité du travail (IRSST) est un organisme de recherche scientifique reconnu internationalement pour la qualité de ses travaux.**

### **Mission**

Contribuer, par la recherche, à la prévention des accidents du travail et des maladies professionnelles ainsi qu'à la réadaptation des travailleurs qui en sont victimes;

Assurer la diffusion des connaissances et jouer un rôle de référence scientifique et d'expertise;

Offrir les services de laboratoires et l'expertise nécessaires à l'action du réseau public de prévention en santé et en sécurité du travail.

Doté d'un conseil d'administration paritaire où siègent en nombre égal des représentants des employeurs et des travailleurs, l'IRSST est financé par la Commission des normes, de l'équité, de la santé et de la sécurité du travail.

### **Pour en savoir plus**

Visitez notre site Web ! Vous y trouverez une information complète et à jour. De plus, toutes les publications éditées par l'IRSST peuvent être téléchargées gratuitement. [www.irsst.qc.ca](http://www.irsst.qc.ca)

Pour connaître l'actualité de la recherche menée ou financée par l'IRSST, abonnez-vous gratuitement :

- au magazine *Prévention au travail*, publié conjointement par l'Institut et la CNESST ([preventionautravail.com](http://preventionautravail.com))
- au bulletin électronique [InfoIRSST](#)

### **Dépôt légal**

Bibliothèque et Archives nationales du Québec  
2018  
ISBN : 978-2-89797-032-1  
ISSN : 0820-8395

IRSST - Direction des communications  
et de la valorisation de la recherche  
505, boul. De Maisonneuve Ouest  
Montréal (Québec)  
H3A 3C2  
Téléphone : 514 288-1551  
[publications@irsst.qc.ca](mailto:publications@irsst.qc.ca)  
[www.irsst.qc.ca](http://www.irsst.qc.ca)  
© Institut de recherche Robert-Sauvé  
en santé et en sécurité du travail,  
décembre 2018

# Utilisation des composés organiques volatils microbiens comme biomarqueurs de l'exposition aux moisissures en milieu de travail

## Étude de faisabilité

Badr El Aroussi<sup>1</sup>, Geneviève Marchand<sup>2</sup>, Simon Aubin<sup>2</sup>, Michèle Bouchard<sup>1</sup>, Sami Haddad<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Université de Montréal

<sup>2</sup>IRSST

RAPPORTS  
SCIENTIFIQUES

R-1037



### Avis de non-responsabilité

L'IRSST ne donne aucune garantie relative à l'exactitude, la fiabilité ou le caractère exhaustif de l'information contenue dans ce document.

En aucun cas l'IRSST ne saurait être tenu responsable pour tout dommage corporel, moral ou matériel résultant de l'utilisation de cette information.

Notez que les contenus des documents sont protégés par les législations canadiennes applicables en matière de propriété intellectuelle.

Cette publication est disponible en version PDF sur le site Web de l'IRSST.



#### ÉVALUATION PAR DES PAIRS

Conformément aux politiques de l'IRSST, les résultats des travaux de recherche publiés dans ce document ont fait l'objet d'une évaluation par des pairs.

## SOMMAIRE

La problématique de la qualité de l'air est un aspect important de la santé et de la sécurité au travail. Les moisissures et leurs composés sont des contaminants auxquels les travailleurs peuvent être exposés. Ces microorganismes sont responsables de nombreux problèmes de santé (maladies ou inconforts), incluant des allergies aiguës, de l'asthme, des sinusites/rhinites, des céphalées, de l'hypersensibilité environnementale, des irritations et des inflammations.

La surveillance classique de la présence fongique se base sur des méthodes d'évaluation directe de la flore mycologique ou sur l'exploitation de la méthode PCR quantitative. Ces approches requièrent néanmoins le recours à une procédure minutieuse d'échantillonnage et à l'intervention de personnel hautement expérimenté. Elles exigent aussi l'accès aux lieux contaminés pendant de longues durées, à des moyens techniques coûteux, et entraînent des délais relativement longs.

Une nouvelle approche consiste à mesurer les composés organiques volatils émis spécifiquement par les microchampignons présents dans les lieux. Toutefois, la mesure directe de ces composés organiques volatils microbiens (COVM) présente elle aussi des contraintes similaires à celles de l'approche classique. L'alternative proposée dans cette activité a pour principe de mesurer des COVM dans les matrices biologiques des personnes exposées, avant et après un quart de travail. Cette approche de biosurveillance serait complémentaire aux approches existantes.

Lors de ce bilan de connaissances, une revue de la littérature permettant de documenter le sujet et d'évaluer la pertinence de cette approche est menée. La mesure des COVM dans les matrices biologiques, les concentrations dans l'air intérieur des COVM et leur spécificité sont discutées. De plus, 548 COVM, provenant des émissions de nombreuses espèces de moisissures, ont été colligés. Un examen minutieux de plusieurs paramètres (c.-à-d. d'intérêt pour la santé, occurrence d'émission, paramètres physicochimiques et pharmacocinétiques, etc.) a permis de réduire ce nombre à 21 COVM potentiels pour une approche de biosurveillance (baisse de 96 %). Enfin, des recommandations concernant la mise en place pratique de la présente approche sont formulées et des perspectives sont tracées.



## TABLE DES MATIÈRES

SOMMAIRE .....	I
TABLE DES MATIÈRES .....	III
LISTE DES TABLEAUX .....	V
LISTE DES FIGURES .....	VII
LISTE DES ACRONYMES, SIGLES ET ABRÉVIATIONS .....	IX
1. INTRODUCTION ET ÉTAT DES CONNAISSANCES .....	1
1.1 Problématique en santé et en sécurité au travail, et approche classique d'évaluation de l'exposition fongique.....	1
1.2 Alternative pour l'évaluation de l'exposition fongique? .....	2
2. OBJECTIFS DE RECHERCHE .....	3
3. MÉTHODOLOGIE.....	5
3.1 COVM et leurs sources.....	5
3.2 Propriétés des COVM .....	5
3.3 Sélection des COVM.....	7
4. RÉSULTATS ET DISCUSSION .....	9
4.1 COVM émis .....	9
4.1.1 Rôle du substrat de croissance sur les émissions de COVM .....	9
4.1.2 Spécificité et association COVM-moisissures .....	10
4.2 Détection des COVM .....	12
4.2.1 Dans l'air .....	12
4.2.2 Dans les matrices biologiques .....	12
4.3 Propriétés physicochimiques et estimations des propriétés toxicocinétiques des COVM .....	14
4.4 Cibler les COVM potentiels .....	15
4.5 Recommandations .....	22
5. CONCLUSION.....	25
BIBLIOGRAPHIE .....	27
ANNEXE A : TABLEAUX SUPPLÉMENTAIRES.....	35



## LISTE DES TABLEAUX

Tableau 1	Fractions volumiques dans les tissus et le sang, et volume tissulaire.....	7
Tableau 2	Associations entre moisissures et COVM spécifiques, comme rapporté par Garcia-Alcega <i>et al.</i> (Garcia-Alcega <i>et al.</i> , 2017) .....	11
Tableau 3	Différentes méthodes analytiques servant à détecter et à quantifier les COV dans les matrices biologiques .....	14
Tableau 4	COVM d'occurrence élevée n'ayant pas de source non microbienne connue.....	17
Tableau 5	COVM d'occurrence élevée ayant une source non microbienne .....	18
Tableau 6	COVM restants sélectionnés sur la base de leurs propriétés pharmacocinétiques.....	20
Tableau A 1	Concentrations de certains COVM dans différents types d'environnement intérieurs.....	35
Tableau A 2	Paramètres physicochimiques et pharmacocinétiques, expérimentaux ou estimés, des COVM rassemblés (195 COVM de source exclusivement microbienne et 34 COVM repêchés ayant une possible source non microbienne).....	38
Tableau A 3	Sources non microbiennes pour les 34 COVM d'occurrence élevée (niv. 4).....	47



## LISTE DES FIGURES

Figure 1	Stratégie de sélection des COVM potentiels, montrant les niveaux de discrimination.....	15
Figure 2	Présentation graphique des propriétés pharmacocinétiques (Vdss et Pba) des 55 COVM retenus au niv. 4 (voir Tableaux 4 et 5 pour les codes assignés aux COVM).....	19
Figure 3	Résultats finaux de la sélection des COVM.....	21



## LISTE DES ACRONYMES, SIGLES ET ABRÉVIATIONS

BTEX :	Benzène, toluène, éthylbenzène et xylène
CAS :	Numéro d'enregistrement dans la banque de données du <i>Chemical Abstracts Service</i>
COV :	Composés organiques volatils
COVM :	Composés organiques volatils microbiens
CP :	Coefficient de partage
$F_{nle}$ :	Fraction volumique de lipides neutres dans l'érythrocyte
$F_{nlp}$ :	Fraction volumique de lipides neutres dans le plasma
$F_{nit}$ :	Fraction volumique de lipides neutres dans le tissu
$F_{pre}$ :	Fraction volumique de protéines de liaison dans l'érythrocyte
$F_{prp}$ :	Fraction volumique de protéines de liaison dans le plasma
$F_{prt}$ :	Fraction volumique de protéines de liaison dans le tissu
$F_{we}$ :	Fraction volumique d'eau dans l'érythrocyte
$F_{wp}$ :	Fraction volumique d'eau dans le plasma
$F_{wt}$ :	Fraction volumique d'eau dans le tissu
GC-FID :	Chromatographie en phase gazeuse couplée à un détecteur à ionisation de flamme
GC-IMS :	Chromatographie en phase gazeuse couplée à un détecteur à mobilité ionique
GC-MS :	Chromatographie en phase gazeuse couplée à un détecteur à spectrométrie de masse
GC-MSxMS :	Chromatographie en phase gazeuse couplée à un détecteur à spectrométrie de masse bidimensionnelle
GCxGC-TOFMS :	Chromatographie en phase gazeuse bidimensionnelle couplée à un détecteur à temps d'envol - spectrométrie de masse
HC :	Hydrocarbure
$H_{cc}$ :	Constante de Henry

HS-SPME :	Micro-extraction sur phase solide en espace de tête
HS-trap :	Échantillonneur d'espace de tête avec trappe (piège)
LC :	Chromatographie en phase liquide
P <sub>ba</sub> :	CP sang : air
P <sub>bw</sub> :	CP sang : eau
PCR :	Réaction en chaîne par polymérase
P <sub>ew</sub> :	CP érythrocyte : eau
P <sub>ow</sub> :	CP n-octanol : eau
P <sub>prw</sub> :	CP protéine : eau
P <sub>pw</sub> :	CP plasma : eau
PT :	Méthode « <i>purge and trap</i> »
PTR-MS :	Spectrométrie de masse à réaction de transfert de proton
P <sub>tw</sub> :	CP tissu : eau
P <sub>vap</sub> :	Pression de vapeur saturante
SIFT-MS :	Spectrométrie de masse par flux d'ions sélectionnés
SMILES :	« <i>Simplified Molecular Input Line Entry Specification</i> »
SPME :	Micro-extraction sur phase solide
T <sub>½</sub> :	Demi-vie sanguine
T <sub>éb</sub> :	Température d'ébullition
V <sub>dss</sub> :	Volume de distribution apparent
V <sub>e</sub> :	Volume des érythrocytes
V <sub>p</sub> :	Volume du plasma
V <sub>t</sub> :	Volume du tissu

## 1. INTRODUCTION ET ÉTAT DES CONNAISSANCES

### 1.1 Problématique en santé et en sécurité au travail, et approche classique d'évaluation de l'exposition fongique

La qualité de l'air intérieur est un aspect important de la santé et de la sécurité au travail (SST). L'air peut contenir un mélange complexe de polluants tels que le monoxyde de carbone, l'ozone, le radon, les composés organiques volatils (COV), les particules fines et les microorganismes. Les moisissures sont un des microorganismes associés à cette problématique. En effet, bien que les moisissures soient utiles et exploitées pour leurs bienfaits dans des domaines tels que l'industrie alimentaire (p. ex. fromage) et le pharmaceutique (p. ex. antibiotiques), elles sont également reconnues comme étant responsables de problèmes de santé (Borchers, Chang et Eric Gershwin, 2017; Hurraß *et al.*, 2017). Parmi les milliers d'espèces de moisissures connues, seule une faible proportion est reconnue pour leurs risques infectieux. Par contre, toutes les moisissures ont un potentiel allergène et peuvent présenter un risque pour les individus qui y sont sensibilisés. Certaines espèces suscitent un plus grand intérêt en matière de qualité de l'air intérieur, citons *Alternaria spp.*, *Aspergillus spp.*, *Acremonium spp.*, *Aureobasidium spp.*, *Chaetomium spp.*, *Cladosporium spp.*, *Fusarium spp.*, *Penicillium spp.*, *Stachybotrys spp.*, *Ulocladium spp.* et *Wallemia spp.* (Korpi, Jarnberg et Pasanen, 2009; Pieckova et Jesenska, 1999; Schuchardt et Strube, 2013).

Depuis longtemps, les scientifiques connaissent la capacité qu'ont les moisissures à métaboliser la matière organique tout en produisant des métabolites tels que les mycotoxines et les composés organiques volatils, dits microbiens (COVM) (Korpi *et al.*, 2009). Ces microorganismes produisent également des composés comprenant entre autres des spores, du glucane (un polysaccharide) et de l'ergostérol (un stérol synthétisé par les microorganismes à partir des sucres). Selon la prédisposition des individus exposés à ces métabolites et/ou composés (p. ex. : système immunitaire déficient, âge), des effets potentiels sur la santé pourraient se manifester. Plusieurs études font effectivement état de maladies ou d'inconforts comprenant, entre autres, des allergies aiguës, de l'asthme, des sinusites/rhinites, des céphalées, de l'hypersensibilité environnementale, des irritations et des inflammations (Borchers *et al.*, 2017; Hurraß *et al.*, 2017). Puisque ces nombreux problèmes peuvent compromettre la santé des travailleurs, il devient dès lors important de veiller tout particulièrement à la contamination par les moisissures et aux problèmes de qualité de l'air intérieur qui y sont liés.

Afin de veiller à la qualité de l'air dans les environnements intérieurs, en matière de contamination aux moisissures, des méthodes d'évaluation de la flore mycologique de l'air ont été développées au fil du temps. Alors que ces dernières se basent pour la plupart sur un examen visuel/microscopique, sur le comptage des spores et/ou sur des cultures dans des médias spécifiques, d'autres approches alternatives émergentes se basent quant à elles sur l'exploitation de la PCR quantitative (Borchers *et al.*, 2017; Mensah-Attipoe et Täubel, 2017; Shorter *et al.*, 2016). Ces méthodes nécessitent des protocoles d'échantillonnage nécessitant le prélèvement d'échantillons représentatifs des milieux malgré les niveaux variables de moisissures dans l'air. Certaines d'entre elles, dépendent de la croissance des microorganismes et demandent des délais d'analyse pouvant atteindre quelques semaines.

## 1.2 Alternative pour l'évaluation de l'exposition fongique?

Au cours des dernières années, les COVM ont suscité un intérêt grandissant et soulevé des questionnements quant à la capacité que peuvent avoir les moisissures de produire des composés volatils spécifiques. Des études soutiennent que le profil des composés organiques volatils libérés est caractéristique de l'espèce fongique ainsi que de son stade de développement (Fiedler, Schütz et Geh, 2001; Hussain, Tian, He et Lei, 2010; Lemfack, Nickel, Dunkel, Preissner et Piechulla, 2014; Lemfack *et al.*, 2018). Cette spécificité représente un paramètre intéressant qui pourrait être exploité lors d'investigations de la qualité de l'air intérieur. De ce fait, les COVM émergent comme marqueurs potentiels de la présence microbienne (Kuske, Romain et Nicolas, 2005; Wilkins et Larsen, 1995).

Le profil d'exposition aux COVM pourrait être déterminé soit à la suite de mesures prises en milieu de travail (Jakubowski, 2012) grâce à des méthodes d'échantillonnage efficaces (Claeson, Sandstrom et Sunesson, 2007; Garcia-Alcega *et al.*, 2017; Matysik, S., Herbarth et Mueller, 2009; Schuchardt et Kruse, 2009), soit par une approche différente, orientée vers l'analyse de matrices biologiques (p. ex. : plasma sanguin et urine) provenant de personnes étant ou ayant été exposées aux COVM. Cette approche aurait l'avantage de contourner de potentiels inconvénients liés à l'échantillonnage des COVM dans l'air.

Selon leurs caractéristiques physicochimiques et pharmacocinétiques (Heinrich-Ramm *et al.*, 2000), la distribution des xénobiotiques varie dans les tissus humains et d'une matrice biologique à l'autre. Les paramètres suivants sont généralement utilisés à cet effet : le coefficient de partage (CP) n-octanol : eau ( $P_{ow}$ ), la constante de Henry ( $H_{cc}$ ), le CP sang : air ( $P_{ba}$ ), le volume de distribution apparent ( $V_{d_{ss}}$ ) et la demi-vie sanguine. La constante  $H_{cc}$  est le rapport de concentrations entre l'air et l'eau d'un gaz (p. ex. COVM) à l'équilibre. Il indique le caractère hydrophile ou volatil du composé. Le  $P_{ow}$ , en revanche, est le rapport de concentration du composé entre le n-octanol et l'eau à l'équilibre. Il traduit essentiellement le degré de lipophilie d'une molécule neutre. Le  $P_{ba}$ , quant à lui, est le rapport de concentrations du composé dans le sang et dans l'air à l'équilibre. C'est un indicateur de la capacité d'un composé d'être absorbé par inhalation. Le  $V_{d_{ss}}$  indique la tendance d'une molécule à s'accumuler dans les tissus humains. Plus le  $V_{d_{ss}}$  est élevé, plus grande est l'accumulation de la molécule dans les tissus humains. Ce paramètre est proportionnel à la demi-vie sanguine ( $T_{1/2} = \frac{0,693 \times V_{d_{ss}}}{\text{Clairance}}$ ), qui est un indicateur du temps nécessaire pour éliminer une substance chimique de l'organisme. Plus la substance peut rester longtemps dans l'organisme, plus elle devrait être facile à détecter après une certaine exposition dans les matrices biologiques. Le  $V_{d_{ss}}$  peut donc être utilisé pour évaluer le potentiel de persistance des COVM dans l'organisme.

La littérature scientifique contient quelques exemples soulignant la pertinence de l'analyse biologique pour les composés organiques volatils. De ce fait, et au vu de la relation de spécificité moisissure/COVM, il devient possible que ces composés puissent jouer le rôle de marqueur de la présence fongique, ouvrant la voie par le fait même à une nouvelle approche d'évaluation de l'exposition aux moisissures (15).

## 2. OBJECTIFS DE RECHERCHE

Le but de ce travail était de réaliser un bilan des connaissances permettant, d'une part, d'évaluer si l'approche visant l'utilisation des composés organiques volatils microbiens en tant que biomarqueurs d'exposition aux moisissures peut être considérée comme une solution de rechange ou seulement comme complément à la surveillance directe des moisissures dans l'air intérieur des milieux professionnels. D'autre part, le but était de faciliter le choix des COVM potentiels pour la présente approche. À ces fins, les objectifs spécifiques étaient les suivants :

- i) Effectuer une recherche dans la littérature des associations entre moisissures et COVM ainsi que des méthodes de détection dans l'air et dans les matrices biologiques;
- ii) Évaluer l'étendue et les limites de cette approche en faisant une analyse critique d'aspects comprenant la spécificité, les concentrations de COVM, les méthodes et les combinaisons favorables de ces composés;
- iii) Chercher ou déterminer les paramètres physicochimiques et pharmacocinétiques pour les composés organiques volatils d'intérêt.

