

Santé environnement

Description des valeurs repères toxicologiques utilisées lors d'expositions aiguës par inhalation des populations

Septembre 2009

Pierre Lecoq, Frédéric Dor, Cécile Kairo

Sommaire

Abréviations	2
Résumé	3
1. Introduction/Objectif du document	4
2. Description des valeurs repères toxicologiques	5
2.1 Situations d'exposition concernées	5
2.2 Valeurs repères toxicologiques développées pour une situation de type accidentel	6
2.3 Valeurs repères toxicologiques associées à des expositions autres qu'accidentelles	9
2.4 Synthèse	9
3. Méthodes de construction des valeurs repères toxicologiques	12
3.1 Schéma général de construction	12
3.2 Origine et choix des données toxicologiques	12
3.3 Détermination de l'effet critique	12
3.4 Détermination de la concentration d'exposition	14
3.5 Facteurs d'incertitude	15
3.6 Extrapolation entre durées d'exposition : description de la règle de Haber	16
3.7 Récapitulatif	17
4. Finalités de santé publique des différentes valeurs repères toxicologiques	18
4.1 Gestion <i>a priori</i> de l'accident : planification, définition de zones à risques autour des installations industrielles	18
4.2 Gestion <i>a posteriori</i> d'une situation accidentelle	19
4.3 Gestion des pics d'exposition	22
5. Comparaison des valeurs repères toxicologiques en vue d'une sélection	24
5.1 Proposition du SCAPA	24
5.2 Comparaison des listes de substances étudiées	24
5.3 Comparaison mathématique des différentes valeurs repères toxicologiques	24
5.4 Critères de choix	27
6. Conclusion et perspectives	29
Références bibliographiques	30
Annexes	33

Description des valeurs repères toxicologiques utilisées lors d'expositions aiguës par inhalation des populations

Septembre 2009

Remerciements

Les auteurs remercient très chaleureusement Alain Baert, Robert Garnier et Philippe Pirard pour leur relecture très attentive et leurs commentaires très avisés. Ils ont permis une précision et un enrichissement conséquent du document.

Les auteurs remercient également Edwige Bertrand du service documentation de l'InVS pour son aide efficace et précieuse dans la recherche bibliographique.

Résumé

Les conséquences sanitaires après un accident, une catastrophe ou un pic de pollution ne sont pas faciles à appréhender. Les méthodes et outils ne sont pas toujours disponibles, notamment la démarche d'évaluation des risques dont la codification n'est pas aussi aboutie que celle mise en œuvre dans le cadre des expositions chroniques. Toutefois, plusieurs organismes ont élaboré des valeurs repères toxicologiques. Afin de s'approprier cette dimension, le présent rapport décrit et analyse ces différents repères de toxicité aiguë par inhalation.

L'analyse de la littérature révèle d'une part, une grande diversité de la définition de l'exposition qualifiée de courte ou d'aiguë conférant des difficultés d'approche de son calcul de dose ou de concentration et, d'autre part, de nombreux valeurs repères toxicologiques dont il n'est pas toujours aisé de bien situer et comprendre les finalités et les conditions d'utilisation.

Concernant la définition de l'exposition, celle-ci reste souvent implicite sur des paramètres clés tels que sa durée, sa fréquence ou son intensité, considérée généralement très élevée par tout un chacun (cette intensité très élevée fait référence à la toxicologie expérimentale qui administre des doses fortes de composés aux animaux pour observer les effets). De nombreux organismes n'ont pas statué sur certains de ces paramètres et cette imprécision rejaillit sur les valeurs repères toxicologiques édictées.

Les valeurs repères toxicologiques sont de deux natures : les repères construits pour appuyer la gestion de situations accidentelles ou de catastrophes et ceux destinés à la gestion des situations autres qu'accidentelles (tableau 1). Leur construction repose sur les mêmes étapes : détermination de la sévérité de l'effet sanitaire à prendre en considération, détermination de la dose d'exposition, utilisation éventuelle de facteurs de sécurité.

Pour les valeurs repères toxicologiques en situation accidentelle, trois niveaux de protection sont classiquement retenus : vis-à-vis d'effets sanitaires modérés ; vis-à-vis d'effets sanitaires sévères ; vis-à-vis d'effets mortels. Pour les valeurs repères toxicologiques en situation autre qu'accidentelle, l'absence de survenue d'effet est préconisée.

Pour les situations accidentelles, ces repères trouvent principalement leur application dans la délimitation de zones d'effets, de niveaux

de sévérité croissants. Elles sont une aide pour les gestionnaires du risque confrontés à choisir l'action protectrice la plus appropriée pour la population (confinement dans le sens de mise à l'abri ou évacuation par exemple), mais également pour déterminer des équipements de protection appropriés des services de premiers secours et guider la prise en charge médicale des populations.

Pour une même substance, selon l'organisme qui les a élaborés, des différences d'ordre de grandeur ont été observées entre les valeurs repères toxicologiques dédiés aux situations accidentelles. Les méthodes de construction sont plus ou moins accessibles et transparentes, mais elles donnent toutefois des indications sur les fortes divergences parfois observées. C'est une des raisons pour laquelle une méthode commune de fixation de seuils de toxicité aiguë (AETL) a été développée en Europe (programme ACUTEX).

Malheureusement, toutes les substances ne pourront immédiatement être concernées par cette harmonisation. Les utilisateurs de ce type de valeurs pourraient donc être amenés à choisir des repères proposés par d'autres organismes pour un plus grand nombre de substances. Par exemple, le Subcommittee on Consequence Assessment and Protective Actions (SCAPA) propose ainsi de privilégier l'utilisation d'un AEGL, d'un ERPG le cas échéant et d'un TEEL en dernier recours (cette valeur étant par définition temporaire).

Enfin, il convient de souligner que cette étude porte sur les valeurs repères toxicologiques développées pour une substance donnée prise isolément. Or, comme dans le cas d'une exposition chronique, la population peut être exposée simultanément à plusieurs polluants. Des effets de type additif ou synergique pourraient ainsi survenir. Par défaut, lorsque les composés en mélange présentent les mêmes types d'effets (irritation des voies aériennes supérieures par exemple), une valeur repère "équivalente" peut être déterminée en fonction de la proportion de chaque composé du mélange.

Au final, ce document présente les différents types de valeurs repères toxicologiques existantes, leur construction et leur finalité. Il n'est en aucun cas un guide opérationnel décrivant une méthode pour déterminer des choix dans les situations auxquelles l'évaluateur peut se retrouver confronter. Un tel guide est une continuité souhaitée de cette première étape. Il mérite un travail complémentaire construit sur l'expérience.

| TABLEAU 1 |

Classification des valeurs repères toxicologiques en fonction des types d'exposition et des populations ciblées

Type d'exposition*	Groupe de population ciblé		
	Population générale	Travailleurs	Militaires (ou astronautes)
Exposition accidentelle	AEGL, ERPG, TEEL, seuils du ministère en charge de l'Écologie, AETL, SLOT DTL et SLOD DTL, IDLH/10, SPEGL	IDLH	EE(G)L, SMAC
Exposition non accidentelle	REL, MRL, HRV, WHO Guidelines for Air Quality, NAAQS (CAAQS)	VLE/STEL Ceiling	/

* Cette classification est donnée à titre informatif, les valeurs repères toxicologiques associées à des situations accidentelles étant a priori moins conservatrices.