Il est à noter que seulement les COVM pouvant se retrouver dans l'air intérieur d'un milieu de travail ont été étudiés. Les COVM provenant d'infections pulmonaires par les moisissures n'ont donc pas été couverts dans le présent travail.



### 3. MÉTHODOLOGIE

Afin d'atteindre les objectifs fixés, la procédure de travail retenue a été divisée en trois étapes principales : (i) la recherche d'information pertinente dans la littérature sur l'association moisissures/COVM et sur l'identification des COVM; (ii) le recueil des valeurs des paramètres physicochimiques et pharmacocinétiques de ces composés; (iii) le choix des COVM potentiels pour la présente approche de biosurveillance.

#### 3.1 COVM et leurs sources

La première étape consiste à recenser les données publiées dans la littérature scientifique, à l'aide de bases de données ou de moteurs de recherches. Parmi ces derniers, citons *PubMed*, *SciFinder*, *mVOC database* (Lemfack *et al.*, 2014), *Toxline*, *Google Scholar*, etc. Une recherche exhaustive a en effet été conduite en utilisant des combinaisons logiques des différents mots-clés anglais suivants : « *exposure, mold\*/mould\*, microb\*, fung\*, volatile, organic, compound\*, VOC\*, indoor, building\*, environment, damp\*, detection, method, biomarker\*, human, biomonitoring, blood, urine, air, worker\*, etc.* ».

En fonction de l'ensemble des éléments recueillis, une identification préliminaire des COVM d'intérêt a été réalisée.

#### 3.2 Propriétés des COVM

Lors de la deuxième étape du processus, une seconde recherche exhaustive a été réalisée, cette fois-ci dans le but de rassembler les paramètres physicochimiques et pharmacocinétiques des COVM qui avaient été répertoriés lors de la première étape. Comme précédemment, des outils tels que *PubChem*, *SciFinder*, *Toxline*, *Medline*, *GoogleScholar* ont été exploités à l'aide de mots-clés spécifiques pour la recherche des paramètres suivants : le CP n-octanol : eau ( $\log P_{ow}$ ), la constante de Henry ( $H_{cc}$ ), le CP sang : air ( $P_{ba}$ ), le volume de distribution apparent ( $V_{dss}$ ) et la demi-vie sanguine ( $T_{1/2}$ ) (Peyret, Poulin et Krishnan, 2010).

Lorsque les valeurs mesurées de  $\log P_{ow}$  et  $H_{cc}$  d'un composé n'étaient ni accessibles ni disponibles dans la littérature, des estimations ont été réalisées à l'aide du logiciel *Estimation Program Interface* version 4.1 (U.S. EPA 2017) en utilisant le numéro d'enregistrement du CAS (*Chemical Abstracts Service*) du composé ou sa structure moléculaire par la notation SMILES (en anglais : *Simplified Molecular Input Line Entry System*).

Dans le cas de  $P_{ba}$ , l'algorithme publié par (Peyret *et al.*, 2010) a été utilisé, en présumant que l'affinité au sang est dictée principalement par la solubilité dans les lipides et l'eau (deux des composantes du sang). Brièvement, étant donné que la majorité des COVM rassemblés sont neutres dans un intervalle de pH physiologique 7-7,4, le CP sang : air peut être estimé à l'aide des équations 1 à 4, tirées des travaux de (Poulin, P. et Krishnan, 1996) et de (Peyret *et al.*, 2010) :

$$P_{pw} = F_{wp} + (P_{ow} \times F_{nlp}) + (P_{prw} \times F_{prp}) \quad (1)$$

$$P_{ew} = F_{we} + (P_{ow} \times F_{nle}) + (P_{prw} \times F_{pre}) \quad (2)$$

$$P_{bw} = (0.67 \times P_{pw}) + (0.33 \times P_{ew}) \quad (3)$$

$$P_{ba} = P_{bw} / H_{cc} \quad (4)$$

où  $P_{pw}$  = CP plasma : eau;  $P_{ew}$  = CP érythrocyte : eau;  $P_{prw}$  = CP protéine : eau;  $P_{bw}$  = CP sang : eau;  $F_{wp}$ ,  $F_{nlp}$  et  $F_{prp}$  sont respectivement les fractions volumiques d'eau, de lipides neutres et de protéines de liaison dans le plasma, et  $F_{we}$ ,  $F_{nle}$  et  $F_{pre}$  sont respectivement les fractions volumiques d'eau, de lipides neutres et de protéines de liaison dans l'érythrocyte.

En présumant une affinité négligeable entre les protéines de liaison dans le sang et les COVM neutres, la valeur de  $P_{prw}$  peut, par conséquent, être négligée ( $P_{prw} = 0$ ). Les valeurs de  $F_{wp}$ ,  $F_{nlp}$ ,  $F_{prp}$ ,  $F_{we}$ ,  $F_{nle}$  et  $F_{pre}$  (Tableau 1) sont tirés de la littérature (Peyret *et al.*, 2010).

Le  $Vd_{ss}$  des COVM a été estimé par l'approche publiée par Poulin *et al.* (2001) qui est intégrée au logiciel *VssPREDICTOR 3.0* de Poulin (2001). Essentiellement, cette approche consiste à estimer le CP tissu : eau ( $P_{tw}$ ) de tous les compartiments corporels, et à utiliser ces valeurs pour mesurer le  $Vd_{ss}$  comme suit :

$$P_{tw} = F_{wt} + (P_{ow} \times F_{nlt}) + (P_{prw} \times F_{prt}) \quad (5)$$

$$Vd_{ss} = V_p + \left( V_e \times \frac{P_{ew}}{P_{pw}} \right) + (\sum V_t \times P_{tw}) \quad (6)$$

où  $P_{tw}$  = CP tissu : eau;  $F_{wt}$ ,  $F_{nlt}$  et  $F_{prt}$  sont respectivement les fractions volumiques d'eau, de lipides neutres et de protéines de liaison dans le tissu;  $V_p$ ,  $V_e$  et  $V_t$  sont respectivement le volume du plasma, des érythrocytes et du tissu. Les  $Vd_{ss}$  des COVM ont été estimés en utilisant le logiciel *VssPREDICTOR 3.0* de Poulin (2001) qui utilise les équations 1 à 6. Les volumes et les compositions tissulaires en eau et en lipides utilisés pour ces estimations sont affichés dans le Tableau 1. Grâce à ces paramètres estimés, les COVM pourront être priorisés en tenant compte de leur capacité d'absorption par inhalation et leur tendance à s'accumuler dans les tissus humains.

Un autre paramètre cinétique d'intérêt est la demi-vie plasmatique. Une recherche dans les banques de données bibliographiques telles que *PubChem*, *SciFinder*, *Toxline*, *Medline*, *GoogleScholar*, etc. a été réalisée à l'aide de mots-clés anglais spécifiques (*half-life*, *clearance*, *biotransformation*, *kinetics*, etc.).

Considérant toutes les informations recueillies, des conclusions au regard de la facilité de détection biologique de cette famille de composés, après une exposition relativement prolongée, sont également tirées, favorisant le ciblage des COVM potentiels.

**Tableau 1 Fractions volumiques dans les tissus et le sang, et volume tissulaire**

	Fraction volumique (F)					Volume de tissu
	Lipide neutre	Phospholipide		Eau	Protéine	Fraction du poids corporel (L/kg)
		neutre	acide			
<b>Tissus</b>						
<b>Cellules tissulaires</b>						
Tissus adipeux	0,954	0,002	0,0005	0,035	0,008	0,076
Foie	0,0427	0,0253	0,0056	0,527	0,192	0,037
Muscle	0,0099	0,0094	0,0017	0,636	0,178	0,404
<b>Fluide interstitiel</b>						
Tissus adipeux	0	0	0	0,89	0,010*	0,0003**
Foie	0	0	0	0,89	0,014*	0,0005**
Muscle	0	0	0	0,89	0,015*	0,0003**
<b>Sang</b>						
Érythrocytes	0,0012	0,0034	0,0005	0,63	0,327	0,037
Plasma	0,0015	0,0008	0	0,96	0,029*	0,0060**

\* : albumine;

\*\* : lipoprotéine;

Les informations présentées sont tirées des tableaux de (Peyret *et al.*, 2010) et de (Poulin, Patrick et Theil, 2002).

### 3.3 Sélection des COVM

En dernier lieu, à la suite de la synthèse globale des informations, un choix final des COVM d'intérêt a été effectué. Une réflexion a ensuite été menée pour évaluer la pertinence de l'approche de biosurveillance : est-ce une solution de rechange ou bien un complément de la surveillance directe des moisissures? Les outils nécessaires ainsi que la stratégie/méthodologie à suivre pour la réalisation de cette approche sont finalement exposés et discutés.



## 4. RÉSULTATS ET DISCUSSION

### 4.1 COVM émis

La recherche initiale dans la littérature a permis de recenser un total de 548 COVM, émis par 87 espèces de moisissures qui se sont développées sur pas moins de 36 substrats différents. L'ensemble des COVM a été trié selon les espèces fongiques émettrices et selon le substrat qui a été employé lors des études. L'examen de cet inventaire permet de faire quelques constats intéressants.

#### 4.1.1 Rôle du substrat de croissance sur les émissions de COVM

La spécificité des émissions de COVM par les moisissures est abordée dans quelques travaux (Gerritsen *et al.*, 2017; Konuma, Umezawa, Mizukoshi, Kawarada et Yoshida, 2015; Micheluz *et al.*, 2016; Neerincx *et al.*, 2016; Schuchardt et Kruse, 2009; Schuchardt et Strube, 2013). La plupart de ces études sont réalisées en laboratoire dans des conditions contrôlées (p. ex. *in vitro* ou à l'aide de cultures dans des chambres à très petite échelle), rarement sur le terrain dans des lieux intérieurs occupés. Dans leur étude, (Gerritsen *et al.*, 2017) ont observé que les profils des COVM se distinguaient pour chacune des souches d'*Aspergillus* évaluées. Dans une autre étude, réalisée lors de la bioproduction d'ochratoxine A par trois souches d'*Aspergillus carbonarius*, Zhang *et al.* ont aussi observé un profil d'émission des COVM spécifique pour une des souches (Zhang, Cheng, Ma et Li, 2017). Ils ont aussi établi une corrélation entre l'émission de certains COVM et la production de mycotoxines.

L'espèce de moisissure, l'âge et la nature du substrat de croissance (milieu de développement/culture) semblent avoir une influence sur le type et sur les concentrations de COVM qui sont produits. En effet, (Fiedler *et al.*, 2001) ont observé que les profils et l'intensité d'émission étaient caractéristiques de l'espèce, mais aussi qu'ils variaient en fonction du substrat de croissance de la moisissure. À titre d'exemple, lorsque l'espèce *Penicillium expansum* se développe sur un milieu gélosé, le 2-méthyl-1-butanol ou le 3-méthyl-1-butanol est émis, en revanche, lorsqu'elle se développe sur du bois de construction, ces deux composés volatils ne sont plus détectables; c'est alors le 2-butanone, 2-pentanone, 2-hexanene, 2-heptanone et 2-octanone qui sont présents (Fiedler *et al.*, 2001). Ces caractéristiques d'émission peuvent être si spécifiques qu'*Aspergillus versicolor* a été identifié dans une culture mixte de quelques moisissures simplement grâce à la signature de ses quiterpènes (une classe de terpènes synthétisée par les microorganismes) (Fiedler *et al.*, 2001). Il faut néanmoins souligner que certains COVM sont émis de façon beaucoup moins spécifiques, puisqu'ils peuvent être produits par deux espèces du même genre (p. ex. *Trichoderma spp.*), par deux genres différents et même qu'une variation est également observable au sein d'une même espèce. Par exemple, le 3-méthylfurane n'est pas systématiquement produits par l'*Aspergillus versicolor* puisqu'il n'a été détecté que dans 42 % des 19 études recensées sur les émissions de COVM (Matysik, Silke, Herbarth et Mueller, 2008).

Le rôle joué par le substrat de croissance devient encore plus marqué en ce qui a trait à l'intensité des émissions des COVM. En effet, les taux d'émission baissent fortement lorsque des matériaux pauvres en nutriments, qui constituent généralement les espaces intérieurs (p.

ex. le papier peint), sont utilisés au lieu des milieux gélosés d'agar, riches en nutriments (Matysik, Silke *et al.*, 2008). (Matysik, S. *et al.*, 2009) ont analysé les émissions de COVM produits par sept espèces de moisissures. Ils ont comparé les émissions provenant de cultures sur milieu gélosé à celles provenant d'habitations contaminées par des moisissures. Dans leur étude, une quarantaine de produits volatils ont été identifiés, certains ont pu être attribués spécifiquement à des moisissures. En effet, le 1,3-diméthoxybenzène est uniquement émis par l'*Aspergillus versicolor*, les méthylfuranes, les cétones et le diméthylsulfure sont associés à la présence des moisissures des genres *Penicillium* et *Aspergillus*, et le 2-nonanone n'est émis qu'à partir du papier peint inoculé avec de la moisissure. Néanmoins, les concentrations mesurées constituent des moyennes pondérées sur toute la période de prélèvement, ce qui ne permet pas d'établir le profil temporel des émissions.

#### **4.1.2 Spécificité et association COVM-moisissures**

À l'heure actuelle, des lacunes sont observables sur le plan des associations rapportées dans la littérature. Par exemple, le 2-pentylfurane est un COVM qui, selon une étude, est produit spécifiquement par l'espèce *Aspergillus fumigatus*, bien que, dans d'autres études, il est rapporté comme étant également émis par d'autres espèces d'*Aspergillus* et même par d'autres genres de moisissures. Le cas du 3-octanone est très similaire. Dans une revue de la littérature récemment publiée (Garcia-Alcega *et al.*, 2017), des chercheurs ont fait une analyse critique des associations rapportées « moisissure-COVM ». Leur analyse s'est appuyée sur la seule base de données consacrée uniquement aux COVM (Lemfack *et al.*, 2014). Ils rapportent dans cette revue de nouvelles associations plus spécifiques entre moisissures et COVM émis (Tableau 2), rappelant de ce fait la multitude d'écarts trouvés dans la littérature en ce qui concerne des associations (spécificités) mal établies ou surestimées. La conception de bases de données contenant de l'information fiable concernant les associations « moisissure-COVM » serait certainement très bénéfique pour l'identification des moisissures présentes dans des endroits contaminés. Nonobstant ces confusions, certains constats peuvent être dressés.

Ainsi, malgré la grande spécificité de certains COVM, d'autres peuvent provenir aussi bien d'une source fongique que d'une source bactérienne, c'est d'ailleurs le cas du 2-hexanone et du 3-méthyl-1-butanol (Lemfack *et al.*, 2014). Les bactéries et les moisissures se développent dans des conditions de croissance similaires (Bos, Sterk et Schultz, 2013; Cumeras *et al.*, 2016; Kim, J. L. *et al.*, 2007; Korpi *et al.*, 2009) et puisque, comme pour les moisissures, la présence de bactéries dans un environnement intérieur peut représenter un risque pour la santé, il ne semble pas essentiel de prime à bord, dans un contexte d'identification des COVM d'intérêt comme marqueur biologique, d'éliminer un composé uniquement sur ce constat.

En plus d'être d'origine microbienne, les COVM peuvent aussi provenir de plusieurs autres sources, telles que les matériaux de construction, les meubles, les produits de beauté et d'entretien, les fragrances (Caro et Gallego, 2009; Choi, Hyunok, Schmidbauer et Bornehag, 2016; Dinh *et al.*, 2015; Dunkel *et al.*, 2009a, 2009b; Heinrich-Ramm *et al.*, 2000; Kuske *et al.*, 2005; Masuck, Hutzler et Luch, 2011; Schleibinger, H., Laussmann, Bornehag, Eis et Rueden, 2008; Ye *et al.*, 2017). Des produits tels que le 3-méthyl-1-butanol, l'éthyle acétate, le 2-éthyl-1-hexanol, le cyclohexanone, le méthylisobutylcétone, le  $\beta$ -pinène et le limonène peuvent effectivement être émis par des sources autres que microbiennes et, par conséquent, elles seules ne pourraient être considérées comme étant des marqueurs appropriés (Matysik, S. *et al.*, 2009; Schleibinger, H. *et al.*, 2005).

**Tableau 2 Associations entre moisissures et COVM spécifiques, comme rapporté par Garcia-Alcega et al. (Garcia-Alcega et al., 2017)**

Moisissure	COVM spécifique	Numéro CAS
<i>Aspergillus flavus</i>	Cis-2-octèn-1-ol	26001-58-1
<i>Aspergillus fumigatus</i>	2,4-Pentadione (Acétylacetone)	123-54-6
	3-Méthyl-1,3-pentandione	110-13-4
	Acétate de p-mentha-6,8-dièn-2-ol	97-42-7
	Triméthylnonanoate de méthyle	**
<i>Aspergillus versicolor</i>	1-(3-Méthylphenyl)-éthanone	585-74-0
	Isomère du 3-cycloheptèn-1-one	1121-64-8*
<i>Aspergillus candidus</i>	Béta-fenchol	470-08-6
	2-Méthyl-butanoate de méthyle	868-57-5
	4,4-Diméthyl-penténoate de méthyle	**
<i>Penicillium clavigerum</i>	Bicyclooctan-2-one	2716-23-6
<i>Penicillium crustosum</i>	2-Éthyl-5-méthylfurane	1703-52-2
	(S)-gamma-hexalactone	695-06-7
	Isopropylfurane	10599-59-4
<i>Penicillium cyclopium</i>	Isomère du 2-Méthyl-2-bornène	72540-93-3*
	Delta-2-dodécanol	10203-28-8
	4-Méthyl-2-(3-méthyl-2-butényl)-furane	**
<i>Penicillium roqueforti</i>	Isomère du bêta-patchoulène	514-51-2*
	Isomère du bêta-élémente	33880-83-0*
	(1,1-Diméthyléthyl)-2-méthylphenol	98-27-1
	Butanoate de 2-méthylpropyle	539-90-2
	Alpha-selinène	473-13-2
	1-Méthyl-4-(1-méthyléthyl) benzène (p-cymène)	99-87-6
	Propanoate de 2-méthyl-2-méthylpropyle (ou propanoate de 2-méthyl-3-méthylbutyl ou acide isobutyrique)	**
<i>Paecilomyces variotii</i>	Alpha-chamigrène	19912-83-5
	3,5,7-Triméthyl-2E,4E,8E-decatétraène	**
	2-Méthyl-2,4-hexadiène	28823-41-8
<i>Trichoderma pseudokoningii</i>	Delta-4-carène	29050-33-7
	2-Méthyl-pentane	107-83-5
<i>Muscodor crispans</i>	2,3-Diméthylhexane	584-94-1
	N-(1-méthylpropyl)-formamide	53798-89-3
	1,2-Diméthyl-3,5-bis(1-méthyléthényl)-cyclohexane	**
<i>Alternaria alternata</i>	6-Méthylheptanol	1653-40-3
<i>Rhizopus stolonifer</i>	1-Octène	111-66-0
	3-Méthyl-3-buten-1-ol	763-32-6

\* CAS donné pour la substance et non pas l'isomère;

\*\* CAS introuvable.

## 4.2 Détection des COVM

### 4.2.1 Dans l'air

La détection des COVM dans l'air ambiant a été abordée dans la littérature scientifique (Garcia-Alcega *et al.*, 2017). Différentes techniques sont exploitées pour l'échantillonnage des composés volatils. Elles comprennent l'utilisation des tubes à charbon activé ou à désorption thermique, des nez électroniques ainsi que des impacteurs et des cyclones. Toutefois, le prélèvement des COVM à l'aide des tubes à désorption thermique est la technique de prédilection en raison de sa grande sensibilité. De plus, il s'agit d'une méthode rapide qui ne nécessite pas de traitements préalables à l'étape de détection analytique (Garcia-Alcega *et al.*, 2017). Pour l'analyse ou la quantification des composés à caractère volatil, il est préconisé d'utiliser la chromatographie en phase gazeuse couplée à un détecteur à spectrométrie de masse (GC-MS), qui permet d'atteindre des limites de détection assez basses (de l'ordre du  $\text{pg}/\text{m}^3$ ), à un coût relativement bas, tout en fournissant rapidement des résultats (Garcia-Alcega *et al.*, 2017).

La gamme de concentrations rapportée dans l'air pour les COVM varie considérablement en fonction de plusieurs paramètres (Tableau A 1, annexe A), tels que le degré de ventilation des lieux (Malta-Vacas, Viegas, Sabino et Viegas, 2012), l'état de développement des moisissures, leurs concentrations dans les lieux, le type de lieu (habitation, installation industrielle, etc.) et l'étendue des dommages (infiltration, humidité, etc.) (Araki, A. *et al.*, 2009; Araki, Atsuko *et al.*, 2012; Choi, Hyunok *et al.*, 2016; Choi, H., Schmidbauer et Bornehag, 2017; Elke *et al.*, 1999; Garcia-Alcega *et al.*, 2017; Kim, J. L. *et al.*, 2007; Korpi *et al.*, 2009; Matysik, S. *et al.*, 2009; Persoons, Parat, Stoklov, Perdrix et Maitre, 2010; Ryan et Beaucham, 2013; Sahlberg *et al.*, 2013; Schleibinger, H. *et al.*, 2008; Schuchardt et Kruse, 2009; Schuchardt et Strube, 2013). Des COVM ont été détectés à des niveaux très bas, soit  $0,24 \text{ ng}/\text{m}^3$ , pratiquement à la limite de quantification de la méthode utilisée, mais aussi à des niveaux pouvant atteindre des valeurs aussi élevées que  $904 \mu\text{g}/\text{m}^3$  pour le 1-octen-3-ol dans des environnements avec des problèmes d'humidité. Il a également été rapporté qu'une concentration minimale en COVM dans l'air doit être franchie avant de pouvoir considérer la présence d'une contamination fongique. À titre d'exemple, le 1-octen-3-ol, le diméthylsulfure ou le 3-méthylfurane, considérés comme étant des marqueurs de la croissance fongique, doivent être présents à des concentrations minimales de  $50 \text{ ng}/\text{m}^3$  avant de considérer la présence d'un problème de contamination, car les concentrations mesurées dans l'air extérieur n'ont jamais dépassé ces niveaux (Garcia-Alcega *et al.*, 2017).

### 4.2.2 Dans les matrices biologiques

Lorsque les paramètres physicochimiques et pharmacocinétiques ainsi que la durée d'exposition sont favorables, les niveaux de concentration mesurés dans l'air ambiant peuvent produire une augmentation des concentrations dans les matrices biologiques des personnes exposées. Par exemple, un COVM ayant plus d'affinité avec le sang qu'avec l'air (c.-à-d.  $P_{ba} > 1$ ) verra sa concentration sanguine à l'état stationnaire atteindre un niveau équivalent à la concentration ambiante multipliée par la valeur du  $P_{ba}$ .

La pertinence de l'analyse biologique des COV a été soulignée à quelques reprises dans la littérature scientifique. Il a été démontré, à l'aide de prélèvements sanguins « post-quart de travail », que des concentrations sanguines plus élevées de COV étaient mesurables chez le groupe de travailleurs exposé aux composés volatils contenus dans le combustible d'avion JP-8, comparativement au groupe non exposé (Maule, Proctor, Blount, Chambers et McClean, 2016). Toutefois, il faut souligner, outre le fait que cette approche a l'inconvénient d'être invasive, que la concentration sanguine déterminée des COV dépendrait grandement de leur cinétique d'élimination individuelle (Janasik, Jakubowski, Wesolowski et Kucharska, 2010). L'analyse du plasma sanguin a également déjà été utilisée afin de confirmer l'exposition aux COV, dans des conditions réelles, dans la population générale (Aranda-Rodriguez *et al.*, 2015; Blount *et al.*, 2006; Lemire *et al.*, 2004), ainsi que chez des travailleurs (Maule *et al.*, 2016; Romieu *et al.*, 1999).

Certains scientifiques choisissent d'examiner des matrices biologiques dont le prélèvement est moins invasif, du moins physiquement (p. ex. l'urine) (Kim, J. H., Moon, Park, Lee et Hong, 2011). La modélisation toxicocinétique des biomarqueurs urinaires peut également servir à quantifier relativement efficacement l'exposition aux COV parents (Marchand, Aranda-Rodriguez, Tardif, Nong et Haddad, 2016). La spécificité ou la sensibilité de cette méthode pourrait toutefois être altérée à la suite des interférences causées par les processus physiologiques naturels ou par la digestion des additifs alimentaires, par exemple (Janasik *et al.*, 2010). L'analyse des COV non métabolisés et excrétés dans l'urine est une méthode considérée plus fiable (Antonucci, Vitali, Avino, Manigrasso et Protano, 2016; Hakkola, Saarinen et Pekari, 2001; Imbriani et Ghittori, 2005; Janasik *et al.*, 2010; Saarinen, Hakkola, Pekari, Lappalainen et Aitio, 1998; Vainiotalo, Kuusimaki et Pekari, 2006; Vainiotalo, Pekari et Aitio, 1998). Dans d'autres travaux, des chercheurs choisissent d'étudier la détection analytique des COV dans l'air exhalé d'une personne (Amann *et al.*, 2014; Cao et Duan, 2006; Caro et Gallego, 2009; Castellanos, Xifra, Fernandez-Real et Sanchez, 2016; Storer, Curry, Squire, Kingham et Epton, 2015; Tang, Liu et Duan, 2015) ou dans la salive (Amann *et al.*, 2014; Milanowski, Pomastowski, Ligor et Buszewski, 2017). Dans le cas de l'air exhalé, le manque de procédures standardisées et la présence d'eau dans la matrice représentent néanmoins des inconvénients majeurs (Cao et Duan, 2006; Tang *et al.*, 2015). Par ailleurs, pour ces deux types de matrices, il est indispensable de pouvoir discriminer entre les sources exogène et endogène des COV détectés (Cao et Duan, 2006; Pleil, Stiegel et Risby, 2013; Tang *et al.*, 2015).

Enfin, des méthodes analytiques servant à déterminer la concentration des COV dans les différentes matrices sont déjà développées et tout particulièrement celles basées sur la GC-MS (Tableau 3).

**Tableau 3 Différentes méthodes analytiques servant à détecter et à quantifier les COV dans les matrices biologiques**

Matrice	Méthode	Référence
Sang	SPME-GC-MS	(Blount <i>et al.</i> , 2006; Janasik <i>et al.</i> , 2010; Maule <i>et al.</i> , 2016)
	PT-GC-MS	(Lemire <i>et al.</i> , 2004)
	GCxGC-TOFMS	(Dubois <i>et al.</i> , 2017)
	SPME-GC-MSxMS	(Aranda-Rodriguez <i>et al.</i> , 2015)
Air exhalé	GC-MS	(Cao et Duan, 2007; Giardina et Olesik, 2003; Kim, K.-H., Jahan et Kabir, 2012)
	SPME-GC-MS	(Bajtarevic <i>et al.</i> , 2009; Kim, K.-H. <i>et al.</i> , 2012)
	GC-FID	(Kim, K.-H. <i>et al.</i> , 2012; Sanchez et Sacks, 2003)
	GC-IMS	(Kim, K.-H. <i>et al.</i> , 2012; Lord, Yu, Segal et Pawliszyn, 2002)
	PTR-MS	(Bajtarevic <i>et al.</i> , 2009; Kim, K.-H. <i>et al.</i> , 2012)
	GC-PTR-MS	(KARL <i>et al.</i> , 2001; Kim, K.-H. <i>et al.</i> , 2012)
	SIFT-MS	(Abbott, Elder, Špan et Smith, 2003; Kim, K.-H. <i>et al.</i> , 2012; Spanel, Davies et Smith, 1999; Storer <i>et al.</i> , 2015)
Urine	SIFT-MS	(Abbott <i>et al.</i> , 2003)
	SPME-GC-MS	(Antonucci <i>et al.</i> , 2016; Janasik <i>et al.</i> , 2010; Vainiotalo <i>et al.</i> , 2006)
Salive	GC-MS	(Milanowski <i>et al.</i> , 2017)
	HS-Trap-GC-MS	(Amann <i>et al.</i> , 2014)

### 4.3 Propriétés physicochimiques et estimations des propriétés toxicocinétiques des COVM

Les résultats de la détermination des paramètres physicochimiques et pharmacocinétiques (Heinrich-Ramm *et al.*, 2000) sont présentés dans le Tableau A 2 (annexe A). Une variation considérable des caractères hydrophile et lipophile des COVM recensés peut être observée. La gamme de  $H_{cc}$  varie entre  $2,48 \times 10^{-10}$  et  $1,15 \times 10^4$  alors que celle de  $\log P_{ow}$  varie entre 0,24 et 7,05. Les deux constantes  $H_{cc}$  et  $P_{ow}$  sont utilisées dans l'estimation de  $P_{ba}$ .

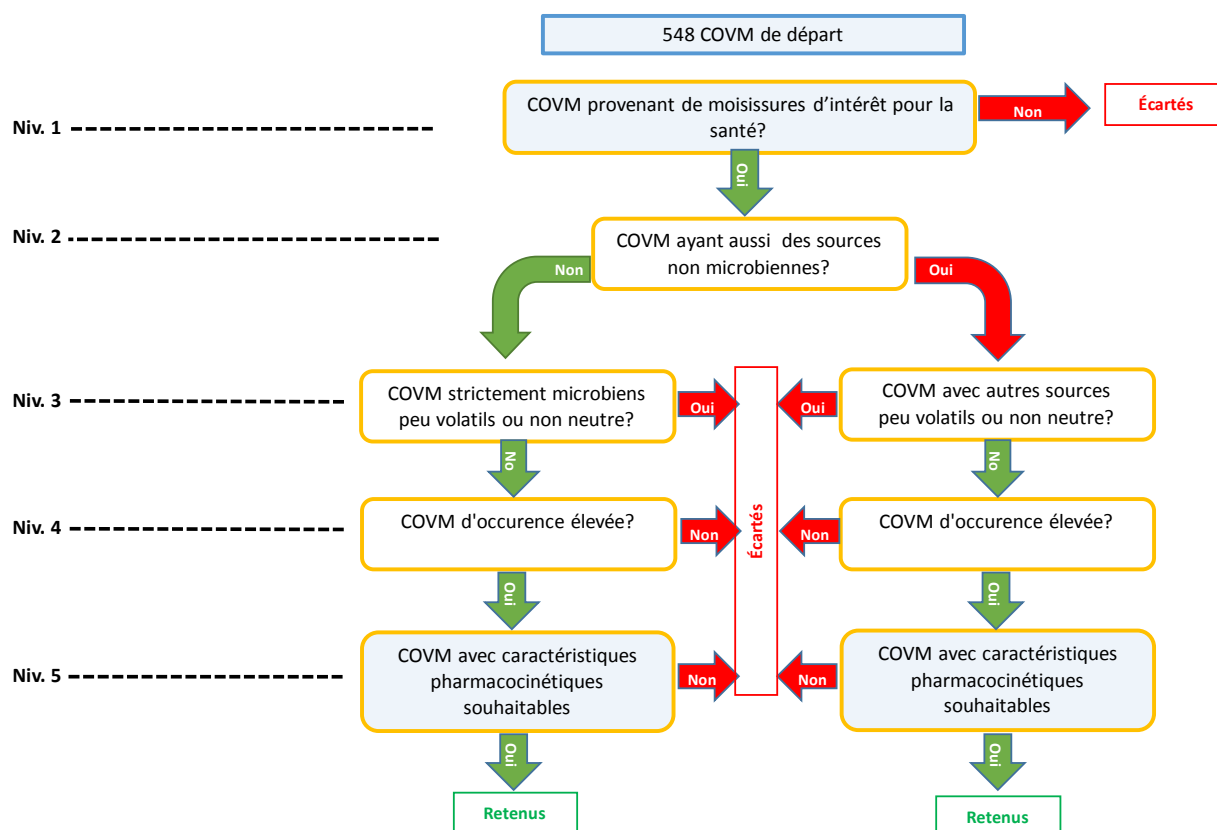
Lorsqu'un individu est exposé à un gaz à une concentration donnée et de façon continue, ses concentrations sanguines plafonnent après une période de temps. À ce moment, l'état stationnaire est atteint et la concentration dans le sang sera, au maximum, équivalente à la concentration dans l'air multipliée par le  $P_{ba}$ . Le métabolisme diminuera cette concentration au maximum d'un quart de sa valeur maximale si la substance est strictement biotransformée par le foie, soit la proportion du débit cardiaque qui se rend au foie (~ 25 %). Plus le  $P_{ba}$  est élevé, plus grande est l'absorption par inhalation. La gamme des valeurs de  $P_{ba}$  estimées varie entre  $9 \times 10^{-2}$  (diméthylarsine) et  $4 \times 10^9$  ((2E,4E)-2-méthyl-hexa-2,4-dienoic acid (2'R,3'S)-isoleucinol amide). Ces valeurs sont disponibles dans le Tableau A 2.

Puisque la demi-vie est proportionnelle à la  $V_{dss}$ , il est attendu qu'une substance ayant une forte distribution tissulaire ait une demi-vie plasmatique plus longue. Les COVM recensés ont des valeurs  $V_{dss}$  qui varient entre 0,5 et 28 L/kg (Tableau A 2).

#### 4.4 Cibler les COVM potentiels

Afin de cibler les COVM les plus pertinents à la réalisation de l'évaluation de l'exposition aux moisissures par un suivi biologique, l'organigramme décisionnel présenté à la Figure 1 a été suivi. Plusieurs niveaux (niv. 1-5) de discrimination y sont appliqués afin de réduire le nombre de COVM d'intérêt et de ne garder que ceux dont les propriétés sont les plus optimales pour vérifier l'approche des marqueurs biologiques.

Les 548 COVM recensés lors de la recherche bibliographique initiale se rapportent à un nombre élevé d'espèces et de souches de moisissures différentes. Afin de simplifier les résultats, un regroupement de toutes les souches d'une même espèce a été effectué. Les groupes ainsi formés sont ensuite soumis à l'application des cinq niveaux de discrimination.



**Figure 1** Stratégie de sélection des COVM potentiels, montrant les niveaux de discrimination.

Le niveau 1 a pour but de cibler les espèces d'intérêt dans les milieux intérieurs. En effet, il convient de mettre l'accent sur les émissions des espèces les plus communes dans l'environnement et dans les espaces intérieurs occupés, citons *Alternaria spp.*, *Aspergillus spp.*, *Acremonium spp.*, *Aureobasidium spp.*, *Chaetomium spp.*, *Cladosporium spp.*, *Fusarium spp.*, *Penicillium spp.*, *Stachybotrys spp.*, *Ulocladium spp.*, *Wallemia spp.*, etc. (Korpi et al., 2009;

Pieckova et Jesenska, 1999; Schuchardt et Strube, 2013). Une réduction considérable de 218 COVM, soit 40 % des moisissures, est ainsi réalisée par cette première étape de discrimination.

Les 330 COVM restants sont ensuite soumis au deuxième niveau de discrimination. Cette étape permet d'identifier les COV qui ne sont pas strictement d'origine microbienne. Comme mentionné précédemment, les COV peuvent provenir de plusieurs autres sources telles que les matériaux de construction, les meubles, les produits de beauté et d'entretien, les fragrances, etc. (Caro et Gallego, 2009; Choi, Hyunok *et al.*, 2016; Dinh *et al.*, 2015; Dunkel *et al.*, 2009a, 2009b; Heinrich-Ramm *et al.*, 2000; Kuske *et al.*, 2005; Masuck *et al.*, 2011; Schleibinger, H. *et al.*, 2008; Ye *et al.*, 2017). Les COVM de source non microbienne sont retirés de la liste principale, ce qui abaisse le nombre de COVM à 195, soit une réduction additionnelle de 41 %. À ce stade, 9 produits additionnels, cités dans la littérature comme étant émis par les moisissures, mais non identifiés ou dont le nom est erroné, ont également été exclus, ce qui porte le nombre de COVM restant à 186.

Le troisième niveau de discrimination nécessite la prise en compte de deux conditions soit le degré d'ionisation d'un COVM (représenté par son  $pK_a$ ) et sa volatilité. Afin de simplifier les estimations des propriétés toxicocinétiques, seuls les COVM neutres dans un milieu physiologique à pH 7-7,4 (p. ex. sang) sont considérés. Dans de telles conditions, les interactions entre les COVM neutres et des composantes biologiques, telles que les phospholipides acides et certaines protéines, peuvent être négligées (Peyret *et al.*, 2010; Poulin, P. et Theil, 2000). La volatilité d'un COVM, représentée par sa température d'ébullition ( $T_{éb}$ ) et sa pression de vapeur saturante ( $P_{vap}$ ), est aussi un paramètre important et qui est considéré dans ce 3<sup>e</sup> niveau de discrimination. Plus la  $T_{éb}$  est faible ( $P_{vap}$  élevée relativement à la pression atmosphérique), plus sa proportion dans la phase gazeuse dans l'air sera élevée. Du point de vue de leur volatilité, et malgré l'adsorption connue des composés moins volatils sur les particules et l'exposition qui peut en résulter, seuls les composés les plus volatils sont retenus comme marqueurs potentiels. Pour l'application du niveau de discrimination 3, le seuil de  $T_{éb}$  est fixé à 250 °C. Quarante-neuf COVM ont donc été écartés lors de cette étape (44 produits très peu volatils et 5 produits non neutres), faisant baisser le nombre de COVM restant à 137, soit une réduction additionnelle de 26 %.

Davantage de réduction peut être obtenue en considérant l'occurrence des émissions des COVM. En effet, un examen approfondi permet de constater que certains produits sont émis plus souvent par les espèces de moisissures. L'occurrence des émissions permet d'établir un quatrième niveau de discrimination (niv. 4). Seuls les composés volatils ayant été émis par 5 espèces ou plus sont considérés pour la dernière étape, ce qui permet d'isoler 21 COVM sur 137 (soit une réduction de 85 %). Certains COVM peuvent être très spécifiques à une ou deux espèces fongiques et sont nécessairement retirés à ce niveau. Ces COVM mis de côté à ce niveau pourraient toutefois être utiles dans des étapes ultérieures, lorsqu'une identification des espèces fongiques ou microbiennes contaminant le milieu de travail sera exigée. Les COVM dans la sélection finale de ce travail sont plutôt retenus pour une détection de contamination générale.