1. Introduction/Objectif du document

La survenue d'accidents industriels ou de catastrophes naturelles suscite toujours un émoi très fort dans les populations. L'explosion de l'industrie chimique Icmesa à Seveso en Italie en 1976 a été un déclencheur réglementaire au niveau européen [22]. L'accident de Bhopal, survenu en Inde en 1984, a également fait particulièrement réagir la communauté internationale [1]. Plus récemment, l'explosion de l'usine AZF à Toulouse en septembre 2001 a aussi été très durement ressentie en France et a conduit à mener de nombreux travaux, notamment sur les conséquences sanitaires telles que les traumatismes physiques, altérations oculaire et auditive, atteintes psychiques et psychologiques [2].

Ces accidents et bien d'autres ont conduit les autorités de nombreux pays et des organismes internationaux à engager des travaux réglementaires et scientifiques pour encadrer les activités à risque et prendre en charge les populations susceptibles d'être impactées. En Europe, ce sont les directives Seveso I et II notamment qui ont fixées ce cadre, repris ensuite par les états membres dont la France, le Royaume-Uni et l'Allemagne [22,23]. Aux États-Unis, le congrès américain a mandaté des agences telles que l'US-EPA (United State Environmental Protection Agency) pour développer les plans d'urgence appropriés [24].

La construction de ces plans d'urgence a posé la question de disposer de valeurs repères toxicologiques correspondant à des concentrations atmosphériques permettant de protéger la population. Elles sont en lien avec des modalités d'actions telles que l'évacuation ou le confinement de cette population présente dans le périmètre de la catastrophe selon la nature des toxiques en cause. De nombreux organismes ont établi ce type de repères en fixant généralement différents niveaux de concentration, assurant des niveaux de protection de sévérité croissante qui distinguent par exemple les effets sanitaires modérés, sévères et mortels. Les modalités d'action associées tiennent compte

de ces différences, l'urgence ne pouvant être la même selon que l'on atteint le seuil des effets modérés ou mortels.

Par ailleurs, les connaissances développées dans le domaine de la santé environnementale ont conduit à identifier et proposer des valeurs repères toxicologiques pour gérer des situations de pics d'exposition de la population résultant de dysfonctionnements et/ou de conditions météorologiques défavorables. Ces repères stipulent l'absence de survenue d'effets sanitaires dans la population.

L'analyse de la littérature révèle que la formalisation des méthodes et outils disponibles fait quelque peu défaut, notamment la démarche d'évaluation des risques n'est pas codifiée au même titre que celle appliquée dans le cadre des expositions chroniques. Il faut dire que la notion d'exposition aiguë ne fait pas clairement consensus. Une compilation de glossaires traitant de l'exposition effectuée en novembre 2001 par l'IPCS (International Programme on Chemical Safety) [3] révèle une hétérogénéité d'expression liée à l'inclusion ou non des descripteurs de durée, de fréquence de contact, d'intensité et de nature des effets (un détail de ces définitions est proposé en annexe 1).

Dans ces conditions, il est apparu nécessaire de proposer un travail décrivant et analysant les différentes valeurs repères toxicologiques de toxicité aiguë par inhalation élaborées par ces différents organismes, afin de dégager notamment leur condition d'utilisation et leur finalité. C'est d'autant plus important que les travaux récents d'ACUTEX menés au niveau européen [68] montrent que la réflexion mérite d'être poursuivie, les nombreux valeurs repères toxicologiques existant ne présentant pas toujours les caractéristiques attendues. Enfin, il est nécessaire de préciser dès à présent que ce document ne se veut pas opérationnel pour une utilisation sur le terrain. C'est dans un deuxième temps que ce travail pourrait être conduit.

2. Description des valeurs repères toxicologiques

2.1 SITUATIONS D'EXPOSITION CONCERNÉES

Les valeurs repères toxicologiques présentées dans le tableau 2 sont définies pour un type d'exposition, une voie d'exposition, une durée d'exposition et un type de population.

L'analyse de ce tableau montre les trois points suivants :

- la majorité de ces repères sont construits pour une exposition de type accidentel, les autres sont associés à des pics d'expositions ne résultant pas d'accidents mais de la conjonction de dysfonctionnements et/ou de conditions météorologiques défavorables. Par exemple, l'OEHHA précise bien que les REL aigus sont développés pour des expositions non-accidentelles [18]. Ces deux catégories de valeurs repères toxicologiques seront donc considérées séparément dans la suite de l'étude ;
- les valeurs repères toxicologiques sont spécifiques d'une durée d'exposition (une heure par exemple), à l'exception des MRL aigus qui sont applicables pour des expositions pouvant durer jusqu'à 14 jours. Dans le cadre d'une situation de type accidentel, certains repères sont développés pour des séries de durées d'exposition graduelles. Les AEGL sont par exemple développés pour cinq durées d'exposition (10 et 30 minutes, 1 heure, 4 heures et 8 heures) ;
- ces valeurs repères toxicologiques sont définies comme étant applicables à la population générale, à l'exception des IDLH (valeur limite d'exposition professionnelle) et des EE(G)L et SMAC (développés respectivement pour les militaires et les astronautes). Certains organismes précisent que les sous-groupes de populations plus "sensibles" (tels que les enfants ou les personnes âgées par exemple) sont pris en compte, ou au contraire que seule la plupart des individus de la population sont considérés.

| TABLEAU 2 |

Description des valeurs repères toxicologiques par inhalation

Type de valeur repère	Type d'exposition	Durée(s) d'exposition	Type de population
AEGL	Accidentelle Unique et continue	10 et 30 minutes, 1 heure, 4 heures et 8 heures	Population générale (dont individus sensibles, mais pas tous les individus hypersensibles)
ERPG	Accidentelle	1 heure	La plupart des individus de la population générale mais la population hypersensible est exclue
TEEL	Accidentelle	1 heure (application recommandée pour une période de 15 minutes)	La plupart des individus de la population générale
Seuils de toxicité aiguë, ministère en charge de l'Écologie	Accidentelle Unique	1, 10, 20, 30, 60, 120, 240 et 480 minutes*	Population générale (avec une susceptibilité variable) Les personnes hypersensibles ne sont pas prises en compte
SLOT DTL et SLOD DTL	Accidentelle	Pas de durée d'exposition (seuils exprimés en ppm.min ou en ppm°.min)	Population générale
AETL	Accidentelle	10, 30, 60, 120, 240 et 480 minutes**	Population générale (dont individus sensibles)
IDLH	Accidentelle	30 minutes	Professionnelle (pour s'échapper du lieu de travail sans risque d'effet irréversible)
EE(G)L SMAC	Accidentelle	1 à 24 heures*	Militaires Astronautes
SPEGL	Accidentelle	1 à 6 heures*	Population générale
Acute REL	Pic d'exposition	1 à 8 heures*	Population générale (dont individus sensibles)
Acute MRL	Pic d'exposition	1 à 14 jours	Population générale (dont individus sensibles)
Acute HRV	Pic d'exposition	1 heure	Population générale
WHO Guidelines for Air Quality	Pic d'exposition	Quelques minutes à quelques heures*	Population générale
NAAQS (CAAQS)	Pic d'exposition	1 à 24 heures*	Population générale

* Les durées sont fonction de la substance chimique considérée. Dans certains cas, il peut y avoir plusieurs durées d'exposition pour une même substance.