Néanmoins, parmi les 135 COVM retirés au niv. 2 en raison de leur source non microbienne, 34 COVM ont non seulement des occurrences élevées, mais ils sont en plus neutres à pH 7-7,4 et relativement volatils ( $T_{éb} < 250$  °C), justifiant ainsi leur réintroduction comme biomarqueurs potentiels. Les sources non microbiennes possibles de ces 34 COVM sont indiquées dans le

Tableau A 3 (annexe A). La combinaison des 21 COVM restants au niv. 4 et des 34 COVM récupérés du niv. 2 aboutit au nombre de 55 COVM retenus (Tableaux 4 et 5) sur les 548 identifiés au départ (une réduction de 90 %).

**Tableau 4 COVM d'occurrence élevée n'ayant pas de source non microbienne connue**

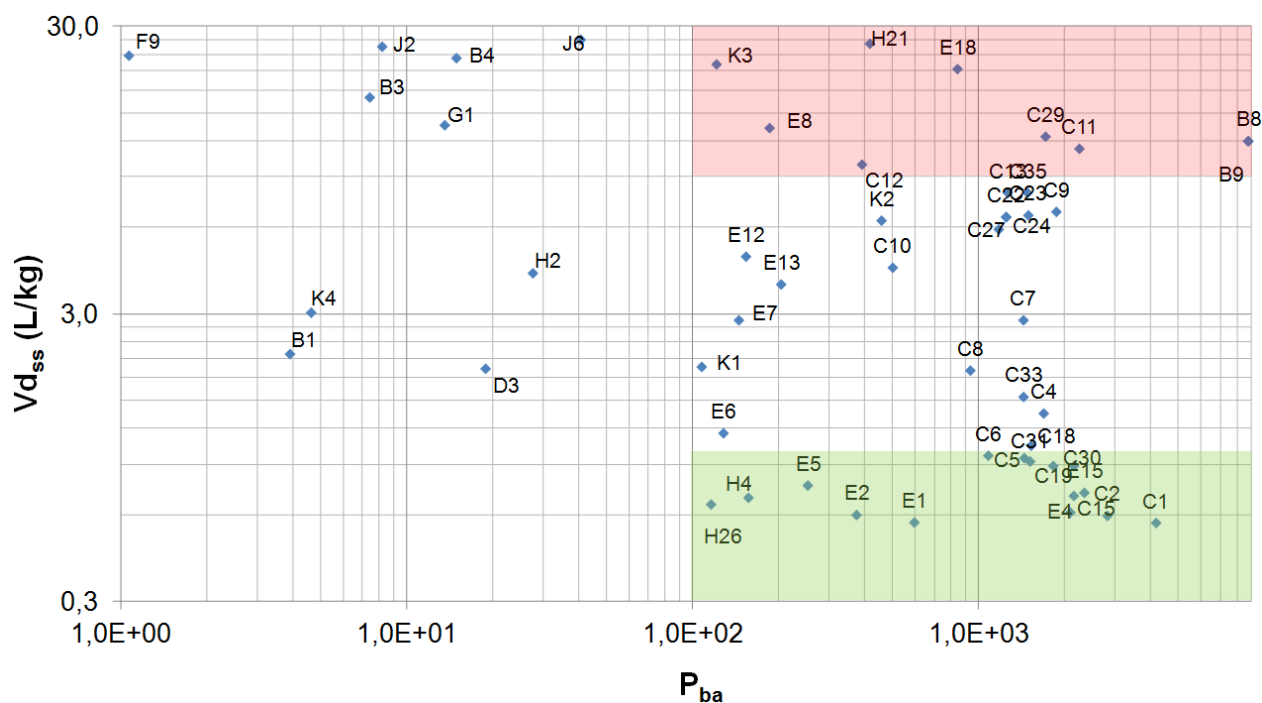
COVM	CAS #	Code	Hcc	P <sub>ba</sub>	Vd <sub>ss</sub> (L/kg)
2-Butylfurane	4466-24-4	B3	5,67E-01	7,43E+00	16,99
Chalcogran (Z)	38401-84-2	B8	2,77E-04	8,75E+03	11,97
Conophthorin	68108-90-7	B9	2,77E-04	8,75E+03	11,97
3-pentanol	584-02-1	C6	8,09E-04	1,08E+03	0,96
2-hexanol	626-93-7	C8	9,97E-04	9,34E+02	1,91
2-heptanol	543-49-7	C10	2,27E-03	5,00E+02	4,35
2-Octanol	123-96-6	C12	5,03E-03	3,91E+02	9,93
3-Octanol	589-98-0	C13	1,27E-03	1,26E+03	7,92
E-2-Octèn-1-ol ou 2-Octèn-1-ol	18409-17-1	C22	1,12E-03	1,25E+03	6,52
(Z)-oct-5-èn-1-ol	64275-73-6	C24	1,12E-03	1,25E+03	6,52
5-octèn-2-ol	55968-41-7	C27	1,12E-03	1,17E+03	5,90
3-Nonèn-1-ol (Z)	10340-23-5	C29	1,48E-03	1,71E+03	12,41
1-pentèn-3-ol	616-25-1	C30	4,04E-04	2,15E+03	0,89
2-Pentèn-1-ol (Z)	1576-95-0	C31	4,77E-04	1,82E+03	0,89
2-Nonanone	821-55-6	E8	1,50E-02	1,86E+02	13,30
6-Undécane	927-49-1	E18	9,16E-03	8,42E+02	21,33
1,3-Octadiène	63597-41-1	F9	1,17E+01	1,07E+00	23,74
Formate d'hexyle	629-33-4	H2	4,05E-02	2,76E+01	4,16
Hexanoate de pentyle	540-07-8	H21	6,92E-02	4,16E+02	26,13
Hexan-4-olide ou 4-Ethylbutan-4-olide ou Gamma-caprolactone	695-06-7	H26	7,39E-03	1,16E+02	0,65
Méthylpyrazine	109-08-0	I3	8,99E-05	9,49E+03	0,59

**Tableau 5 COVM d'occurrence élevée ayant une source non microbienne**

<b>COVM</b>	<b>CAS #</b>	<b>Code</b>	<b>Hcc</b>	<b>P<sub>ba</sub></b>	<b>Vd<sub>ss</sub> (L/kg)</b>
<b>Acétate d'éthyle</b>	141-78-6	H4	5,48E-03	1,57E+02	0,69
<b>Heptane</b>	142-82-5	A1	8,17E+01	7,94E-01	27,16
<b>2-Méthylfurane</b>	534-22-5	B1	2,43E-01	3,91E+00	2,18
<b>2-Pentylfurane</b>	3777-69-3	B4	7,53E-01	1,49E+01	23,29
<b>Éthanol</b>	64-17-5	C1	2,04E-04	4,17E+03	0,56
<b>1-Propanol</b>	71-23-8	C2	3,03E-04	2,82E+03	0,60
<b>1-Pentanol</b>	71-41-0	C4	5,31E-04	1,69E+03	1,35
<b>2-Pentanol</b>	6032-29-7	C5	6,05E-04	1,44E+03	0,95
<b>1-Hexanol</b>	111-27-3	C7	6,99E-04	1,43E+03	2,85
<b>1-Heptanol</b>	111-70-6	C9	7,68E-04	1,87E+03	6,80
<b>1-Octanol</b>	111-87-5	C11	1,00E-03	2,25E+03	11,26
<b>2-Méthyl-1-propanol</b>	78-83-1	C15	4,00E-04	2,15E+03	0,70
<b>2-Méthyl-1-butanol</b>	137-32-6	C18	5,76E-04	1,52E+03	1,05
<b>3-Méthyl-1-butanol</b>	123-51-3	C19	5,76E-04	1,51E+03	0,92
<b>1-Octèn-3-ol</b>	3391-86-4	C23	9,45E-04	1,49E+03	6,61
<b>3-Hexèn-1-ol (Z)</b>	928-96-1	C33	6,33E-04	1,43E+03	1,54
<b>2-Éthyl-1-hexanol</b>	104-76-7	C35	1,08E-03	1,48E+03	7,92
<b>Diméthyldisulfide</b>	624-92-0	D3	4,95E-02	1,89E+01	1,93
<b>Acétone</b>	67-64-1	E1	1,43E-03	5,95E+02	0,56
<b>2-Butanone</b>	78-93-3	E2	2,28E-03	3,74E+02	0,60
<b>Cyclopentanone</b>	120-92-3	E4	4,09E-04	2,09E+03	0,61
<b>2-Pentanone</b>	107-87-9	E5	3,42E-03	2,52E+02	0,76
<b>2-Hexanone</b>	591-78-6	E6	6,91E-03	1,28E+02	1,15
<b>2-Heptanone</b>	110-43-0	E7	6,91E-03	1,45E+02	2,85
<b>2-Octanone</b>	111-13-7	E12	7,68E-03	1,53E+02	4,75
<b>3-Octanone</b>	106-68-3	E13	5,31E-03	2,04E+02	3,80
<b>Cyclohexanone</b>	108-94-1	E15	3,68E-04	2,34E+03	0,72
<b>Xylène</b>	1330-20-7	G1	2,12E-01	1,36E+01	13,60
<b>Béta-myrcène</b>	123-35-3	J2	2,63E+00	8,21E+00	25,51
<b>Limonène ou alpha-limonène</b>	138-86-3	J6	1,30E+00	4,06E+01	26,97
<b>Hexanal</b>	66-25-1	K1	8,71E-03	1,07E+02	1,96
<b>2-octanal, (E)</b>	2363-89-5	K2	3,00E-03	4,57E+02	6,34
<b>Décanal</b>	112-31-2	K3	7,36E-02	1,21E+02	22,15
<b>2-Heptenal</b>	2463-63-0	K4	2,19E-01	4,64E+00	3,03

Le dernier niveau de sélection (niv. 5) des COVM à prioriser pour le développement de biomarqueurs d'exposition aux moisissures est celui basé sur les propriétés pharmacocinétiques, la capacité d'absorption pulmonaire ( $P_{ba}$ ) et la capacité de bioaccumulation ( $Vd_{ss}$ ). L'idée ici est de cibler des substances qui auront tendance à se concentrer dans le sang lors d'une exposition et donc d'avoir un  $P_{ba}$  parmi les plus élevés des substances restantes. Les composés ayant un  $P_{ba} \geq 100$  sont donc retenus (Figure 2).

Par ailleurs, il serait intéressant de retenir des substances qui sont rapidement éliminées et d'autres qui ont tendance à être bioaccumulées. N'ayant pas d'informations sur la clairance, c'est le  $Vd_{ss}$  qui a été considéré afin d'évaluer la persistance dans l'organisme, ce dernier étant le paramètre le plus indicatif disponible. Un composé ayant un  $Vd_{ss}$  élevé aura tendance à s'accumuler dans les tissus (p. ex. graisses) et serait moins disponible pour la biotransformation; une valeur de  $Vd_{ss} \geq 10$  L/kg est ainsi retenue. Quant aux composés pouvant être éliminés plus rapidement, les composés ayant un  $Vd_{ss} \leq 1$  L/kg sont retenus. Les COVM figurant dans les plages ombragées de la Figure 2 sont donc ceux qui correspondent aux deux critères pharmacocinétiques fixés et ils sont énumérés dans le Tableau 6. Parmi les composés inclus dans la liste de COVM ayant des sources non microbiennes connues du Tableau 6 se trouvent l'éthanol et l'acétone. Ces deux composés sont toutefois exclus, car ils sont bien connus comme étant formés de façon endogène chez l'humain (Garner *et al.*, 2007; Raman *et al.*, 2013). Les sources non microbiennes possibles de ces COVM sont énumérées dans le Tableau A 3.



**Figure 2** Présentation graphique des propriétés pharmacocinétiques ( $Vd_{ss}$  et  $P_{ba}$ ) des 55 COVM retenus au niv. 4 (voir Tableaux 4 et 5 pour les codes assignés aux COVM).

La région colorée en rouge correspond aux COVM sélectionnés pour leur forte affinité avec le sang et leur forte capacité de bioaccumulation. La région en vert correspond aux

**substances ayant une forte affinité avec le sang et une faible capacité de bioaccumulation (c.-à-d., peu de chance d'être persistants).**

**Tableau 6 COVM restants sélectionnés sur la base de leurs propriétés pharmacocinétiques**

Potentiel de bioaccumulation	Sans autre source connue	Autre source connue
Bioaccumulable	Chalcogran (Z) 2-octanol 3-nonèn-1-ol (Z) 2-nonanone 6-undecanone Hexanoate de pentyle	1-octanol Décanal
Non bioaccumulable	3-pentanol 1-pentèn-3-ol 2-pentèn-1-ol (Z) Hexan-4-olide	Éthanol* 1-propanol** 2-pentanol 3-méthyl-1-butanol** Acétone* 2-butanone** Cyclopentanone 2-pentanone Cyclohexanone** Acétate d'éthyle**

\* Substances à exclure, car présentes de façon endogène chez l'humain;

\*\* Substances réglementées par le *Règlement sur la santé et la sécurité du travail* du Québec.

Le schéma de la Figure 3 montre les résultats finaux de la sélection des COVM, avec un total de 20 COVM retenus, en incluant les réductions accomplies à chacune des étapes (niv. 1-5). La réduction finale des COVM est importante, au vu du nombre initial de 548 substances, soit globalement 96 %. Parmi les COVM retenus, certains ont aussi des sources non microbiennes. Ils n'ont pas été écartés, car à ce stade-ci, la fréquence et les niveaux auxquels on peut s'attendre de ces composés provenant d'une source microbienne par rapport aux autres sources n'est pas bien établi. Il est possible que, malgré que des sources potentielles soient non microbiennes, la présence de ces COVM à hautes concentrations soit quand même indicatrice de moisissures.

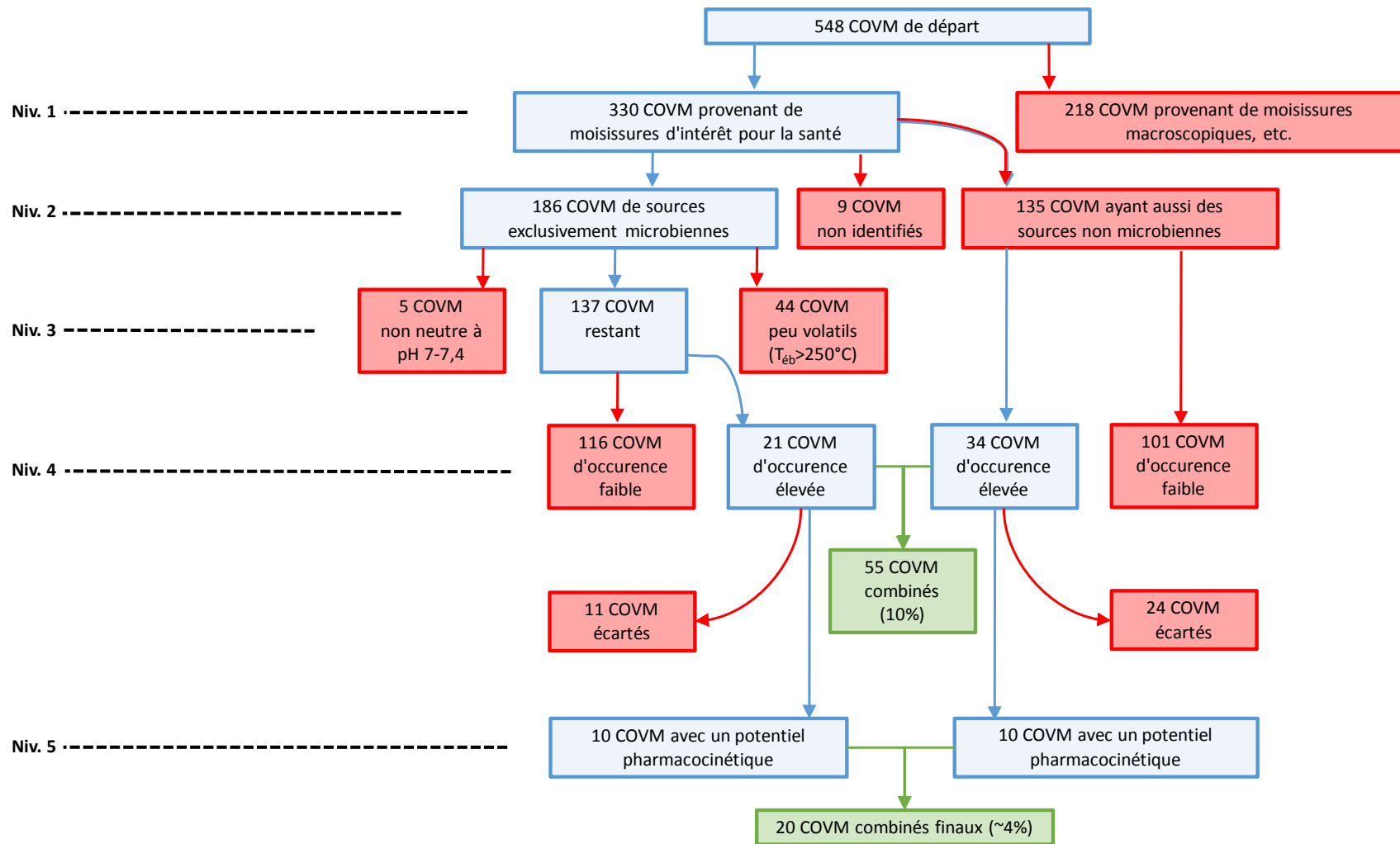


Figure 3 Résultats finaux de la sélection des COVM.

#### 4.5 Recommandations

Les COVM sont des composés mesurables, dans l'air et dans les matrices biologiques (p. ex. sang), par des procédures expérimentales comprenant la GC-MS comme méthode d'analyse. La méthode d'extraction par micro-extraction sur phase solide (SPME) dans l'espace de tête est facile à implémenter pour des COV dans les matrices biologiques et devrait s'appliquer aussi pour les COVM dans un contexte de biosurveillance. Comparativement aux autres méthodes, elle ne requiert pas de traitement d'échantillon autre que le réchauffement, elle est plus propre pour l'appareillage, car seulement des substances volatiles adsorbées sur la fibre sont injectées dans la colonne pour séparation et détection. Par ailleurs, parmi les produits rassemblés dans le Tableau 6, des méthodes utilisant la GC-MS ont été développées et exploitées (Beck, Mahoney, Cook et Gee, 2012; Fiedler *et al.*, 2001; Martín, Córdoba, Benito, Aranda et Asensio, 2003; Matysik, S. *et al.*, 2009; Sahlberg *et al.*, 2013; Schleibinger, H., 2002).

Ne nécessitant pas un échantillonnage invasif, l'urine serait évidemment la matrice idéale pour le confort du travailleur. Malheureusement, étant donné le manque d'information sur la cinétique des COVM (élimination urinaire) et leur caractère lipophile, la matrice biologique à privilégier, dans un premier temps, pour amorcer le développement de biomarqueurs de COVM devra être le sang. Les raisons sont que (i) cette matrice est relativement facilement accessible malgré son prélèvement invasif, (ii) l'utilisation de la matrice sanguine est une pratique courante et repose sur des procédures expérimentales bien optimisées, (iii) les propriétés ( $V_{d_{ss}}$ , lipophilie,  $P_{ba}$ ) des COVM inchangés sélectionnés supposent que des concentrations sanguines seront plus élevées que dans les autres matrices fréquemment utilisées (urine, air expiré, salive). Lors d'études cinétiques subséquentes, il sera important d'évaluer les concentrations urinaires des COVM inchangés ainsi que d'identifier leurs métabolites. La technique SPME, qui est généralement exploitée lors de l'analyse des COV dans le sang, convient également pour l'analyse de l'urine. De ce fait, si les niveaux sont mesurables, la matrice urinaire sera assurément une option à considérer.

Lors d'une exposition par inhalation, les gaz sont facilement absorbés dans le sang et se distribuent selon leur affinité avec les tissus. Quel que soit le composé volatil, lors d'une période prolongée d'exposition, celui-ci atteindra des concentrations proportionnelles à son  $P_{ba}$ . Les substances retenues ont toutes une valeur estimée de  $P_{ba}$  supérieure à 100, signifiant que si l'état stationnaire est atteint lors d'un échantillonnage sanguin, la concentration de COVM devrait se rapprocher d'une valeur qui est de 100 fois ou plus celle qui se retrouve dans l'air respiré. Puisque les valeurs de  $P_{ba}$  sont jusqu'à maintenant estimées, il sera utile d'en faire une mesure expérimentale pour les COVM retenus.

Pour effectuer de la biosurveillance en milieu de travail avec ce type de composé, il serait judicieux de prélever le sang du travailleur avant et après son quart de travail. La raison est qu'il est possible que le travailleur ait été exposé à l'extérieur de l'enceinte de travail. La différence des niveaux de COVM sanguins entre les quarts de travail pourrait donner des informations importantes sur le lieu de l'exposition. Par exemple, une augmentation des niveaux suggérerait une exposition au travail alors qu'une diminution indiquerait une source autre.

En plus des autres COVM, les produits qui ont le potentiel d'être bioaccumulés pourraient ajouter de l'information sur l'exposition. Un échantillonnage échelonné sur plusieurs journées de travail pourrait aider à mieux confirmer l'exposition aux moisissures dans le lieu de travail avec

une augmentation des niveaux sanguins au cours de la semaine. N'ayant pas d'information sur la demi-vie à ce moment-ci, il est difficile d'établir une stratégie exacte en ce sens. Des études pharmacocinétiques seront nécessaires pour mieux caractériser la demi-vie des produits retenus afin de permettre une meilleure interprétation de l'exposition aux COVM.

Dans le cas où une utilisation de COVM ayant une possible source autre que les moisissures serait maintenue, il sera important d'éviter de sauter rapidement aux conclusions, mais de bien déterminer les possibles sources non fongiques présentes (ex. : nourriture, tapis, solvants, peintures, produits de cirage, déodorants, parfums). Dans la liste proposée dans le Tableau 5, certains composés volatils sont régis par le *Règlement sur la santé et la sécurité du travail* au Québec. En effet, ces substances, également dégagées par des sources non microbiennes, peuvent être fréquemment présentes dans l'air ambiant des lieux de travail. Par conséquent, elles ne devraient pas être considérées isolément pour la présente optique de biosurveillance, mais plutôt en association avec d'autres COVM, davantage spécifiques aux flores fongique et bactérienne. De plus, les substances pour lesquelles aucune autre source n'a été identifiée dans cette revue de la littérature ne garantissent pas qu'il n'y ait pas d'autres sources possibles.

L'objectif ultime de la présente étude étant de sélectionner des COVM ayant un bon potentiel comme biomarqueurs, il est pertinent d'établir les connaissances actuelles sur la méthodologie d'évaluation de ces composés dans l'air. Un recensement d'informations relatives au prélèvement et à l'analyse dans l'air des composés des Tableaux 4 et 5 est présenté au Tableau A 3. En effet, puisque toute démarche menant à l'utilisation d'un composé chimique pour de la biosurveillance doit passer par la meilleure caractérisation possible de son exposition, particulièrement par inhalation dans ce contexte-ci. Le fait que, pour certains composés, des méthodes d'évaluation dans l'air soient déjà reconnues ou bien établies pourrait favoriser certains composés par rapport à d'autres dans le choix d'un biomarqueur.

La liste de composés restants après les différents niveaux de sélection dans ce rapport doit être considérée comme une suggestion de COVM initiaux pour amorcer le développement de cette approche de biosurveillance dans l'évaluation de l'exposition aux moisissures et ne doit pas être restrictive. Éventuellement, des raffinements d'une telle approche de biosurveillance pourraient nécessiter l'ajout de COVM qui n'ont pas été priorisés ici. Par exemple, les substances ayant été détectées dans plusieurs espèces de moisissures ont été priorisées ici, mais il pourrait être souhaitable d'ajouter des COVM spécifiques à une espèce de moisissures dans l'analyse des COVM sanguins (ou urinaires). Cela pourrait ajouter de l'information très pertinente pour l'identification des espèces fongiques qui contaminent le milieu de travail.

Il est à noter que les niveaux de concentration de COVM anticipés dans les lieux de travail visés par cette étude pourraient être très inférieurs aux niveaux de COV habituellement présents dans une multitude de milieux de travail. Puisque des données permettant de corrélérer la présence de COVM dans l'air à la quantité de ces COVM absorbés par le travailleur à la suite d'une exposition par inhalation seront nécessaires, la confirmation de la présence et la quantification de ces COVM devront être effectuées par des méthodes d'évaluation dans l'air ayant une sensibilité et une spécificité optimales pour les faibles niveaux attendus. Les méthodes typiques d'hygiène du travail n'ont habituellement pas le niveau de performance requis pour quantifier ces niveaux de concentrations, qui se rapprocheraient du bruit de fond environnemental émanant d'autres sources dans certains cas ou encore qui serait à évaluer dans un contexte se rapprochant de la qualité de l'air intérieur. À cet effet, des méthodes

d'analyse de type air entier, par exemple les cannettes sous vide ou les tubes à désorption thermique couplés à un GC-MS, pourraient être préconisées pour ce genre d'évaluation.

De même que pour l'air, les méthodes d'analyses GC-MS utilisées pour les matrices biologiques permettent généralement d'analyser plusieurs analytes par échantillon et cela devrait être privilégié dans une approche destinée à associer la présence de COVM sanguins à celle de moisissures en milieu de travail. Plus le nombre, la spécificité et les concentrations des COVM sanguins seront importants, plus la confiance en la présence fongique sera importante. Des études d'association seront évidemment à envisager pour valider une telle approche.

Une validation expérimentale du présent concept est évidemment nécessaire. Il convient, pour y aspirer, de procéder à la réalisation des points importants suivants :

- i) Étude approfondie des concentrations de COVM et de leurs taux d'émission en fonction de paramètres tels que l'âge des moisissures et leur intensité de prévalence dans les lieux de travail, ce qui favoriserait la définition des seuils des concentrations permettant de considérer une contamination fongique;
- ii) Réalisation de modélisations toxicocinétiques permettant d'établir la distribution des COVM dans les matrices biologiques, afin de faire un choix de matrice en fonction du produit volatil considéré;
- iii) Étude des métabolites des COVM afin d'envisager l'utilisation d'autres matrices, par exemple l'urine dont le prélèvement est non invasif;
- iv) Validation de modèles toxicocinétiques des biomarqueurs d'exposition aux moisissures avec des expositions dans des conditions contrôlées en laboratoire;
- v) Études approfondies sur le terrain dans des conditions réelles pour valider l'approche de biosurveillance;
- vi) Expérimentations sur l'animal voire sur l'humain permettant de déterminer si ces COVM présentent un risque de toxicité non négligeable.

L'ensemble de ces points permettra ainsi de mieux comprendre : i) le lien entre la présence de microorganismes et les concentrations des COVM dans l'air, ii) le lien entre les concentrations dans l'air et celles dans les matrices biologiques (Kim, J. L. *et al.*, 2007). Il sera alors possible d'établir des protocoles standardisés d'échantillonnage et d'analyse, tout en assurant la qualité et la robustesse des résultats obtenus.

## 5. CONCLUSION

Ce bilan des connaissances a permis initialement de colliger 548 COVM. Toutes ces substances provenaient d'émissions de nombreuses espèces de moisissures. En s'aidant de plusieurs critères de discrimination (p. ex : intérêt pour la santé, paramètres physicochimiques, occurrence), ce nombre a été réduit afin de permettre de procéder à un choix éclairé des COVM ayant un meilleur potentiel pour servir de marqueurs biologiques. L'examen des paramètres pharmacocinétiques (estimés ou expérimentaux) correspondants a permis de faire un ciblage encore plus pointu, en réduisant davantage le nombre de COVM retenus et d'établir, par conséquent, une liste finale de 20 COVM (une réduction de 96 % par rapport au nombre initial de COVM colligés). Certains COVM sont spécifiques aux moisissures alors que d'autres ont des sources non microbiennes et leur utilisation comme biomarqueurs doit être considérée avec précaution. Par ailleurs, au vu de leurs paramètres, ces derniers représentent des candidats potentiels pour la biosurveillance ou pour compléter la surveillance directe des moisissures.



## BIBLIOGRAPHIE

- Abbott, S. M., Elder, J. B., Španel, P. et Smith, D. (2003). Quantification of acetonitrile in exhaled breath and urinary headspace using selected ion flow tube mass spectrometry. *International Journal of Mass Spectrometry*, 228(2-3) 655-665.
- Amann, A., de Lacy Costello, B., Miekisch, W., Schubert, J., Buszewski, B., Pleil, J., ...Risby, T. (2014). The human volatilome: Volatile organic compounds (VOCs) in exhaled breath, skin emanations, urine, feces and saliva. *Journal of Breath Research*, 8(3), 034001. doi:10.1088/1752-7155/8/3/034001
- Antonucci, A., Vitali, M., Avino, P., Manigrasso, M. et Protano, C. (2016). Sensitive multiresidue method by HS-SPME/GC-MS for 10 volatile organic compounds in urine matrix: A new tool for biomonitoring studies on children. *Analytical and Bioanalytical Chemistry*, 408(21), 5789-5800. doi:10.1007/s00216-016-9682-x
- Araki, A., Eitaki, Y., Kawai, T., Kanazawa, A., Takeda, M. et Kishi, R. (2009). Diffusive sampling and measurement of microbial volatile organic compounds in indoor air. *Indoor Air*, 19(5), 421-432. doi:10.1111/j.1600-0668.2009.00606.x
- Araki, A., Kanazawa, A., Kawai, T., Eitaki, Y., Morimoto, K., Nakayama, K., ...Kishi, R. (2012). The relationship between exposure to microbial volatile organic compound and allergy prevalence in single-family homes. *Science of the Total Environment*, 423 18-26. doi:http://dx.doi.org/10.1016/j.scitotenv.2012.02.026
- Aranda-Rodriguez, R., Cabecinha, A., Harvie, J., Jin, Z., Marchand, A., Tardif, R., ...Haddad, S. (2015). A method for quantification of volatile organic compounds in blood by SPME-GC-MS/MS with broader application: From non-occupational exposure population to exposure studies. *Journal of Chromatography B*, 992, 76-85. doi:http://dx.doi.org/10.1016/j.jchromb.2015.04.020
- Bajtarevic, A., Ager, C., Pienz, M., Klieber, M., Schwarz, K., Ligor, M., ... Amann, A. (2009). Noninvasive detection of lung cancer by analysis of exhaled breath. *BMC Cancer*, 9(1) 348-364.
- Bari, M. A., Kindzierski, W. B., Wheeler, A. J., Héroux, M.-È. et Wallace, L. A. (2015). Source apportionment of indoor and outdoor volatile organic compounds at homes in Edmonton, Canada. *Building and Environment*, 90, 114-124. doi:http://dx.doi.org/10.1016/j.buildenv.2015.03.023
- Beck, J. J., Mahoney, N. E., Cook, D. et Gee, W. S. (2012). Generation of the volatile spiroketals conophthorin and chalcogran by fungal spores on polyunsaturated fatty acids common to almonds and pistachios. *Journal of Agricultural and Food Chemistry*, 60(48), 11869-11876. doi:10.1021/jf304157q
- Blomberg, L. et Widmark, G. (1975). Separation of fresh tobacco smoke on a packed polar gas chromatographic column prior to on-line analysis by gas chromatography-mass spectrometry using a non-polar capillary column. *Journal of Chromatography*, 106(1), 59-71.
- Blount, B. C., Kobelski, R. J., McElprang, D. O., Ashley, D. L., Morrow, J. C., Chambers, D. M. et Cardinali, F. L. (2006). Quantification of 31 volatile organic compounds in whole blood using solid-phase microextraction and gas chromatography-mass spectrometry. *Journal of Chromatography B*, 832(2), 292-301. doi:http://dx.doi.org/10.1016/j.jchromb.2006.01.019
- Borchers, A. T., Chang, C. et Gershwin, M. E. (2017). Mold and human health: A reality check. *Clinical Reviews in Allergy and Immunology*, 52(3), 305-322. doi:10.1007/s12016-017-8601-z

- Bos, L. D., Sterk, P. J. et Schultz, M. J. (2013). Volatile metabolites of pathogens: a systematic review. *PLoS Pathogens*, 9(5), e1003311. doi:10.1371/journal.ppat.1003311
- Cao, W. et Duan, Y. (2006). Breath analysis: Potential for clinical diagnosis and exposure Assessment. *Clinical Chemistry*, 52(5), 800-811. Tiré de <http://clinchem.aaccjnls.org/content/52/5/800.abstract>
- Cao, W. et Duan, Y. (2007). Current status of methods and techniques for breath analysis. *Critical Reviews in Analytical Chemistry*, 37(1) 3-13.
- Caro, J. et Gallego, M. (2009). Environmental and biological monitoring of volatile organic compounds in the workplace. *Chemosphere*, 77(3), 426-433. doi:<http://dx.doi.org/10.1016/j.chemosphere.2009.06.034>
- Castellanos, M., Xifra, G., Fernandez-Real, J. M. et Sanchez, J. M. (2016). Breath gas concentrations mirror exposure to sevoflurane and isopropyl alcohol in hospital environments in non-occupational conditions. *Journal of Breath Research*, 10(1), 016001. doi:10.1088/1752-7155/10/1/016001
- Chin, J. Y., Godwin, C., Parker, E., Robins, T., Lewis, T., Harbin, P. et Batterman, S. (2014). Levels and sources of volatile organic compounds in homes of children with asthma. *Indoor Air*, 24(4), 403-415. doi:10.1111/ina.12086
- Choi, H., Schmidbauer, N. et Bornehag, C.-G. (2016). Non-microbial sources of microbial volatile organic compounds. *Environmental Research*, 148 127-136. doi:<http://dx.doi.org/10.1016/j.envres.2016.03.026>
- Choi, H., Schmidbauer, N. et Bornehag, C. G. (2017). Volatile organic compounds of possible microbial origin and their risks on childhood asthma and allergies within damp homes. *Environment International*, 98, 143-151. doi:10.1016/j.envint.2016.10.028
- Claeson, A. S., Sandstrom, M. et Sunesson, A. L. (2007). Volatile organic compounds (VOCs) emitted from materials collected from buildings affected by microorganisms. *Journal of Environmental Monitoring*, 9(3), 240-245. doi:10.1039/B614766F
- Cumeras, R., Aksenov, A. A., Pasamontes, A., Fung, A. G., Cianchetta, A. N., Doan, H., ...Davis, C. E. (2016). Identification of fungal metabolites from inside Gallus gallus domesticus eggshells by non-invasively detecting volatile organic compounds (VOCs). *Analytical and Bioanalytical Chemistry*, 408(24), 6649-6658. doi:10.1007/s00216-016-9778-3
- Destailats, H., Maddalena, R. L., Singer, B. C., Hodgson, A. T. et McKone, T. E. (2008). Indoor pollutants emitted by office equipment: A review of reported data and information needs. *Atmospheric Environment*, 42(7), 1371-1388. doi:<http://dx.doi.org/10.1016/j.atmosenv.2007.10.080>
- Dinh, T. V., Kim, S. Y., Son, Y. S., Choi, I. Y., Park, S. R., Sunwoo, Y. et Kim, J. C. (2015). Emission characteristics of VOCs emitted from consumer and commercial products and their ozone formation potential. *Environmental Science and Pollution Research*, 22(12), 9345-9355. doi:10.1007/s11356-015-4092-8
- Dubois, L. M., Perrault, K. A., Stefanuto, P. H., Koschinski, S., Edwards, M., McGregor, L. et Focant, J. F. (2017). Thermal desorption comprehensive two-dimensional gas chromatography coupled to variable-energy electron ionization time-of-flight mass spectrometry for monitoring subtle changes in volatile organic compound profiles of human blood. *Journal of Chromatography A*, 1501, 117-127. doi:10.1016/j.chroma.2017.04.026
- Dunkel, M., Schmidt, U., Struck, S., Berger, L., Gruening, B., Hossbach, J., ...Preissner, R. (2009a). SuperScent—a database of flavors and scents. *Nucleic Acids Research*, 37(Database issue), D291-D294. doi:10.1093/nar/gkn695

- Dunkel, M., Schmidt, U., Struck, S., Berger, L., Gruening, B., Hossbach, J., ...Preissner, R. (2009b). SuperScent—a database of flavors and scents. *Nucleic Acids Research*, 37(suppl\_1), D291-D294. doi:10.1093/nar/gkn695
- Elke, K., Begerow, J., Oppermann, H., Kramer, U., Jermann, E. et Dunemann, L. (1999). Determination of selected microbial volatile organic compounds by diffusive sampling and dual-column capillary GC-FID – A new feasible approach for the detection of an exposure to indoor mould fungi? *Journal of Environmental Monitoring*, 1(5), 445-452.
- Fiedler, K., Schütz, E. et Geh, S. (2001). Detection of microbial volatile organic compounds (MVOCs) produced by moulds on various materials. *International Journal of Hygiene and Environmental Health*, 204(2-3) 111-121.
- Garcia-Alcega, S., Nasir, Z. A., Ferguson, R., Whitby, C., Dumbrell, A. J., Colbeck, I., ...Coulon, F. (2017). Fingerprinting outdoor air environment using microbial volatile organic compounds (MVOCs) – A review. *TrAC Trends in Analytical Chemistry*, 86 75-83. doi:https://doi.org/10.1016/j.trac.2016.10.010
- Garner, C. E., Smith, S., de Lacy Costello, B., White, P., Spencer, R., Probert, C. S. et Ratcliffe, N. M. (2007). Volatile organic compounds from feces and their potential for diagnosis of gastrointestinal disease. *The FASEB Journal*, 21(8), 1675-1688. doi:10.1096/fj.06-6927com
- Gerritsen, M. G., Brinkman, P., Escobar, N., Bos, L. D., de Heer, K., Meijer, M., ...Sterk, P. J. (2017). Profiling of volatile organic compounds produced by clinical *Aspergillus* isolates using gas chromatography-mass spectrometry. *Medical Mycology*, 56(2), 253-256. doi:10.1093/mmy/myx035
- Giardina, M. et Olesik, S. V. (2003). Application of low-temperature glassy carbon-coated macrofibers for solid-phase microextraction analysis of simulated breath volatiles. *Analytical Chemistry*, 75(7), 1604-1614.
- Hakkola, M., Saarinen, L. et Pekari, K. (2001). Exposure to Gasoline Vapour during Offloading of Tankers and Railway Wagons and Biological Multicomponent Monitoring. *Journal of Occupational Health*, 43(5), 287-290. doi:10.1539/joh.43.287
- Heinrich-Ramm, R., Jakubowski, M., Heinzow, B., Christensen, J. M., Olsen, E. et Hertel, O. (2000). Biological monitoring for exposure to volatile organic compounds (VOCs). *Pure Applied Chemistry*, 72(3), 385-436. doi:10.1351/pac200072030385
- Hurrass, J., Heinzow, B., Aurbach, U., Bergmann, K.-C., Bufe, A., Buzina, W., ...Wiesmüller, G. A. (2017). Medical diagnostics for indoor mold exposure. *International Journal of Hygiene and Environmental Health*, 220(2), 305-328. doi:https://doi.org/10.1016/j.ijheh.2016.11.012
- Hussain, A., Tian, M.-Y., He, Y.-R. et Lei, Y.-Y. (2010). Differential fluctuation in virulence and VOC profiles among different cultures of entomopathogenic fungi. *Journal of Invertebrate Pathology*, 104(3), 166-171. doi:http://dx.doi.org/10.1016/j.jip.2010.03.004
- Imbriani, M. et Ghittori, S. (2005). Gases and organic solvents in urine as biomarkers of occupational exposure: a review. *International Archives of Occupational and Environmental Health*, 78(1), 1-19. doi:10.1007/s00420-004-0544-z
- Jakubowski, M. (2012). Biological monitoring versus air monitoring strategies in assessing environmental-occupational exposure. *J Environ Monit*, 14(2), 348-352. doi:10.1039/c1em10706b
- Janasik, B., Jakubowski, M., Wesolowski, W. et Kucharska, M. (2010). Unmetabolized VOCs in urine as biomarkers of low level occupational exposure. *International Journal of Occupational Medicine and Environmental Health*, 23(1), 21-26. doi:10.2478/v10001-010-0003-x