** Quand les données toxicologiques le permettent, des valeurs peuvent être définies pour des expositions plus courtes que 10 minutes.

2.2 VALEURS REPÈRES TOXICOLOGIQUES DÉVELOPPÉES POUR UNE SITUATION DE TYPE ACCIDENTEL

2.2.1 Définitions

Plusieurs organismes ont développé des valeurs repères toxicologiques pour des expositions intenses de courte durée. Les définitions adoptées par ces organismes permettent d'appréhender l'optique dans laquelle ces repères ont été souhaités (tableau 3). Tous les organismes ont construit des valeurs graduées en fonction de la sévérité des effets attendus allant de troubles de santé jusqu'à la mortalité. Ces seuils repères sont construits sur l'absence attendue de survenue des effets sanitaires considérés lorsque les concentrations leur sont inférieures. Les modalités de construction s'appuient sur un pourcentage de la population concernée qui ne doit pas être dépassé : par exemple 1, 5 ou 10 %. Les populations visées sont la population générale et les travailleurs présents dans l'industrie pouvant être à l'origine d'une situation accidentelle.

Les définitions présentées précédemment permettent de situer la plupart des repères en fonction du niveau de sévérité de l'effet considéré.

En effet, dans le cas particulier d'une exposition aiguë, la réponse toxicologique est considérée comme graduelle et dépendante de la dose d'exposition (fonction de la concentration et de la durée

d'exposition) [18]. Plusieurs organismes ont adopté les critères de la National Academy of Sciences des États-Unis concernant la décomposition de cette réponse en trois niveaux de sévérité croissante [20] :

- niveau de protection vis-à-vis d'effets sanitaires modérés ;
- niveau de protection vis-à-vis d'effets sanitaires sévères ;
- niveau de protection vis-à-vis d'effets mortels.

Ces critères ont été développés pour des émissions chimiques accidentelles et sont adoptés par la plupart des organismes élaborant des repères associés à une situation accidentelle (AEGL, ERPG, TEEL). Les seuils de toxicité aiguë du ministère en charge de l'Écologie correspondent à des niveaux de sévérité semblables.

Un niveau supplémentaire est également pris en compte par le ministère en charge de l'Écologie (seuil de perception) et le SCAPA (TEEL-0) vis-à-vis d'effets d'ordre sensoriel. La perception fait partie des quatre niveaux d'effet considérés par l'ECETOC (European Center for Ecotoxicology and Toxicology of Chemicals). Les autres niveaux, de sévérité croissante, sont l'inconfort, l'incapacité et la mort ou une incapacité permanente.

Ils ont été proposés en 1991 dans le cadre de l'élaboration d'une méthode pour le développement d'Emergency Exposure Indices, permettant d'évaluer les effets sanitaires potentiels d'une émission accidentelle de substance chimique [21].

| TABLEAU 3 |

Définitions des valeurs repères toxicologiques développées pour une situation de type accidentel

Type de repère	Définition	Organisme
AEGL-1	Concentration dans l'air d'une substance au-dessus de laquelle on prévoit que la population générale, y compris les individus sensibles, pourrait éprouver un malaise notable, une irritation ou certains effets asymptomatiques.	National Advisory Committee for AEGL (National Research Council)
AEGL-2	Concentration dans l'air d'une substance au-dessus de laquelle on prévoit que la population générale, y compris les individus sensibles, pourrait éprouver des effets irréversibles, ou d'autres effets sévères à plus ou moins long terme, ou pouvant entraîner une incapacité à s'échapper.	
AEGL-3	Concentration dans l'air d'une substance au-dessus de laquelle on prévoit que la population générale, y compris les individus sensibles, pourrait décéder ou éprouver des effets pouvant mettre leur vie en péril.	
Seuil de perception (LDSA)	Concentration dans l'air à laquelle une partie de la population générale exposée peut éprouver des sensations gênantes pouvant conduire à des plaintes, des inquiétudes ou de la panique.	GT européen (méthode ACUTEX)
AETL-1	Concentration maximale dans l'air (pour une durée d'exposition donnée) à laquelle la population générale peut être exposée sans présenter d'effets néfastes sanitaires autres que modérés et réversibles.	
AETL-2	Concentration maximale dans l'air (pour une durée d'exposition donnée) à laquelle la population générale peut être exposée sans présenter ou développer d'effets néfastes sanitaires sévères et irréversibles ou les empêchant de s'échapper.	
AETL-3b	Concentration maximale dans l'air (pour une durée d'exposition donnée) à laquelle la population générale peut être exposée sans mettre en péril leur vie.	
AETL-3a	Concentration dans l'air (pour une durée d'exposition donnée) à laquelle un pourcentage connu (1 %, 10 % ou 50 %) de la population générale va mourir.	

Définitions des valeurs repères toxicologiques développées pour une situation de type accidentel (suite)

Type de repère	Définition	Organisme
ERPG-1	Concentration dans l'air en dessous de laquelle on prévoit que la plupart des individus pourraient être exposés pendant une heure sans éprouver d'effets sanitaires autres que des effets passagers légers ou percevoir une odeur gênante clairement définie.	AIHA
ERPG-2	Concentration dans l'air en dessous de laquelle on prévoit que la plupart des individus pourraient être exposés pendant une heure sans éprouver ou développer d'effets sanitaires irréversibles ou qui pourraient altérer leurs capacités à adopter une mesure protectrice.	
ERPG-3	Concentration dans l'air en dessous de laquelle on prévoit que la plupart des individus pourraient être exposés pendant une heure sans présenter d'effets pouvant être mortels.	
TEEL-0	Concentration en dessous de laquelle la plupart des individus ne seront exposés à aucun risque sanitaire appréciable.	SCAPA/DOE
TEEL-1	Concentration dans l'air en dessous de laquelle on prévoit que la plupart des individus pourraient être exposés sans risquer d'effets sanitaires autres que des effets passagers légers ou une odeur répréhensible clairement définie.	
TEEL-2	Concentration dans l'air en dessous de laquelle on prévoit que la plupart des individus pourraient être exposés sans risquer d'effets sanitaires irréversibles ou qui pourraient altérer leurs capacités à adopter une mesure protectrice.	
TEEL-3	Concentration dans l'air en dessous de laquelle on prévoit que la plupart des individus pourraient être exposés sans risquer d'effets pouvant être mortels.	
SP	Concentration entraînant la détection sensorielle, le plus souvent olfactive de la substance chimique par la population exposée.	Ministère en charge de l'Écologie
SER	Concentration, pour une durée d'exposition donnée, au-dessus de laquelle la population exposée pourrait présenter des effets réversibles.	
SEI	Concentration, pour une durée d'exposition donnée, au-dessus de laquelle des effets irréversibles pourraient apparaître au sein de la population exposée.	
SPEL	Concentration, pour une durée d'exposition donnée, au-dessus de laquelle on pourrait observer 1% de mortalité au sein de la population exposée.	
SELS	Concentration, pour une durée d'exposition donnée, au-dessus de laquelle on pourrait observer 5% de mortalité au sein de la population exposée.	
SLOT DTL	Concentration dans l'air pour laquelle des effets sévères pourraient être observés chez la plupart des individus exposés et les individus les plus sensibles pourraient mourir.	UK Health and Safety Executive
SLOD DTL	Concentration dans l'air pour laquelle une mortalité de 50% de la population exposée pourrait être observée.	
IDLH	Concentration maximale dans l'air à laquelle un travailleur exposé pendant au plus 30 minutes peut fuir sans risquer d'effets sanitaires irréversibles.	NIOSH
EEGL	Concentrations limites dans l'air, considérées comme tolérables pour permettre la réalisation de tâches spécifiques en situation d'urgence, mais pour lesquelles il peut y avoir des effets temporaires.	US National Research Council Committee on Toxicology
SPEGL	Concentrations dans l'air considérées comme acceptables pour la population générale résidant ou travaillant en bordure d'installations militaires, en cas d'une exposition unique et de courte durée.	US National Research Council Committee on Toxicology

Remarque : d'autres repères existent tels que les DIG du RIVM ou les SBW et ETW allemandes, mais étant donné le manque d'accessibilité aux documents, il ne nous a pas été possible de les inclure dans ce tableau.

2.2.2 Les valeurs repères toxicologiques construites en Europe

Au niveau européen, les États membres se sont dotés d'une politique commune en matière de prévention des risques industriels majeurs qui s'est traduite par l'élaboration de la directive dite "Seveso" en 1982. Cette directive demande aux États membres, et plus précisément aux entreprises, d'identifier les risques associés à certaines de leurs activités industrielles dangereuses et de prendre les mesures nécessaires pour y faire face [22].

La directive Seveso a été modifiée à diverses reprises et a finalement abouti en 2003 à la directive Seveso II¹ ayant pour objet la prévention des accidents majeurs impliquant des substances dangereuses.

Des valeurs guides ont été élaborées dans le cadre de l'application de cette directive par chacun des pays selon des méthodes qui leur sont propres :

- les seuils de toxicité aiguë du ministère en charge de l'Écologie en France ;
- les SLOT DTL et SLOD DTL élaborés par le Health and Safety Executive au Royaume-Uni ;
- en Allemagne, l'Agence fédérale de l'environnement considère les AEGL comme valeurs guides dans le cadre de l'application de la directive Seveso II [23]. Elle propose par défaut l'application d'autres valeurs repères toxicologiques tels que les IDLH, les ERPG, les TEEL et les valeurs allemandes suivantes :

- les SBW (Störfallbeurteilungswerte) :

l'union allemande de l'industrie chimique (ou VCI²) a produit ces valeurs au début des années 1990. Elles sont relatives à une exposition d'une heure pour un niveau de sévérité correspondant à des effets sévères, irréversibles voire mortels. À titre de comparaison, elles se situent entre les ERPG-2 et les ERPG-3,

- les ETW (Einsatztoleranzwerte) :

ces valeurs ont été dérivées par l'Université technique de Munich pour l'Office fédéral pour la protection civile allemande (Bundesamt für Zivilschutz) en 1995-1996. Elles ont été incluses dans un guide sur les concentrations dangereuses de substances chimiques, à l'attention des pompiers. Elles sont développées pour une exposition unique de 4 heures et pour un niveau de sévérité correspondant à l'absence d'effets sanitaires.

Afin d'avoir une harmonisation de ces repères, le projet ACUTEX a été initié en décembre 2002. Il a une méthode commune de construction des valeurs seuils (AETL) [68].

2.2.3 Les valeurs repères toxicologiques construites aux États-Unis

Sans vouloir prétendre tracer l'historique de la construction des valeurs repères toxicologiques aux États-Unis³, on peut cependant noter qu'en 1986, le congrès américain a demandé aux États de planifier

la gestion d'éventuels accidents chimiques au niveau local. L'US-EPA a été saisie, en coopération avec le ministère des Transports et la Federal Emergency Management Agency, afin d'assister les LEPC (Local Emergency Planning Committees) à développer des plans d'urgence pour les sites où sont mis en œuvre des substances particulièrement dangereuses [24].

Les valeurs limites existantes (pour une exposition professionnelle par exemple) ont été jugées non adaptées à une exposition unique, de courte durée, d'intensité élevée et concernant l'ensemble de la population générale (incluant des enfants, des personnes âgées et des malades). Dans un premier temps, l'US-EPA a proposé l'utilisation des valeurs IDLH du NIOSH (National Institute for Occupational Safety and Health), développées dans le cadre spécifique d'une exposition de type professionnel, divisées d'un facteur 10. L'application de ce facteur de sécurité permet de prendre en compte les sous-groupes "sensibles" de la population générale [25].

Ces valeurs ont ensuite été complétées par l'élaboration des ERPG par l'AIHA (American Industrial Hygiene Association) : ces valeurs d'exposition d'une heure sont développées pour trois niveaux de sévérité graduels (tableau 4). Elles servent notamment à la réalisation de plans d'urgence et de secours et aident les autorités à la gestion d'une situation accidentelle.

Ces données ont cependant été jugées insuffisantes par les autorités américaines qui ont demandé au Committee on Toxicology du NRC (National Research Council) de développer une méthode pour l'élaboration de valeurs repères toxicologiques aiguës applicables à la population générale, pour les substances chimiques particulièrement dangereuses. Cet organisme avait antérieurement développé des valeurs repères toxicologiques pour le ministère de la Défense américain, notamment les EEL ou EEGL. Une méthode pour le développement de CEEL⁴ a été publiée en 1993. Puis, en 1995, a été mis en place le NAC (National Advisory Committee) pour les AEGL, qui ont donc remplacé les CEEL.

Les TEEL ont été développées en complément aux ERPG, afin de disposer d'un plus grand nombre de valeurs repères toxicologiques. Ces valeurs, développées par le SCAPA (Subcommittee on Consequence Assessment and Protective Actions) pour le ministère de l'Énergie des États-Unis, ne doivent être utilisées que lorsqu'il n'y a pas d'AEGL ou d'ERPG disponibles [26].

2.2.4 Les populations prises en compte dans la construction

Tous les organismes qui ont construit des valeurs repères toxicologiques ont eu pour ambition de protéger la population la plus large possible, notamment les populations sensibles que représentent classiquement les enfants, les personnes âgées, les asthmatiques et les insuffisants cardiaques.

¹ Directive n° 96/82 du Conseil du 9 décembre 1996 concernant la maîtrise des dangers liés aux accidents majeurs impliquant des substances dangereuses, modifiée par la directive n° 2003/105/CE du 16 décembre 2003.

² Verband der chemischen Industrie.

³ Pour prendre connaissance de cet historique on pourra lire utilement "Rusch GM. The history and development of emergency response planning guidelines. *Journal of Hazardous Materials* 1993,33:193-202 et EEL Emergency Exposure Limits: a guide to quality assurance and safety. Woudenberg et Van der Torn quality assurance good practice, regulation and law 1992,1(4)249-93."

⁴ Community Emergency Exposure Levels.