- Karl, T., Prazeller, P., Mayr, D., Jordan, A., Rieder, J., Fall, R. et Lindinger, W. (2001). Human breath isoprene and its relation to blood cholesterol levels: New measurements and modeling. *Journal of Applied Physiology*, 91(2), 762–770.
- Kim, J. H., Moon, J. Y., Park, E.-Y., Lee, K.-H. et Hong, Y.-C. (2011). Changes in oxidative stress biomarker and gene expression levels in workers exposed to volatile organic compounds. *Industrial Health*, 49(1), 8-14. doi:10.2486/indhealth.MS1112
- Kim, J. L., Elfman, L., Mi, Y., Wieslander, G., Smedje, G. et Norback, D. (2007). Indoor molds, bacteria, microbial volatile organic compounds and plasticizers in schools--associations with asthma and respiratory symptoms in pupils. *Indoor Air*, 17(2), 153-163. doi:10.1111/j.1600-0668.2006.00466.x
- Kim, K.-H., Jahan, S. A. et Kabir, E. (2012). A review of breath analysis for diagnosis of human health. *Trends in Analytical Chemistry*, 33 1-8.
- Knöppel, H. et Schauenburg, H. (1989). Screening of household products for the emission of volatile organic compounds. *Environment International*, 15(1-6), 413-418. doi:http://dx.doi.org/10.1016/0160-4120(89)90056-1
- Konuma, R., Umezawa, K., Mizukoshi, A., Kawarada, K. et Yoshida, M. (2015). Analysis of microbial volatile organic compounds produced by wood-decay fungi. *Biotechnology Letters*, 37(9), 1845-1852. doi:10.1007/s10529-015-1870-9
- Korpi, A., Jarnberg, J. et Pasanen, A. L. (2009). Microbial volatile organic compounds. *Crit Rev Toxicol*, 39(2), 139-193. doi:10.1080/10408440802291497
- Kuske, M., Romain, A.-C. et Nicolas, J. (2005). Microbial volatile organic compounds as indicators of fungi. Can an electronic nose detect fungi in indoor environments? *Building and Environment*, 40(6), 824-831. doi:http://dx.doi.org/10.1016/j.buildenv.2004.08.012
- Lemfack, M. C., Gohlke, B. O., Toguem, S. M. T., Preissner, S., Piechulla, B. et Preissner, R. (2018). mVOC 2.0: a database of microbial volatiles. *Nucleic Acids Res*, 46(D1), D1261-D1265. doi:10.1093/nar/gkx1016
- Lemfack, M. C., Nickel, J., Dunkel, M., Preissner, R. et Piechulla, B. (2014). mVOC: A database of microbial volatiles. *Nucleic Acids Research*, 42(Database issue), D744-748. doi:10.1093/nar/gkt1250
- Lemire, S., Ashley, D., Olaya, P., Romieu, I., Welch, S., Meneses-Gonzalez, F. et Hernandez-Avila, M. (2004). Environmental exposure of commuters in Mexico City to volatile organic compounds as assessed by blood concentrations, 1998. *Salud Publica de Mexico*, 46(1), 32-38.
- Lord, H., Yu, Y., Segal, A. et Pawliszyn, J. (2002). Breath analysis and monitoring by membrane extraction with sorbent interface. *Analytical Chemistry*, 74(21), 5650-5657.
- Malta-Vacas, J., Viegas, S., Sabino, R. et Viegas, C. (2012). Fungal and microbial volatile organic compounds exposure assessment in a waste sorting plant. *Journal of Toxicology and Environmental Health A*, 75(22-23), 1410-1417. doi: 10.1080/15287394.2012.721175
- Marchand, A., Aranda-Rodriguez, R., Tardif, R., Nong, A. et Haddad, S. (2016). Evaluation and modeling of the impact of coexposures to VOC mixtures on urinary biomarkers. *Inhalation Toxicology*, 28(6), 260-273. doi:10.3109/08958378.2016.1162232
- Martin, A., Córdoba, J. J., Benito, M., J., Aranda, E. et Asensio, M. A. (2003). Effect of *Penicillium chrysogenum* and *Debaryomyces hansenii* on the volatile compounds during controlled ripening of pork loins. *International Journal of Food Microbiology*, 84(3), 327-338. doi: https://doi.org/10.1016/S0168-1605(02)00474-9
- Masuck, I., Hutzler, C. et Luch, A. (2011). Estimation of dermal and oral exposure of children to scented toys: analysis of the migration of fragrance allergens by dynamic headspace

- GC-MS. *Journal of Separation Science*, 34(19), 2686-2696. doi: 10.1002/jssc.201100360
- Matysik, S., Herbarth, O. et Mueller, A. (2008). Determination of volatile metabolites originating from mould growth on wall paper and synthetic media. *Journal of Microbiological Methods*, 75(2), 182-187. doi: <http://dx.doi.org/10.1016/j.mimet.2008.05.027>
- Matysik, S., Herbarth, O. et Mueller, A. (2009). Determination of microbial volatile organic compounds (MVOCs) by passive sampling onto charcoal sorbents. *Chemosphere*, 76 114-119.
- Maule, A. L., Proctor, S. P., Blount, B. C., Chambers, D. M. et McClean, M. D. (2016). Volatile organic compounds in blood as biomarkers of exposure to JP-8 jetfuel among US Air Force personnel. *Journal of occupational and Environmental Medicine*, 58(1), 24-29. doi:10.1097/jom.0000000000000611
- Mensah-Attipoe, J. et Täubel, M. (2017). Analysis approaches for fungi in indoor Environmental assessments. Dans C. Viegas, S. Viegas, A. Gomes, M. Täubel et R. Sabino (édit.), *Exposure to Microbiological Agents in Indoor and Occupational Environments* (p. 109-127). Cham: Springer International Publishing.
- Micheluz, A., Manente, S., Rovea, M., Slanzi, D., Varese, G. C., Ravagnan, G. et Formenton, G. (2016). Detection of volatile metabolites of moulds isolated from a contaminated library. *Journal of Microbiological Methods*, 128 34-41. doi:10.1016/j.mimet.2016.07.004
- Milanowski, M., Pomastowski, P., Ligor, T. et Buszewski, B. (2017). Saliva - Volatile biomarkers and profiles. *Critical Reviews in Analytical Chemistry*, 47(3), 251-266. doi:10.1080/10408347.2016.1266925
- Neerincx, A. H., Geurts, B. P., Habets, M. F. J., Booij, J. A., Loon, J. v., Jansen, J. J., ...Kluijtmans, L. A. J. (2016). Identification of *Pseudomonas aeruginosa* and *Aspergillus fumigatus* mono- and co-cultures based on volatile biomarker combinations. *Journal of Breath Research*, 10(1), 016002. Tiré de <http://stacks.iop.org/1752-7163/10/i=1/a=016002>
- Persoons, R., Parat, S., Stoklov, M., Perdrix, A. et Maitre, A. (2010). Critical working tasks and determinants of exposure to bioaerosols and MVOC at composting facilities. *International Journal of Hygiene and Environmental Health*, 213(5), 338-347. doi:10.1016/j.ijheh.2010.06.001
- Peyret, T., Poulin, P. et Krishnan, K. (2010). A unified algorithm for predicting partition coefficients for PBPK modeling of drugs and environmental chemicals. *Toxicology and Applied Pharmacology*, 249(3), 197-207. doi:10.1016/j.taap.2010.09.010
- Pieckova, E. et Jesenska, Z. (1999). Microscopic fungi in dwellings and their health implications in humans. *Annals of Agricultural and Environmental Medicine*, 6(1), 1-11.
- Pleil, J. D., Stiegel, M. A. et Risby, T. H. (2013). Clinical breath analysis: Discriminating between human endogenous compounds and exogenous (environmental) chemical confounders. *Journal of Breath Research*, 7(1), 017107. doi:10.1088/1752-7155/7/1/017107
- Poulin, P. et Krishnan, K. (1996). A mechanistic algorithm for predicting blood: Air partition coefficients of organic chemicals with the consideration of reversible binding in hemoglobin. *Toxicology and Applied Pharmacology*, 136(1), 131-137. doi:10.1006/taap.1996.0016
- Poulin, P. et Theil, F. P. (2000). A priori prediction of tissue: Plasma partition coefficients of drugs to facilitate the use of physiologically-based pharmacokinetic models in drug discovery. *Journal of Pharmaceutical Sciences*, 89(1), 16-35. doi:10.1002/(sici)1520-6017(200001)89:1<16::aid-jps3>3.0.co;2-e

- Poulin, P. et Theil, F. P. (2002). Prediction of pharmacokinetics prior to in vivo studies. 1. mechanism-based prediction of volume of distribution. *Journal of Pharmaceutical Sciences*, 91(1), 129-156. doi:<https://doi.org/10.1002/jps.10005>
- Raman, M., Ahmed, I., Gillevet, P. M., Probert, C. S., Ratcliffe, N. M., Smith, S., ...Rioux, K. P. (2013). Fecal microbiome and volatile organic compound metabolome in obese humans with nonalcoholic fatty liver disease. *Clinical Gastroenterology and Hepatology*, 11(7), 868-875. doi:<https://doi.org/10.1016/j.cgh.2013.02.015>
- Romieu, I., Ramirez, M., Meneses, F., Ashley, D., Lemire, S., Colome, S., ...Hernandez-Avila, M. (1999). Environmental exposure to volatile organic compounds among workers in Mexico City as assessed by personal monitors and blood concentrations. *Environmental Health Perspectives*, 107(7), 511-515. Tiré de <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC1566663/>
- Ryan, T. J. et Beaucham, C. (2013). Dominant microbial volatile organic compounds in 23 US homes. *Chemosphere*, 90(3), 977-985. doi:<http://dx.doi.org/10.1016/j.chemosphere.2012.06.066>
- Saarinen, L., Hakola, M., Pekari, K., Lappalainen, K. et Aitio, A. (1998). Exposure of gasoline road-tanker drivers to methyl tert-butyl ether and methyl tert-amyl ether. *International Archives of Occupational and Environmental Health*, 71(2), 143-147.
- Sahlberg, B., Gunnbjörnsdóttir, M., Soon, A., Jogi, R., Gislason, T., Wieslander, G., ...Norback, D. (2013). Airborne molds and bacteria, microbial volatile organic compounds (MVOC), plasticizers and formaldehyde in dwellings in three North European cities in relation to sick building syndrome (SBS). *Science of The Total Environment*, 444. 433-440. doi:<http://dx.doi.org/10.1016/j.scitotenv.2012.10.114>
- Salthammer, T. (1997). Emission of volatile Organic Ccompounds from furniture coatings. *indoor air*, 7(3), 189-197. doi:10.1111/j.1600-0668.1997.t01-1-00004.x
- Sampson, M. M., Chambers, D. M., Pazo, D. Y., Moliere, F., Blount, B. C. et Watson, C. H. (2014). Simultaneous analysis of 22 volatile organic compounds in cigarette smoke using gas sampling bags for high-throughput solid-phase microextraction. *Analytical Chemistry*, 86(14), 7088-7095. doi:10.1021/ac5015518
- Sanchez, J. M. et Sacks, R. D. (2003). GC Analysis of human breath with A series-coupled column ensemble and A multibed sorption trap. *Analytical Chemistry*, 75(10), 2231-2236.
- Schleibinger, H. (2002). Microbial volatile organic compounds (MVOC) as indicators for fungal damage. *Proceedings of Indoor Air*, 707.
- Schleibinger, H., Keller, R. et Rüden, H. (2004). Indoor Air Pollution by Microorganisms and Their Metabolites. Dans P. Pluschke (Édit.), *Air Pollution: Indoor Air Pollution* (p. 149-177). Berlin, Heidelberg: Springer Berlin Heidelberg.
- Schleibinger, H., Laussmann, D., Bornehag, C. G., Eis, D. et Rueden, H. (2008). Microbial volatile organic compounds in the air of moldy and mold-free indoor environments. *Indoor Air*, 18(2), 113-124. doi:10.1111/j.1600-0668.2007.00513.x
- Schleibinger, H., Laussmann, D., Brattig, C., Mangler, M., Eis, D. et Ruden, H. (2005). Emission patterns and emission rates of MVOC and the possibility for predicting hidden mold damage? *Indoor Air*, 15, 98-104. doi:10.1111/j.1600-0668.2005.00349.x
- Schuchardt, S. et Kruse, H. (2009). Quantitative volatile metabolite profiling of common indoor fungi: Relevancy for indoor air analysis. *Journal of Basic Microbiology*, 49(4), 350-362.
- Schuchardt, S. et Strube, A. (2013). Microbial volatile organic compounds in moldy interiors: A long-term climate chamber study. *Journal of Basic Microbiology*, 53(6), 532-538. doi:10.1002/jobm.201200056

- Shorter, C., Taubel, M., Pierse, N., Douwes, J., Howden-Chapman, P., Hyvarinen, A. et Crane, J. (2016). Objective assessment of domestic mold contamination using quantitative PCR. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*, 137(2), 622-624. doi:10.1016/j.jaci.2015.06.039
- Singer, B. C., Coleman, B. K., Destailhats, H., Hodgson, A. T., Lunden, M. M., Weschler, C. J. et Nazaroff, W. W. (2006). Indoor secondary pollutants from cleaning product and air freshener use in the presence of ozone. *Atmospheric Environment*, 40(35), 6696-6710. doi:http://dx.doi.org/10.1016/j.atmosenv.2006.06.005
- Spanel, P., Davies, S. et Smith, D. (1999). Quantification of breath isoprene using the selected ion flow tube mass spectrometric analytical method. *Rapid Communication in Mass Spectrometry*, 13(17), 1733-1738.
- Steinemann, A. (2015). Volatile emissions from common consumer products. *Air Quality, Atmosphere & Health*, 8(3), 273-281. doi:10.1007/s11869-015-0327-6
- Storer, M., Curry, K., Squire, M., Kingham, S. et Epton, M. (2015). Breath testing and personal exposure--SIFT-MS detection of breath acetonitrile for exposure monitoring. *Journal of Breath Research*, 9(3), 036006. doi:10.1088/1752-7155/9/3/036006
- Tang, Z., Liu, Y. et Duan, Y. (2015). Breath analysis: Technical developments and challenges in the monitoring of human exposure to volatile organic compounds. *Journal of Chromatography B*, 1002, 285-299. doi:http://dx.doi.org/10.1016/j.jchromb.2015.08.041
- Uhde, E. et Salthammer, T. (2007). Impact of reaction products from building materials and furnishings on indoor air quality—A review of recent advances in indoor chemistry. *Atmospheric Environment*, 41(15), 3111-3128. doi:http://dx.doi.org/10.1016/j.atmosenv.2006.05.082
- Uhde, E. et Schulz, N. (2015). Impact of room fragrance products on indoor air quality. *Atmospheric Environment*, 106(Supplement C), 492-502. doi:https://doi.org/10.1016/j.atmosenv.2014.11.020
- Vainiotalo, S., Kuusimäki, L. et Pekari, K. (2006). Exposure to MTBE, TAME and aromatic hydrocarbons during gasoline pump maintenance, repair and inspection. *Journal of Occupational Health*, 48(5), 347-357.
- Vainiotalo, S., Pekari, K. et Aitio, A. (1998). Exposure to methyl tert-butyl ether and tert-amyl methyl ether from gasoline during tank lorry loading and its measurement using biological monitoring. *International Archives of Occupational and Environmental Health*, 71(6), 391-396.
- Wieslander, G. et Norback, D. (2010). Ocular symptoms, tear film stability, nasal patency, and biomarkers in nasal lavage in indoor painters in relation to emissions from water-based paint. *International Archives of Occupational and Environmental Health*, 83(7), 733-741. doi:10.1007/s00420-010-0552-0
- Wilkins, C. K. et Larsen, K. (1995). Identification of volatile (micro) biological compounds from household waste and building materials by thermal desorption–capillary gas chromatography–mass spectroscopy. *Journal of High Resolution Chromatography*, 18(6), 373-377. doi:10.1002/jhrc.1240180610
- Ye, W., Zhang, X., Gao, J., Cao, G., Zhou, X. et Su, X. (2017). Indoor air pollutants, ventilation rate determinants and potential control strategies in Chinese dwellings: A literature review. *Science of The Total Environment*, 586, 696-729. doi:http://dx.doi.org/10.1016/j.scitotenv.2017.02.047
- Yu, C. et Crump, D. (1998). A review of the emission of VOCs from polymeric materials used in buildings. *Building and Environment*, 33(6), 357-374. doi:http://dx.doi.org/10.1016/S0360-1323(97)00055-3

Zhang, X., Cheng, Z., Ma, L. et Li, J. (2017). A study on accumulation of volatile organic compounds during ochratoxin a biosynthesis and characterization of the correlation in *Aspergillus carbonarius* isolated from grape and dried vine fruit. *Food Chemistry*, 227 55-63. doi:<http://dx.doi.org/10.1016/j.foodchem.2016.12.061>

## ANNEXE A : TABLEAUX SUPPLÉMENTAIRES

Tableau A 1 Concentrations de certains COVM dans différents types d'environnement intérieurs