Cependant, au-delà de cette définition théorique, il n'est pas possible de retrouver les éléments objectifs utilisés par ces différents organismes dans les documents accessibles. À travers la synthèse réalisée dans le cadre du projet ACUTEX, on peut noter que ces populations sensibles sont rarement définies. Dans sa méthode propre de construction de repères aigus, ACUTEX identifie clairement, pour chaque substance, des populations hypersensibles nécessaires à protéger. Il utilise des facteurs de sécurité supplémentaires dont les valeurs numériques varient de 2 à 5 selon la nature de l'effet sanitaire attendu et la maturité métabolique de l'homme.

Par ailleurs, ACUTEX pointe que l'hyperventilation (par exemple, du fait d'un effort physique chez un adulte ou de pleurs chez un enfant) est un paramètre parfois plus important que l'existence d'une hypersensibilité modérée, car il augmente l'exposition à concentration atmosphérique constante, en augmentant le débit ventilatoire. Cependant, les valeurs repères toxicologiques actuellement disponibles n'en tiennent pas compte.

La question des populations protégées par les valeurs repères toxicologiques fixées est d'importance mais difficile à traiter. Des facteurs de sécurité sont appliqués sans qu'on puisse savoir au final si les populations les plus sensibles sont bien intégrées. Par précaution oratoire, les comités d'expertise préfèrent dire que certaines populations ne peuvent être couvertes quelle que soit l'ampleur du facteur d'incertitude appliqué.

2.3 VALEURS REPÈRES TOXICOLOGIQUES ASSOCIÉES À DES EXPOSITIONS AUTRES QU'ACCIDENTELLES

Certaines valeurs repères toxicologiques pour des expositions aiguës ont été développées pour des situations autres qu'accidentelles. Leur construction s'appuie sur une absence de survenue d'effets sanitaires; elles sont destinées à la protection de la population générale en cas d'événements aboutissant à des pics d'exposition élevés. Les repères recensés sont définis dans le tableau 4.

TABLEAU 4

Définitions des valeurs repères toxicologiques associées à des expositions aiguës autres qu'accidentelles

Type de repère	Définition	Organisme
Acute REL	Concentration atmosphérique maximale d'une substance à laquelle (ou en dessous de laquelle) aucun effet adverse n'est attendu, pour une période d'exposition d'une heure.	OEHHA-CalEPA
Acute MRL*	Concentration dans l'air (ou dose en cas d'ingestion) d'une substance dangereuse, en dessous de laquelle elle n'est pas susceptible d'engendrer des effets sanitaires indésirables pour une période d'exposition définie.	ATSDR
Acute HRV	Concentration atmosphérique d'un produit chimique en dessous de laquelle il est peu susceptible de causer un effet sanitaire défavorable pour la population générale.	US Minnesota Department of Health
Guidelines for Air Quality	Concentration atmosphérique d'une substance élaborée pour soutenir des actions menées en vue d'atteindre une qualité de l'air permettant de protéger la santé publique. La recherche n'ayant pas permis, pour certains polluants, d'identifier de seuils en deçà desquels les effets indésirables ne se produisent pas, l'Organisation mondiale de la santé souligne que ces valeurs ne permettent pas de fournir une protection sanitaire totale (OMS 2006).	WHO/Department of Protection of the Human Environment
NAAQS (CAAQS)	Concentration limite dans l'atmosphère propres à protéger la santé et la sécurité publique.	US-EPA/OAQPS

* On notera que les MRL élaborés par l'ATSDR sont aussi développés pour une exposition par ingestion.

2.4 SYNTHÈSE

2.4.1 La place des différents repères les uns par rapport aux autres

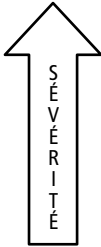
La figure 1 récapitule l'ensemble de ces valeurs repères toxicologiques développés pour les situations accidentelles.

Il nous a semblé plus judicieux de positionner les seuls valeurs repères toxicologiques développés pour les situations accidentelles, pour lesquels on dispose de données chiffrées pour un certain nombre de substances. Il n'a pas semblé utile de rester théorique en plaçant des repères

n'ayant qu'un développement méthodologique sans concrétisation ou dont les données ne sont pas accessibles (DIG, EEI).

Il n'a pas non plus semblé judicieux de positionner sur ce même schéma les valeurs repères toxicologiques aigus (MRL, REL et HRV) développés pour les situations non accidentelles, en raison d'une méthode de construction différente ne permettant pas une comparaison des deux types de repères accidentel et non accidentel. En effet, les repères non accidentels sont élaborés à partir du premier effet sanitaire décelable, quelle que soit sa nature réversible ou irréversible. Pour les mêmes raisons, les valeurs guides de concentration atmosphérique n'ont pas été intégrées.

Positionnement de valeurs repères toxicologiques développées pour les situations accidentelles en fonction du niveau de sévérité de l'effet

	Mort	AETL-3a	ERPG-3	TEEL-3	SELS	SLOD DTL	
	AEGL-3	AETL-3b			SPEL	SLOD DTL	
	Effets sévères irréversibles	AEGL-2	AETL-2	ERPG-2	TEEL-2	SEI	
	Effets modérés réversibles	AEGL-1	AETL-1	ERPG-1	TEEL-1	SER	
	Effets légers d'ordre sensoriel		LDSA		TEEL-0	SP	
	Absence d'effets						

2.4.2 Nombre de substances étudiées

Différents organismes ayant élaboré des valeurs repères toxicologiques pour des expositions aiguës ont été recensés et sont présentés dans le tableau 5 (par ordre alphabétique). Le nombre de substances disposant

de valeurs repères toxicologiques (au 03/12/2008) y est également renseigné. Toutes les valeurs repères toxicologiques font l'objet d'une fiche détaillée en annexe 2. De plus, en annexe 3, les adresses URL des sites Internet concernés sont listées.

Dénomination et dénombrement de valeurs repères toxicologiques élaborées pour une exposition aiguë

Organisme	Dénomination des valeurs repères toxicologiques	Nombre de substances disposant de valeurs repères toxicologiques aiguës (au 03/12/2008)
Agency for Toxic Substances and Disease Registry (ATSDR)	Acute Minimal Risk Level (MRL)	92
American Industrial Hygiene Association (AIHA)	Emergency Response Planning Guidelines (ERPG)	134
US-EPA – Office of Air Quality Planning and Standards (OAQPS)	National Ambient Air Quality Standards (NAAQS)	5
Health and Safety Executive (HSE)	Dangerous Toxic Load for Specified Level of Toxicity (SLOT DTL) and Significant Likelihood of Death (SLOD)	206
Institut national de l'environnement industriel et des risques pour le ministère en charge de l'Écologie et opérateurs privés	Seuils de toxicité aiguë	28*
Minnesota Department of Health	Acute Health Risk Value (HRV)	33
National Advisory Committee for AEGL	Acute Exposure Guideline Levels (AEGL)	38 (stade "final") 188 (stade "intérimaire") 17 (stade de "proposition")
National Institute for Occupational Safety and Health (NIOSH)	Immediately Dangerous to Life or Health (IDLH)	389
National Research Council Committee on Toxicology (NRC COT)	Emergency Exposure Limits (EEL) Emergency Exposure Guidance Levels (EEGL) Short-term Exposure Guidance Levels (SPEGL) Spacecraft Maximum Allowable Concentrations (SMAC)	24 21 97 67
Office of Environmental Health Hazard Assessment (OEHHA-CalEPA)	Acute Reference Exposure Level (REL)	51
Subcommittee on Consequence Assessment and Protective Actions (SCAPA)	Temporary Emergency Exposure Limits (TEEL)	Environ 3 300
World Health Organization (WHO)/Department of Protection of the Human Environment	Guidelines for Air Quality	13
Méthode ACUTEX Groupe de travail européen	Acute Exposure Threshold Level (AETL)	21
ECETOC (Centre européen de toxicologie et d'écotoxicologie de l'industrie chimique)	Emergency exposure indices (EEI)	1 (chlore)**