COVM	Intervalle de concentration (ng/m <sup>3</sup> )	Type d'environnement	Méthode	LOD (ng/m <sup>3</sup> )	LOQ (ng/m <sup>3</sup> )	Référence
<b>1-Octèn-3-ol</b>	Nd-7000	Immeubles sans problèmes d'humidité				(Garcia-Alcega <i>et al.</i> , 2017)
	5240-11800	Résidences				(Garcia-Alcega <i>et al.</i> , 2017)
	Nd-904000	Immeubles avec problèmes d'humidité				(Garcia-Alcega <i>et al.</i> , 2017)
	300-6000	Unités de production				(Garcia-Alcega <i>et al.</i> , 2017)
<b>2-Octèn-1-ol</b>	Nd-14000	Immeubles sans problèmes d'humidité				(Garcia-Alcega <i>et al.</i> , 2017)
	12400-79600	Résidences	GC-MS	0,1-2	~2xLOD	(Ryan et Beaucham, 2013)
	1560-266000	Immeubles avec problèmes d'humidité				(Garcia-Alcega <i>et al.</i> , 2017)
<b>2-Heptanone</b>	nd-1200	Immeubles sans problèmes d'humidité				(Garcia-Alcega <i>et al.</i> , 2017)
	10000-26500	Résidences	GC-MS	0,1-2	~2xLOD	(Ryan et Beaucham, 2013)
<b>Carvéol</b>	8000-15700	Résidences	GC-MS	0,1-2	~2xLOD	(Ryan et Beaucham, 2013)
<b>3-Octanol</b>	nd-40	Immeubles sans problèmes d'humidité				(Garcia-Alcega <i>et al.</i> , 2017)
	4400-16300	Résidences	GC-MS	100-2000	~2xLOD	(Ryan et Beaucham, 2013)

COVM	Intervalle de concentration (ng/m <sup>3</sup> )	Type d'environnement	Méthode	LOD (ng/m <sup>3</sup> )	LOQ (ng/m <sup>3</sup> )	Référence
	<LOQ-92	Résidences	GC-MS	LOQ/3	44	(Araki, A. <i>et al.</i> , 2009)
	nd-8860	Immeubles avec problèmes d'humidité				(Garcia-Alcega <i>et al.</i> , 2017)
<b>Gamma Terpinéol</b>	4800-17600	Résidences	GC-MS	100-2000	~2xLOD	(Ryan et Beaucham, 2013)
<b>Alpha Terpinéol</b>	4600-27400	Résidences	GC-MS	100-2000	~2xLOD	(Ryan et Beaucham, 2013)
<b>2-Nonanone</b>	3800-11800	Résidences	GC-MS	100-2000	~2xLOD	(Ryan et Beaucham, 2013)
<b>2-Méthylfurane</b>	2600-10900	Résidences	GC-MS	100-2000	~2xLOD	(Ryan et Beaucham, 2013)
	<1-160	Écoles	GC-MS	1		(Kim, J. L. <i>et al.</i> , 2007)
<b>3-Méthylfurane</b>	nd-1800	Immeubles avec problèmes d'humidité				(Garcia-Alcega <i>et al.</i> , 2017)
	nd-50	Immeubles sans problèmes d'humidité				(Garcia-Alcega <i>et al.</i> , 2017)
<b>Géosmine</b>	2800-9500	Résidences	GC-MS	100-2000	~2xLOD	(Ryan et Beaucham, 2013)
	nd-550	Immeubles avec problèmes d'humidité				(Garcia-Alcega <i>et al.</i> , 2017)
	3400-5900	Résidences	GC-MS	100-2000	~2xLOD	(Ryan et Beaucham, 2013)
<b>2-Pentanol</b>	<LOQ-3823	Résidences	GC-MS	LOQ/3	102	(Araki, A. <i>et al.</i> , 2009)
	<1-320	Écoles	GC-MS	1		(Kim, J. L. <i>et al.</i> , 2007)

COVM	Intervalle de concentration (ng/m <sup>3</sup> )	Type d'environnement	Méthode	LOD (ng/m <sup>3</sup> )	LOQ (ng/m <sup>3</sup> )	Référence
	nd-1400	Immeubles avec problèmes d'humidité				(Garcia-Alcega <i>et al.</i> , 2017)
<b>Diméthylsulfure</b>	1700	Résidences				(Garcia-Alcega <i>et al.</i> , 2017)
	nd-1700	Unités de production				(Garcia-Alcega <i>et al.</i> , 2017)
<b>Diméthyldisulfure</b>	<10-710	Écoles	GC-MS	1		(Kim, J. L. <i>et al.</i> , 2007)
	16-90	Immeubles avec problèmes d'humidité				(Garcia-Alcega <i>et al.</i> , 2017)
<b>2-Heptanone</b>	nd-263000	Unités de production				(Garcia-Alcega <i>et al.</i> , 2017)
	<LOQ-1518	Habitations générales	GC-MS	LOQ/3	130	(Araki, A. <i>et al.</i> , 2009)
	32-750	Écoles	GC-MS	1		(Kim, J. L. <i>et al.</i> , 2007)
<b>2-Méthyl-1-butanol</b>	nd-97	Immeubles avec problèmes d'humidité				(Garcia-Alcega <i>et al.</i> , 2017)
	<1-37	Écoles	GC-MS	1		(Kim, J. L. <i>et al.</i> , 2007)
<b>3-Méthyl-2-butanol</b>	nd-160	Immeubles sans problèmes d'humidité				(Garcia-Alcega <i>et al.</i> , 2017)
	3600	Résidences				(Garcia-Alcega <i>et al.</i> , 2017)
	190-1190	Immeubles avec problèmes d'humidité				(Garcia-Alcega <i>et al.</i> , 2017)

nd : non détecté;

LOD : limite de détection;

LOQ : limite de quantification.

**Tableau A 2 Paramètres physicochimiques et pharmacocinétiques, expérimentaux ou estimés, des COVM rassemblés (195 COVM de source exclusivement microbienne et 34 COVM repêchés ayant une possible source non microbienne)**

COVM	# CAS *isomères multiples	Code donné	Hcc à 25 °C **	P <sub>ba</sub>	Vd <sub>ss</sub> (L/kg)
Heptane	142-82-5	A1	8,17E+01	7,94E-01	27,16
Lignocérane ou tétracosane	646-31-1	A2	1,15E+04	1,64E+05	27,89
Heptane, 2, 4-diméthyl	2213-23-2	A3	1,63E+02	3,55E-01	27,06
Naphthalène, décahydro-, cis-	493-01-6	A4	1,92E+01	1,20E+00	25,67
2-Méthylfurane	534-22-5	B1	2,43E-01	3,91E+00	2,18
Isopropylfurane	10599-59-4*	B2	4,27E-01	4,16E+00	8,94
2-Butylfurane	4466-24-4	B3	5,67E-01	7,43E+00	16,99
2-Pentylfurane	3777-69-3	B4	7,53E-01	1,49E+01	23,29
2-Heptylfurane	3777-71-7	B5	1,33E+00	7,70E+01	27,44
2-Éthyl-5-méthyl-furan	1703-52-2	B6	3,55E-01	5,91E+00	10,58
4-Méthyl-2-(3-méthyl-2-butényl)- furane	†	B7	8,63E-01	3,05E+01	25,96
Chalcogran (Z)	38401-84-2*	B8	2,77E-04	8,75E+03	11,97
Conophthorin	68108-90-7*	B9	2,77E-04	8,75E+03	11,97
Dihydroedulan I	63335-66-0	B10	1,71E-02	1,76E+03	26,21
Isobutyl méthyl éther	625-44-5	B11	9,03E-02	9,88E+00	1,29
Isopentyl méthyl éther	626-91-5	B12	1,09E-01	8,98E+00	2,57
Éthanol	64-17-5	C1	2,04E-04	4,17E+03	0,56
1-propanol	71-23-8	C2	3,03E-04	2,82E+03	0,60
2-Propanol1-Propano	***	C3			
1-Pentanol	71-41-0	C4	5,31E-04	1,69E+03	1,35
2-Pentanol	6032-29-7	C5	6,05E-04	1,44E+03	0,95
3-pentanol	584-02-1	C6	8,09E-04	1,08E+03	0,96
1-Hexanol	111-27-3	C7	6,99E-04	1,43E+03	2,85
2-hexanol	626-93-7	C8	9,97E-04	9,34E+02	1,91
1-Heptanol	111-70-6	C9	7,68E-04	1,87E+03	6,80
2-heptanol	543-49-7	C10	2,27E-03	5,00E+02	4,35
1-Octanol	111-87-5	C11	1,00E-03	2,25E+03	11,26
2-Octanol	123-96-6	C12	5,03E-03	3,91E+02	9,93
3-Octanol	589-98-0	C13	1,27E-03	1,26E+03	7,92
delta-2-Dodécanol	10203-28-8	C14	3,94E-03	1,80E+04	27,23

COVM	# CAS *isomères multiples	Code donné	Hcc à 25 °C **	P <sub>ba</sub>	Vd <sub>ss</sub> (L/kg)
2-Méthyl-1-propanol	78-83-1	C15	4,00E-04	2,15E+03	0,70
3-Méthyl-propanol	71-36-3	C16	3,60E-04	2,39E+03	0,75
2-Propyl-1-pentanol	58175-57-8	C17	1,27E-03	1,26E+03	7,92
2-Méthyl-1-butanol	137-32-6	C18	5,76E-04	1,52E+03	1,05
3-Méthyl-1-butanol	123-51-3	C19	5,76E-04	1,51E+03	0,92
3-Méthyl-2-butanol	598-75-4	C20	7,15E-04	1,23E+03	1,03
cis2-octèn-1-ol	26001-58-1	C21	1,12E-03	1,25E+03	6,52
E-2-Octèn-1-ol ou 2-Octen-1-ol	18409-17-1	C22	1,12E-03	1,25E+03	6,52
1-Octèn-3-ol	3391-86-4	C23	9,45E-04	1,49E+03	6,61
(Z)-Oct-5-èn-1-ol	64275-73-6	C24	1,12E-03	1,25E+03	6,52
3-Octèn-2-ol	57648-55-2*	C25	1,12E-03	1,17E+03	5,90
cis-3-Octèn-1-ol	20125-84-2	C26	1,12E-03	1,25E+03	6,52
5-Octèn-2-ol	55968-41-7*	C27	1,12E-03	1,17E+03	5,90
Octa-1,5-dièn-3-ol	83861-74-9*	C28	8,31E-04	1,43E+03	4,82
3-Nonèn-1-ol (Z)	10340-23-5	C29	1,48E-03	1,71E+03	12,41
1-pentèn-3-ol	616-25-1	C30	4,04E-04	2,15E+03	0,89
2-Pentèn-1-ol (Z)	1576-95-0	C31	4,77E-04	1,82E+03	0,89
3-Méthyl-1-butèn-1-ol	27214-40-0*	C32	3,20E-03	2,82E+02	1,46
3-Hexèn-1-ol (Z)	928-96-1	C33	6,33E-04	1,43E+03	1,54
2-Hexèn-1-ol	2305-21-7	C34	6,33E-04	1,43E+03	1,52
2-Éthyl-1-hexanol	104-76-7	C35	1,08E-03	1,48E+03	7,92
5-Méthyl-2-hexanol	627-59-8	C36	9,55E-04	1,11E+03	3,53
5-Méethyl-5-hexen-3-ol	67760-89-8	C37	8,40E-04	1,25E+03	3,47
Triméthylcyclohexanol	116-02-9*	C38	4,68E-04	4,37E+03	10,32
6-Méthylheptanol	26952-21-6	C39	3,76E-03	4,26E+02	7,92
Hexahydrofarnesol	6750-34-1	C40	9,21E-03	1,59E+05	27,86
2,4-Di-tert-butylphénol	96-76-4	C41	1,53E-04	1,42E+06	27,70
Dichlorophénol	87-65-0*	C42	1,26E-05	1,30E+05	8,13
Phényléthanol	1517-69-7	C43	1,05E-05	8,49E+04	1,21
2-Phényléthanol	60-12-08*	C44	1,05E-05	8,44E+04	1,13
Nérolidol	142-50-7	C45	7,40E-03	9,07E+04	27,83
Myrténol	515-00-4	C46	2,85E-04	1,11E+04	14,52
Terpinéol	98-55-5	C47	4,99E-04	7,06E+03	15,45

COVM	# CAS *isomères multiples	Code donné	Hcc à 25 °C **	P <sub>ba</sub>	Vd <sub>ss</sub> (L/kg)
1,10-Diméthyl-9-décalinol	†*	C48	4,83E-04	1,16E+04	19,21
Géosmine	19700-21-1*	C49	4,83E-04	1,25E+04	19,77
beta-Fenchyl alcool	470-08-6*	C50	1,13E-03	2,58E+03	13,75
Verticillol	†	C51	5,02E-03	7,69E+06	27,89
Méthanethiol	74-93-1	D1	1,28E-01	6,74E+00	0,71
Diméthylsulfure	75-18-3	D2	6,58E-02	1,31E+01	0,79
Diméthyldisulfure	624-92-0	D3	4,95E-02	1,89E+01	1,93
Acétone	67-64-1	E1	1,43E-03	5,95E+02	0,56
2-Butanone	78-93-3	E2	2,28E-03	3,74E+02	0,60
3-Méthyl-2-butanone	563-80-4	E3	3,98E-03	2,16E+02	0,73
Cyclopentanone	120-92-3	E4	4,09E-04	2,09E+03	0,61
2-Pentanone	107-87-9	E5	3,42E-03	2,52E+02	0,76
2-Hexanone	591-78-6	E6	6,91E-03	1,28E+02	1,15
2-Heptanone	110-43-0	E7	6,91E-03	1,45E+02	2,85
2-Nonanone	821-55-6	E8	1,50E-02	1,86E+02	13,30
6-Méthylheptan-2-one	928-68-7	E9	8,35E-03	1,26E+02	3,42
4-Méthyl-6-heptèn-3-one	26118-97-8	E10	6,22E-03	1,60E+02	2,77
3-Cycloheptèn-1-one Isomère	***	E11			
2-Octanone	111-13-7	E12	7,68E-03	1,53E+02	4,75
3-Octanone	106-68-3	E13	5,31E-03	2,04E+02	3,80
5-Octèn-3-one	†	E14	7,35E-03	1,35E+02	2,77
Cyclohexanone	108-94-1	E15	3,68E-04	2,34E+03	0,72
4-Méthyl-3-hexanone	17042-16-9	E16	6,29E-03	1,45E+02	1,65
2-Undécanone	112-12-9	E17	2,60E-03	6,96E+03	25,03
6-Undécanone	927-49-1	E18	9,16E-03	8,42E+02	21,33
Acétoïne ou 3-Hydroxybutanone	513-86-0	E19	4,20e-4	2,03E+03	0,56
1-(3-Méthylphényl)-éthanone	585-74-0	E20	4,43E-04	2,37E+03	3,42
Géranylacétone	3796-70-1	E21	3,71E-02	8,88E+02	26,37
Bicyclooctan-2-one	2716-23-6*	E22	1,62E-03	6,66E+02	3,74
4-(3-Butényl)-1,2,3,6,7,7a-hexahydro-7a-méthyl-5H-indèn-5-one	†	E23	4,33E-03	1,14E+04	26,90

COVM	# CAS *isomères multiples	Code donné	Hcc à 25 °C **	P <sub>ba</sub>	Vd <sub>ss</sub> (L/kg)
(e)-5-acétyl-2,2-diméthyl-1-(3'-méthyl-1',3'-butadiène-1'-yl)bicyclo[2,1,0]pentane	†	E24	5,60E-03	4,92E+03	26,05
2,3,4-Triméthyl-4-hydroxy-1,4-dihydronephthalénone	†	E25	2,22E-08	5,25E+07	4,61
2,4-Pentadione	123-54-6	E26	9,61E-05	8,90E+03	0,61
3-Méthyl-1,3-pentandione	***	E27			
1-Hexène	592-41-6	F1	1,47E+01	2,92E-01	17,15
3-Méthyl-1-heptène	4810-09-7	F2	2,58E+01	6,56E-01	24,83
2,4,6-Triméthyl-1-nonène	144043-16-3	F3	9,47E+01	1,51E+01	27,86
2-Propénylidène-cyclobutène	52097-85-5	F4	3,28E+00	8,77E-01	13,60
2,4-Hexadiène	5194-50-3*	F5	7,82E+00	2,22E-01	8,70
2-Méthyl-1,3-pentadiène	926-54-5*	F6	7,82E+00	2,84E-01	11,13
2-Méthyl-2,4-hexadiène	28823-41-8*	F7	1,23E+01	3,62E-01	17,45
1,3-Octadiène (cis)	63597-41-1*	F8	1,17E+01	1,07E+00	23,74
1,3-Octadiène	63597-41-1*	F9	1,17E+01	1,07E+00	23,74
1,3-Octadiène (trans)	63597-41-1*	F10	1,17E+01	1,07E+00	23,74
Octadiène (isomères)	***	F11			
1,3,5-Heptatriène	17679-93-5	F12	6,30E+00	4,96E-01	14,37
1,3,6-Octadiène (isomères?)	1002-33-1	F13	1,17E+01	1,07E+00	23,74
2,4,6-Octatriène (isomères?)	15192-80-0	F14	9,88E+00	6,91E-01	20,58
2,6,-Diméthyl-2,4,6-octatriène	3016-19-1*	F15	2,43E+01	3,06E+00	27,26
Cyclooctatriène	29759-77-1	F16	6,39E+00	1,65E+00	22,99
(E)-Oct-3-ène	14919-01-8	F17	3,05E+01	5,55E-01	24,83
Nonatriène	603959-49-5	F18	1,11E+01	2,03E+00	25,61
Tridecadiène	21964-48-7*	F19	5,01E+01	7,88E+01	27,88
Tétradécène	1120-36-1*	F20	1,41E+02	1,98E+02	27,89
Pentadécène	13360-61-7*	F21	1,88E+02	2,77E+02	27,89
3,5,7-Triméthyl-2E,4E,8E-décatétraène	†	F22	48	3,13E+01	27,87
Xylène	1330-20-7	G1	2,12E-01	1,36E+01	13,60
Benzène, 1,3,5-tris (1-méthyléthyl)-	717-74-8	G2	1,62E+00	1,98E+03	27,88
Triméthyl-naphthalène	17057-91-9*	G3	2,89E-02	3,16E+03	27,38
Chlorophénylbutène	3047-25-4*	G4	3,14E-01	2,05E+01	20,18