* À noter que sur le site de l'Ineris: 12 substances sont aussi renseignées par des opérateurs privés. ** Le chlore est un exemple d'application des EEI. Le document ne développe que les modalités de construction. Ce chiffre ne présente donc pas la même signification que les autres. ? : en l'absence de site Internet recensant l'ensemble des SPEGL, neuf substances ont pu être retrouvées sur des publications de la National Academies Press. Il n'y a cependant aucune certitude sur le nombre exact de substances disposant de ces repères. Remarque: d'autres repères existent tels que les DIG du RIVM ou les SBW et ETW allemandes, mais étant donné le manque d'accessibilité aux documents, il ne nous a pas été possible de les inclure dans ce tableau.

Regard sur l'approche professionnelle

Les valeurs limites d'exposition professionnelle (VLEP) sont applicables aux travailleurs, considérés comme des adultes suffisamment en bonne santé pour travailler un jour entier. Ils n'ont pas vocation à protéger l'ensemble de la population qui inclut des individus "sensibles".

On retrouve classiquement deux types de valeurs ; en France, on distingue :

- les valeurs limites de moyenne d'exposition (VME, appelées aujourd'hui VLEP-8h), associées à une période d'exposition de 8 h par jour correspondant à la durée quotidienne d'un poste de travail, pour une période globale de 5 jours par semaine pendant toute la vie professionnelle estimée à environ 40 ans ;
- cette valeur peut être dépassée sur de courtes périodes, sous réserve de ne pas dépasser les valeurs limites d'exposition à court terme (VLCT ou VLE) sur une durée maximale de 15 minutes.

Ces définitions se retrouvent sur le plan international avec en particulier l'établissement de STEL (Short-term Exposure Limit) relatives, comme pour les VLE, à une exposition maximale de 15 minutes. On retrouve, par exemple, en Allemagne les MAK-STEL (Maximale Arbeitsplatzkonzentrationen), et aux États-Unis les TLV-STEL, les REL-STEL et les PEL-STEL proposés respectivement par l'ACGIH (American Conference of Governmental Industrial Hygienists), le NIOSH et l'OSHA (Occupational Safety and Health Administration). Ces organismes proposent également des valeurs limites nommées ceiling, représentant les concentrations ne devant en aucun cas être dépassées dans l'ambiance de travail.

Par ailleurs, le NIOSH propose également des valeurs IDLH dont l'objectif premier est de s'assurer que le travailleur peut fuir d'un environnement contaminé dans le cas d'un dysfonctionnement de son équipement de protection respiratoire [28]. Les IDLH ont été utilisés, divisés d'un facteur 10, pour la population générale (IDLH/10, cf. paragraphe 2.2.3). Cette proposition a été abandonnée depuis longtemps par l'US-EPA.

Les valeurs limites d'exposition professionnelle sont établies en partie à partir de l'exploitation des données sur la toxicité des substances, issues de l'expérience industrielle (observations isolées, enquêtes épidémiologiques) et d'expérimentations animales. Elles visent à protéger des effets sanitaires immédiats ou à long terme, à l'exclusion des risques résultant d'une hypersensibilité des individus exposés, comme les réactions allergiques par exemple [29].

La grande différence avec les valeurs repères toxicologiques décrites dans ce rapport est la prise en compte des contraintes technico-économiques associées aux mesures en ambiance de travail. Ainsi, certaines valeurs peuvent correspondre à la plus faible valeur mesurable, même si des niveaux plus faibles seraient préférables au vu des informations sur les effets sanitaires. Parfois, la valeur retenue protège contre une nuisance (odeur), sans que cela soit un effet sanitaire au sens strict.

Ce type de valeurs repères toxicologiques est parfois utilisé par défaut pour la population générale, par exemple pour l'établissement des TEEL ou au cours du choix d'un niveau critique (level of concern) lors de l'élaboration d'un scénario d'accident.

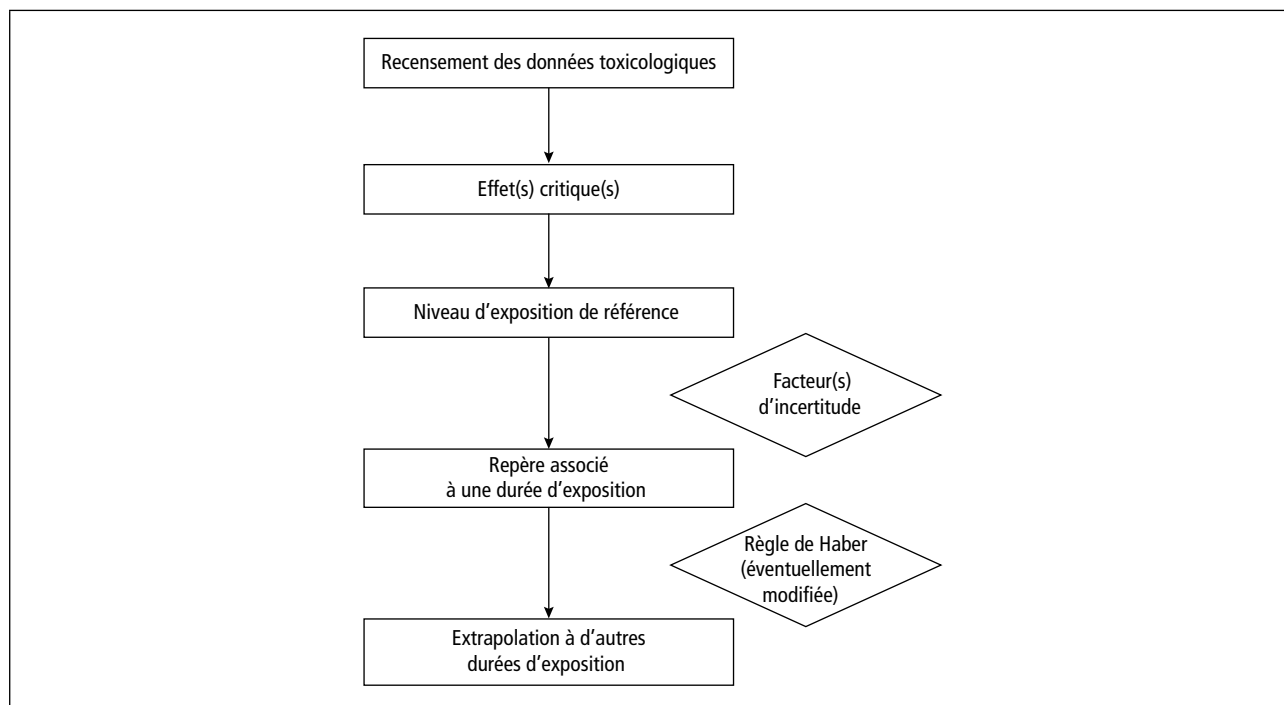
3. Méthodes de construction des valeurs repères toxicologiques

3.1 SCHÉMA GÉNÉRAL DE CONSTRUCTION

L'élaboration d'un repère toxicologique aigu comprend plusieurs étapes, représentées sur la figure 2 ci-après.

| FIGURE 2 |

Schéma général de construction des valeurs repères toxicologiques aigües



3.2 ORIGINE ET CHOIX DES DONNÉES TOXICOLOGIQUES

La construction des valeurs repères toxicologiques aigües débute par une lecture critique de la littérature sur les données toxicologiques, qu'elles soient publiées ou non, comme par exemple les rapports d'études menées par les industriels [30].

Les données disponibles sont souvent nombreuses et le recensement porte en priorité sur les données aigües (pouvant aller jusqu'à 2-3 jours d'exposition pour les AEGL par exemple [25]) disponibles pour chaque substance. Certains organismes utilisent par défaut des données chroniques (IDLH) [28].

Il peut s'agir de données humaines, issues d'études épidémiologiques ou de toxicologie clinique. Ces données sont privilégiées, puisqu'elles permettent de réduire l'incertitude liée à l'extrapolation du modèle animal. Leur utilisation est toutefois limitée, compte tenu de l'absence de données suffisantes, en particulier pour les forts niveaux d'exposition [31].

De plus, les données relatives à une exposition par inhalation sont préférées pour les repères construits pour cette voie d'exposition (en cas de situation accidentelle notamment). Même si les modèles physiologiques pharmacocinétiques (modèles PBPK)

peuvent permettre des extrapolations voie à voie pour les effets systémiques [25;32], ils ne prennent pas en compte les effets locaux éventuels. Pour ce qui concerne les effets systémiques, les modèles PBPK peuvent aussi permettre la modélisation de l'extrapolation interspèce. Dans tous les cas, ces modèles nécessitent que les données de toxicocinétique et la toxicodynamie de la substance considérée soient connues.

Le choix des études est réalisé par jugement d'expert en fonction de leurs qualités techniques et scientifiques, en s'appuyant sur les lignes directrices de l'Organisation de coopération et de développement économique (OCDE) ou en appliquant la méthode de cotation proposée par Klimisch *et al.* [30].

3.3 DÉTERMINATION DE L'EFFET CRITIQUE

L'effet critique est par définition le premier effet adverse qui survient lorsqu'on accroît la dose, et jugé pertinent chez l'homme pour l'élaboration de la valeur repère. Toutefois, cette définition ne peut être appliquée dans le cas particulier d'une valeur repère associée à une situation accidentelle. L'effet sanitaire (ou les effets) retenu(s) comme étant "critique(s)" par les organismes est (sont) en effet spécifique(s) du niveau de protection ciblée.

Nous parlerons d'effet critique dans la suite de l'étude, même si les organismes n'ont pas de terminologie homogène pour définir l'effet (ou les effets) servant de base à l'élaboration du repère.

Les effets retenus sont principalement de nature non cancérogène, mais les effets de type cancérogène peuvent parfois être pris en compte (pour les AEGL-2 ou le seuil des effets irréversibles du ministère en charge de l'Écologie par exemple). En effet, des effets adverses sont susceptibles de survenir après une exposition unique à une substance chimique, et ces effets peuvent être de type cancérogène [19].

3.3.1 Valeurs repères toxicologiques associées à une situation accidentelle

La plupart des organismes élaborant des valeurs repères toxicologiques associées à une situation accidentelle ont adopté les critères de la National Academy of Sciences [20]. Ils sont les suivants :

- niveau de protection vis-à-vis d'effets sanitaires modérés ;
- niveau de protection vis-à-vis d'effets sanitaires sévères ;
- niveau de protection vis-à-vis d'effets mortels.

Le choix de l'effet (ou des effets) critique(s) va ainsi être lié à la sévérité de l'effet à considérer, en fonction de l'objectif assigné (réversible, irréversible, mortel, altération des capacités de fuite) lors de la construction de la valeur repère toxicologiques. Ils varient en fonction des données disponibles pour chaque substance, mais également selon l'appréciation des experts toxicologues de chaque organisme, comme le montrent les paragraphes suivants. De plus, on constate que les effets immédiats ne sont pas différenciés des effets différés.

• Niveau de protection vis-à-vis d'effets mortels

Pour les SPEL et SELS, SLOT DTL et SLOD DTL, TEEL-3, il est clairement spécifié que l'effet critique retenu est le décès. Cela peut également être le cas pour les AEGL-3 et les ERPG-3 de certaines substances, mais pour ces valeurs repères toxicologiques, des effets sévères sans être mortels peuvent aussi être utilisés [31;33]. Ainsi, pour l'élaboration des AEGL-3, les effets critiques retenus peuvent être par exemple une chute importante de l'hématocrite, une méthémoglobinémie très élevée, une pathologie cardiaque ou respiratoire sévère [33]. L'AEGL-3 représente en effet la transition entre des effets irréversibles et des effets pouvant entraîner la mort ;

• Niveau de protection vis-à-vis d'effets sanitaires sévères

L'AEGL-2 représente une transition entre des effets modérés réversibles et des effets sévères irréversibles ou pouvant empêcher la fuite des individus de la zone exposée. Pour développer ces valeurs, le comité utilise les plus hauts niveaux d'exposition expérimentaux qui n'entraînent pas une baisse significative de l'hématocrite, une pathologie rénale, des changements de comportement, des effets marqués sur le système nerveux central, des effets importants sur le système respiratoire ou une mortalité. Les données utilisées sont, par exemple, une irritation manifeste oculaire ou de l'arbre respiratoire, une narcose modérée ou bien la formation de méthémoglobine [33].

L'effet sévère le plus sensible peut être considéré lors du développement de l'ERPG-2. Il peut s'agir par exemple d'effets neurologiques ou sur la reproduction et le développement. Les effets empêchant la fuite d'un environnement contaminé peuvent également être retenus [34;35].

Le ministère en charge de l'Écologie considère par ailleurs que la nature des effets irréversibles est variable et peut se traduire par exemple par des effets systémiques, mais également par des effets pouvant entraîner une altération génétique de type cancérogène ou bien encore sur les fonctions de reproduction. Il peut s'agir également d'effets oculaires, cutanés ou sur l'appareil respiratoire pour les substances irritantes [30];

• Niveau de protection vis-à-vis d'effets sanitaires modérés

Sous le seuil AEGL-1, une exposition peut être détectée par une odeur, un goût ou une irritation légère se traduisant par exemple par une toux, mais cette gêne n'est pas suffisante pour provoquer un inconfort notable ou un effet adverse. Il est préférable de disposer de données humaines pour établir l'AEGL-1, basé sur l'inconfort, une irritation modérée ou des effets sans traduction clinique tels qu'une altération transitoire des fonctions respiratoires [33].

Les ERPG-1 peuvent être fondés sur la détection d'une odeur ou en cas d'irritation légère (oculaire ou du système respiratoire) par exemple [35].