COVM	# CAS *isomères multiples	Code donné	Hcc à 25 °C **	P <sub>ba</sub>	Vd <sub>ss</sub> (L/kg)
1-chloro-4-(trifluorométhyl)benzène	98-56-6	G5	1,42E+00	4,53E+00	20,18
Dichlorostyrène	50852-77-2	G6	5,85E-02	9,76E+01	19,36
1-Méthoxy-3-méthylbenzène	100-84-5	G7	1,44E-02	1,04E+02	7,19
Chlorométhylanisole	824-98-6*	G8	5,07E-03	3,00E+02	7,39
4-Éthylanisole	1515-95-3	G9	1,91E-02	1,39E+02	12,85
4-Allylanisole	140-67-0	G10	1,89E-02	2,64E+02	18,35
1-Hexène, 2-(P-anisyl)-4-méthyl-	†	G11	3,25E-02	1,11E+04	27,78
Diméthylanisole	874-63-5*	G12	1,59E-02	1,84E+02	13,75
Chloroanisole	2845-89-8*	G13	9,65E-03	2,27E+02	10,99
Dichloroanisole	1984-59-4*	G14	7,15E-03	4,60E+02	14,83
Trichloroanisole	54135-82-9*	G15	5,30E-03	4,55E+03	25,77
Pentachloroanisole	1825-21-4	G16	2,91E-03	1,36E+05	27,79
Dibromoanisole	74137-36-3*	G17	2,07E-03	2,93E+03	19,77
Tribromoanisole	607-99-8*	G18	8,24E-04	5,24E+04	26,75
Bromochloroanisole	50638-46-5*	G19	3,85E-03	1,51E+03	19,50
Bromodichloroanisole	174913-23-6*	G20	2,85E-03	8,09E+03	25,67
Chlorodibromoanisole	174913-47-4*	G21	1,53E-03	2,95E+04	26,80
Iodanisole	766-85-8*	G22	3,02E-03	1,37E+03	16,84
1,3-Diméthoxybenzène	151-10-0	G23	7,71E-04	1,40E+03	3,74
Dichlorodiméthoxybenzène	50375-04-7*	G24	4,23E-04	8,47E+03	15,60
Trichlorodiméthoxybenzène	102312-34-5*	G25	3,14E-04	5,76E+04	25,03
2,5-Diméthoxytoluène	24599-58-4	G26	8,51E-04	1,64E+03	6,52
Dibutyl maleinate	105-76-0	H1	3,10E-05	6,81E+05	25,45
Hexyl formate	629-33-4	H2	4,05E-02	2,76E+01	4,16
Formic acid heptyl ester	112-23-2	H3	5,37E-02	3,12E+01	8,36
Éthyl acétate	141-78-6	H4	5,48E-03	1,57E+02	0,69
p-Mentha-6,8-diène-2-ol acétate	97-42-7	H5	3,70E-02	7,61E+02	26,09
Propanoic acid 2-méthyl-2-méthylpropyl ester ??	***	H6			
2-Méthylpropyl 2-méthylbutanoate	2445-67-2	H7	3,92E-02	7,46E+01	13,75
Acide Isobutyrique méthyl ester	547-63-7	H8	1,26E-02	6,97E+01	1,03
Acide Diméthyl hexanique - méthyl ester	813-69-4*	H9	3,92E-02	1,20E+02	17,90

COVM	# CAS *isomères multiples	Code donné	Hcc à 25 °C **	P <sub>ba</sub>	Vd <sub>ss</sub> (L/kg)
Éthyl propionate	105-37-3	H10	1,03E-02	8,52E+01	0,96
Acide 2-Methylpropanoïque méthyléthylester	617-50-5	H11	2,23E-02	4,79E+01	3,63
Acide 3-Méthylbutanoïque éthylester	108-64-5	H12	2,23E-02	4,96E+01	4,04
Acide 3-Méthylbutanoïque méthylester	556-24-1	H13	1,68E-02	5,62E+01	2,08
Acide 3-Méthylbutanoïque méthyléthylester	32665-23-9	H14	2,96E-02	5,14E+01	7,39
Acide 2-Methyl-butanoïque méthyl ester	868-57-5	H15	1,68E-02	5,56E+01	1,93
Acide Triméthylnonanoïque méthylester	†*	H16	1,22E-01	1,33E+03	27,62
3-Methylbutyl butanoate	106-27-4	H17	3,92E-02	8,53E+01	14,98
Acide 3-Méthylbutanoïque i-pentylester	659-70-1	H18	5,21E-02	1,39E+02	20,96
Acide Propanoïque, 2-méthyl-3-méthylbutyl ester	2050-01-3	H19	3,92E-02	7,46E+01	13,75
Acide 2-Méthylbutyrique - isopentyl ester	27625-35-0	H20	5,21E-02	1,39E+02	20,96
Pentyl hexanoate	540-07-8	H21	6,92E-02	4,16E+02	26,13
Acide 3-Methyl-2-butènoïque éthylester	638-10-8	H22	1,23E-02	8,64E+01	3,58
Acide 2-Méthyl-2-butènoïque éthylester	5837-78-5	H23	1,23E-02	8,64E+01	3,58
Acide 4,4-Diméthyl-pentenoïque Méthyl Ester	16812-85-4*	H24	1,39E-02	9,31E+01	5,74
Butan-4-olide	96-48-0	H25	2,15E-06	3,95E+05	0,56
Hexan-4-olide ou 4-Éthylbutan-4-olide ou Gamma-Caprolactone	695-06-7	H26	7,39E-03	1,16E+02	0,65
Acide 2-Furancarboxylique méthyl ester	611-13-2	H27	1,42E-03	6,09E+02	0,81
6-Pentyl-alpha-pyrone	27593-23-3	H29	6,12E-02	1,82E+01	4,10
1-Octèn-3-ol ethyl ester (?)	2442-10-6***	H30	3,88E-02	1,66E+02	20,18
Éthenamine, N-méthylène	38239-27-9	I1	3,47E-01	2,62E+00	1,56
Pyrazine	290-37-9	I2	1,19E-04	7,16E+03	0,56
Méthylpyrazine	109-08-0	I3	8,99E-05	9,49E+03	0,59

COVM	# CAS *isomères multiples	Code donné	Hcc à 25 °C **	P <sub>ba</sub>	Vd <sub>ss</sub> (L/kg)
Éthylpyrazine	13925-00-3	I4	1,00E-04	8,57E+03	0,68
2-butanone oxime	96-29-7*	I5	4,23E-04	2,03E+03	0,66
alpha-terpinène	99-86-5	J1	1,49e1	1,73E+00	25,91
beta-Myrcène	123-35-3	J2	2,63E+00	8,21E+00	25,51
beta-Cubebène	13744-15-5	J3	1,20e1	1,58E+02	27,87
Alpha-Himachalène ou 1H- Benzocycloheptène, 2,4a,5,6,7,8,9,9a-octahydro-3,5,5- triméthyl-9-méthylène-, (4as-cis)-	3853-83-6*	J4	2,82E+01	9,92E+01	27,88
béta-Himachalène ou Himachalène	1461-03-6*	J5	3,93E+01	7,98E+01	27,88
Limonène ou alpha-limonène	138-86-3	J6	1,30E+00	4,06E+01	26,97
Élemène	33880-83-0*	J7	4,04E+01	3,80E+02	27,89
béta-Élemène (isomères)	***	J8			
2-Méthyl-2-bornène (isomères)	72540-93-3?	J9	5,81E+00	1,28E+01	27,26
alpha-Muuroloène	10208-80-7	J10	3,33E+01	6,52E+01	27,87
gamma-Curcumène	†	J11	6,39e1	2,46E+02	27,89
Germacrène D ou (-)-Germacrène D	37839-63-7*	J12	4,59E+01	2,98E+02	27,89
trans-Calaménène	†	J13	7,14E-01	3,49E+03	27,88
cis-Calaménène	†	J14	7,14E-01	3,49E+03	27,88
Zonarène	†	J15	3,20E+01	9,15E+01	27,88
1,4-Cadinadiène	16729-01-4	J16	3,93E+01	7,45E+01	27,88
Calarène	17334-55-3	J17	7,96E+00	2,17E+02	27,87
alpha-Amorphène	†	J18	3,33e1	6,52E+01	27,87
Cadinène	†	J19	2,82e1	9,25E+01	27,88
beta-Selinène	17066-67-0	J20	2,39e1	1,41E+02	27,88
delta-Guaiène	3691-11-0	J21	3,33e1	1,06E+02	27,88
(+)-Aromadendrène ou Aromadendrène	489-39-4	J22	1,2e1	1,58E+02	27,87
alpha-panasinsène	56633-28-4	J23	7,96	2,32E+02	27,87
Trichodiène	28624-60-4	J24	28,2	5,20E+02	27,89

COVM	# CAS *isomères multiples	Code donné	Hcc à 25 °C **	P <sub>ba</sub>	Vd <sub>ss</sub> (L/kg)
alpha-Bergamotène ou Bicyclo[3,1,1,] hept-2-ène, 2,6-diméthyl-6-(4-méthyl-3-pentényl)-	17699-05-7	J25	33,3	1,56E+02	27,88
Alpha-Cédrène ou 1H-3a, 7-Méthanoazulène, 2,3,4,7,8,8a-hexahydro-3,6,8,8-tetraméthyl-, [3r-(3a,3ab,7b,8aa)]	469-61-4	J26	7,96	9,68E+01	27,84
Épi-bicycloséquiphellandrène	54274-73-6*	J27	2,30E+01	1,13E+02	27,88
Bicyclo[4,4,0]déc-1-èn,2-isopropyl-5-méthyl-9-méthylène-	150320-52-8	J28	3,33E+01	1,06E+02	27,88
6,10,11,11-Tétraméthyl-tricyclo[6,3,0,1(2,3)]undéc-7-ène	†	J29	1,06E+01	4,58E+02	27,88
beta-Sesquiphellandrène	20307-83-9*	J30	4,59E+01	2,98E+02	27,89
alpha-Ylangène	14912-44-8	J31	7,96E+00	9,04E+01	27,84
beta-Ylangène	20479-06-5	J32	1,20E+01	7,21E+01	27,85
Chamigrène	18431-82-8*	J33	2,82E+01	5,20E+02	27,89
alpha-Chamigrène	19912-83-5	J34	3,33E+01	3,66E+02	27,89
beta-Chamigrène ou Spiro[5,5]undec-2-ene,3,7,7-trimethyl-11-methylene-,(-)-	18431-82-8*	J35	2,82E+01	5,20E+02	27,89
alpha-Longipinène ou Longipinène	5989-08-02*	J36	7,96E+00	4,43E+01	27,77
Kaur-16-èn-like	***	J37			
Diterpènes	***	J39			
Hexanal	66-25-1	K1	8,71E-03	1,07E+02	1,96
2-octanal, (E)?	2363-89-5	K2	3,00E-03	4,57E+02	6,34
Décanal	112-31-2	K3	7,36E-02	1,21E+02	22,15
2-Heptènal	2463-63-0	K4	2,19E-01	4,64E+00	3,03
2,6,10-triméthylundeca-5,9-diènal	24048-13-3	K5	8,96E-02	3,43E+03	27,76
Acide 4-Méthyl-3-pénènoïque	504-85-8	L1	7,22E-05	1,33E+04	2,31
Cyclohexanisothiocyanate	1122-82-3	L2	2,31E-01	2,62E+01	19,77
Diméthyl sélénide	593-79-3	L3	7,03E-02	1,21E+01	0,60
Arsine, diméthyl-	593-57-7	L4	1,04E+01	8,98E-02	1,93
Triméthylarsine	593-88-4	L5	5,99E+00	1,91E-01	4,41
Diméthyltellurite	593-80-6	L6	?		1,08

COVM	# CAS *isomères multiples	Code donné	Hcc à 25 °C **	P <sub>ba</sub>	Vd <sub>ss</sub> (L/kg)
Acide (2E,4E)-2-Méthyl-hexa-2,4- diénoïque (2'R,3'S)-isoleucinol amide	†	L7	2,48E-10	4,39E+09	3,86

\* : numéro CAS trouvé pour un des isomères;

\*\* : Lorsqu'une recherche n'a pas permis de trouver une valeur pour la constante H, celle-ci a été estimée;

\*\*\* : produits cités dans la littérature comme étant émis par les moisissures, mais non identifiés ou produits dont le nom est erroné;

† : produit dont le numéro CAS n'a pas été trouvé.

**Tableau A 3 Sources non microbiennes pour les 34 COVM d'occurrence élevée (niv. 4).**

COVM	Source non microbienne	Référence
1-Octèn-3-ol	Peintures, huiles essentielles, arômes artificiels	(Schleibinger, Hans, Keller et Rüden, 2004; Wieslander et Norback, 2010)
3-Méthyl-1-butanol	Vernis, solvants	(Matysik, S. <i>et al.</i> , 2009; Schleibinger, Hans <i>et al.</i> , 2004)
3-Octanone	Cires, produits de cirage, vernis, parfums et produits parfumés (pulvérisateurs, diffuseurs, bougies)	(Knöppel et Schauenburg, 1989; Schleibinger, Hans <i>et al.</i> , 2004; Uhde, Erik et Schulz, 2015; Wieslander et Norback, 2010)
2-Heptanone	Graisses, graisse de noix de coco, vernis, solvants	(Schleibinger, Hans <i>et al.</i> , 2004)
2-Méthyl-1-butanol	Vernis, solvants	(Schleibinger, Hans <i>et al.</i> , 2004)
Éthanol	Cires, produits de cirage, détergents, revêtements de surfaces (solvants), parfums et produits parfumés (pulvérisateurs, diffuseurs, bougies), revêtements de meubles, produits de lessive	(Knöppel et Schauenburg, 1989; Salthammer, 1997; Steinemann, 2015; Uhde, Erik et Schulz, 2015; Wieslander et Norback, 2010; Yu et Crump, 1998)
2-Méthyl-1-propanol	Arômes, peintures, cires, produits de cirage, détergents, vernis, solvants, assainisseurs d'air	(Schleibinger, Hans <i>et al.</i> , 2004; Wieslander et Norback, 2010)
2-Pentanone	Fumée de tabac	(Sampson <i>et al.</i> , 2014)
2-Hexanone	Colles, dissolvants de vernis à ongles, solvants, peintures	(Chin <i>et al.</i> , 2014)
Éthyl acétate	Peintures, tapis/moquettes, produits ménagers, déodorants, revêtements de surfaces (solvants), produits de lessive	(Bari, Kindzierski, Wheeler, Héroux et Wallace, 2015; Matysik, S. <i>et al.</i> , 2009; Steinemann, 2015; Yu et Crump, 1998)
Limonène ou alpha-limonène	Produits assouplisseurs, nettoyeurs pour vaisselle et pour vitres, plancher en vinyle, tapis/moquettes, déodorants, parfums et produits parfumés (pulvérisateurs, diffuseurs, bougies), bois, revêtements, photocopieuses, revêtements de meubles, produits de lessive, assainisseurs d'air	(Bari <i>et al.</i> , 2015; Destailats, Maddalena, Singer, Hodgson et McKone, 2008; Salthammer, 1997; Singer <i>et al.</i> , 2006; Steinemann, 2015; Uhde, E. et Salthammer, 2007; Uhde, Erik et Schulz, 2015; Yu et Crump, 1998)

COVM	Source non microbienne	Référence
3-Méthylfurane	Fumées (tabac, cuisson)	(Schleibinger, H., 2002; Schleibinger, H. <i>et al.</i> , 2008)
2-Pentylfurane	Linoléum, fumées de cuisson	(Schleibinger, H. <i>et al.</i> , 2008; Yu et Crump, 1998)
2-Octanone	Cires, produits de cirage, revêtements de meubles	(Knöppel et Schauenburg, 1989; Salthammer, 1997; Wieslander et Norback, 2010)
1-Pentanol	Plancher en vinyle, revêtements de meubles	(Salthammer, 1997; Yu et Crump, 1998)
1-Hexanol	Cires, produits de cirage, plancher en vinyle	(Knöppel et Schauenburg, 1989; Wieslander et Norback, 2010; Yu et Crump, 1998)
Acétone	Cires, produits de cirage, déodorants, produits ménagers, linoléum, sol en caoutchouc, tapis/moquettes, murs et plafonds, revêtements durcis aux UV, photocopieuses, revêtements de meubles, produits de lessive	(Bari <i>et al.</i> , 2015; Destailats <i>et al.</i> , 2008; Knöppel et Schauenburg, 1989; Salthammer, 1997; Steinemann, 2015; Uhde, E. et Salthammer, 2007; Wieslander et Norback, 2010; Yu et Crump, 1998)
1-propanol	Eau du robinet, nettoyants, produits ménagers, déodorants	(Bari <i>et al.</i> , 2015)
2-Pentanol	Peintures, vernis, solvants	(Schleibinger, Hans <i>et al.</i> , 2004)
Hexanal	Tapis/moquettes en nylon, sols en PVC, matériaux de construction, parfums et produits parfumés (pulvérisateurs, diffuseurs, bougies), photocopieuses, revêtements de meubles	(Bari <i>et al.</i> , 2015; Destailats <i>et al.</i> , 2008; Salthammer, 1997; Uhde, Erik et Schulz, 2015; Yu et Crump, 1998)
1-Heptanol	Tapis/moquettes en PVC	(Yu et Crump, 1998)
1-Octanol	Tapis/moquettes, planchers en vinyle, parfums et produits parfumés (pulvérisateurs, diffuseurs, bougies)	(Uhde, Erik et Schulz, 2015; Yu et Crump, 1998)
2-Éthyl-1-hexanol	Peintures, tapis/moquettes, planchers en PVC, revêtements muraux, ordinateurs, photocopieuses, revêtements de meubles	(Destailats <i>et al.</i> , 2008; Matysik, S. <i>et al.</i> , 2009; Salthammer, 1997; Yu et Crump, 1998)
Dimethyldisulfure	Fumée de tabac, arômes artificielles (bière, café, chou blanc)	(Blomberg et Widmark, 1975; Schleibinger, Hans <i>et al.</i> , 2004)

COVM	Source non microbienne	Référence
2-butanone	Cires, produits de cirage, revêtements muraux, tapis/moquettes, parfums et produits parfumés (pulvérisateurs, diffuseurs, bougies), photocopieuses, revêtements de meubles, produits de lessive	(Destailats <i>et al.</i> , 2008; Knöppel et Schauenburg, 1989; Salthammer, 1997; Steinemann, 2015; Uhde, Erik et Schulz, 2015; Wieslander et Norback, 2010; Yu et Crump, 1998)
Cyclopentanone	Revêtements de meubles	(Salthammer, 1997)
Cyclohexanone	Peintures, tapis/moquettes, matériaux de construction, produits de consommation parfumés, revêtements de surfaces (solvants), plancher en vinyle, murs en plastique, revêtements durcis aux UV, ordinateurs, revêtements de meubles	(Bari <i>et al.</i> , 2015; Destailats <i>et al.</i> , 2008; Matysik, S. <i>et al.</i> , 2009; Salthammer, 1997; Uhde, E. et Salthammer, 2007; Yu et Crump, 1998)
Xylène	Peintures, tapis/moquettes, murs et plafonds, solvant de revêtements, ordinateurs, photocopieuses, revêtements de meubles	(Destailats <i>et al.</i> , 2008; Salthammer, 1997; Wieslander et Norback, 2010; Yu et Crump, 1998)
Heptane	Peintures, adhésifs, tapis/moquettes, revêtements de meubles	(Bari <i>et al.</i> , 2015; Salthammer, 1997; Yu et Crump, 1998)
3-Hexène-1-ol (Z)	Parfums et produits parfumés (pulvérisateurs, diffuseurs, bougies)	(Uhde, Erik et Schulz, 2015)
beta-Myrcène	Cires, produits de cirage, parfums et produits parfumés (pulvérisateurs, diffuseurs, bougies)	(Knöppel et Schauenburg, 1989; Uhde, Erik et Schulz, 2015; Wieslander et Norback, 2010)
2-octanal, (E)	parfums et produits parfumés (pulvérisateurs, diffuseurs, bougies), linoléum, laques, revêtements de meubles	(Salthammer, 1997; Uhde, E. et Salthammer, 2007; Uhde, Erik et Schulz, 2015)
Décanal	tapis/moquettes, parfums et produits parfumés (pulvérisateurs, diffuseurs, bougies), linoléum, laques, revêtements de meubles	(Salthammer, 1997; Uhde, E. et Salthammer, 2007; Uhde, Erik et Schulz, 2015; Yu et Crump, 1998)
2-Heptène	laques, résines, revêtements de meubles	(Salthammer, 1997; Uhde, E. et Salthammer, 2007)