Les effets utilisés pour la détermination des SER sont des signes cliniques locaux, parfois systémiques, d'intensité variable selon les individus, transitoires, avec un retour à un état de santé normal [30];

• Cas particulier des seuils de perception

Enfin, les seuils de perception (SP) du ministère en charge de l'Écologie sont relatifs à une détection olfactive.

3.3.2 Valeurs repères toxicologiques associées à des expositions aiguës autres qu'accidentelles

En ce qui concerne les valeurs repères toxicologiques développés pour des situations autres qu'accidentelles, l'effet sanitaire le plus "sensible" est généralement considéré. Il s'agit dans la plupart des cas d'effets sanitaires légers et réversibles, mais parfois le premier effet adverse décelable peut être sévère.

Dans le cas de l'élaboration des REL aigus par l'OEHHA, les niveaux d'exposition sont relatifs à une exposition d'une heure vis-à-vis d'effets sanitaires modérés, principalement irritation oculaire, atteintes du système respiratoire et du système nerveux central telles que sensations vertigineuses, ébriété, céphalées, effets sur le développement et la fertilité, par exemple) pour certaines substances [36]. Les effets sur le développement et la fertilité sont également considérés pour le développement des HRV [37].

De même, une MRL aiguë est élaborée pour une substance quand l'ATSDR juge les données fiables et suffisantes pour déterminer l'organe cible ou l'effet sanitaire le plus "sensible" pour une voie d'exposition donnée. En revanche, les effets sanitaires considérés comme sévères ne sont pas pris en compte [38].

3.4 DÉTERMINATION DE LA CONCENTRATION D'EXPOSITION

L'objectif est ensuite de déterminer le niveau d'exposition qui servira éventuellement de point de départ à l'extrapolation de la valeur repère (en cas d'application de facteur(s) d'incertitude). Pour tous les repères développés dans ce paragraphe, le niveau d'exposition repère est exprimé par une concentration atmosphérique. Elle est toujours associée à une durée d'exposition.

Le niveau d'exposition de référence retenu peut être de nature différente, en particulier lorsque les données issues d'études réalisées chez l'animal sont utilisées. Il est fonction du niveau de protection ciblé. On distingue principalement :

• NOAEL

Le niveau d'exposition maximal sans effet nocif observable (NOAEL en anglais pour No Observed Adverse Effect Level ou NOAEC pour No Observed Adverse Effect Concentration) correspond au niveau d'exposition le plus élevé pour lequel on n'observe pas d'augmentation statistiquement significative de la fréquence des effets adverses entre un groupe de population exposé et un groupe témoin. Parfois, ce niveau peut être issu d'observations cliniques obtenues sans référence à des témoins.

Cette méthode est très utilisée, en particulier pour le développement des valeurs repères toxicologiques associées à des situations autres qu'accidentelles ;

• NOEL

Le niveau d'exposition maximal sans effet observable (NOEL en anglais pour No Observed Effect Level ou NOEC en anglais pour No Observed Effect Concentration) correspond au niveau d'exposition le plus élevé qui ne provoque pas de modifications distinctes de celles observées chez le groupe témoin.

L'effet pris en compte est fonction du niveau de protection ciblé. Ainsi, la concentration expérimentale la plus élevée ne causant pas de mortalité est parfois retenue par le comité AEGL lors de l'élaboration d'un AEGL-3 [39]. Dans ce cas, l'absence de mortalité ne signifie donc pas l'absence d'autres effets.

Un NOEL peut également être utilisé lors de l'élaboration d'ERPG [35] ;

• LOAEL

Le niveau d'exposition minimal pour un effet nocif observable (LOAEL en anglais pour Lowest Observed Adverse Effect Level ou LOAEC en anglais pour Lowest Observed Adverse Effect Concentration) correspond au niveau d'exposition le plus faible pour lequel est constatée une augmentation statistiquement significative de la fréquence des effets adverses entre un groupe de population exposé et un groupe témoin.

Cette méthode s'applique s'il n'y a pas de NOAEL disponible dans la littérature. L'application d'un facteur d'incertitude au LOAEL permet de dériver un NOAEL ;

• LOEL

Le niveau d'exposition minimal pour un effet observable (LOEL en anglais pour Lowest Observed Effect Level ou LOEC en anglais pour Lowest Observed Effect Concentration) correspond au niveau d'exposition le plus faible qui provoque des modifications distinctes de celles observées chez le groupe témoin.

Un LOEL peut être utilisé lors de l'élaboration d'ERPG [35] ;

• BMC

L'évaluation de la concentration discriminante ou benchmark concentration (BMC) est une méthode de construction alternative qui permet de s'affranchir de la variabilité inhérente aux expérimentations animales lors de l'utilisation d'un NOAEL comme concentration critique. Il est moins dépendant des concentrations expérimentales choisies et permet une meilleure prise en compte des petits effectifs.

L'objectif de cette méthode est de déterminer, à partir d'un ajustement statistique de la totalité des données d'observation, la limite inférieure de l'intervalle de confiance à 95 % de la concentration produisant un effet critique avec une augmentation de la fréquence fixée le plus souvent à 5 ou 10 %. C'est cette valeur qui sert de point de départ (niveau d'exposition de référence) à l'application des facteurs d'incertitude en vue de l'établissement de la valeur repère. Le comité AEGL utilise généralement, comme point de départ à l'élaboration d'une AEGL-3 (dérivée à partir de données de mortalité), une $BMCL_{05}$ correspondant à la limite inférieure de l'intervalle de confiance à 95 % de la concentration conduisant à une mortalité estimée à 5 % [33].

Concernant les MRL, l'ATSDR détermine une BMD (benchmark dose) ou une BMDL (par exemple, la limite inférieure de l'intervalle de confiance à 95 % de la dose produisant un effet critique avec une augmentation de la fréquence de cet effet de 10 %) [32]. Les facteurs d'incertitude "traditionnels" de l'ATSDR sont ensuite appliqués (cf. paragraphe 3.5).

L'OEHHA effectue un ajustement statistique de la totalité des données d'observation, permettant de déterminer la limite inférieure de l'intervalle de confiance à 95 % de la dose produisant un effet critique avec une augmentation de la fréquence de 5 % (BC_{05}) [36]. Des facteurs d'incertitude sont ensuite appliqués au BC_{05} pour dériver les REL aigus ;

• CL50

La concentration létale médiane (CL50) est la concentration d'une substance déduite statistiquement qui devrait provoquer au cours d'une exposition, ou après celle-ci, pendant une période définie, la mort de 50 % des animaux exposés pendant une durée déterminée [40].

La CL50 est retenue comme SLOD DTL [41]. Elle peut également être considérée pour dériver ou estimer des AEGL-3, ERPG-3, TEEL-3 et IDLH.

• DL50

La dose létale médiane (DL50) est la dose unique déduite statistiquement, censée provoquer la mort de 50 % des animaux auxquels la substance a été administrée [40].

Par défaut, la DL50 par d'autres voies que la voie respiratoire peut être utilisée pour dériver des TEEL-3 et IDLH. Un ajustement est dans ce cas réalisé pour tenir compte de la transposition de voie, ce qui implique que l'effet pris en compte le permette (il faut que ce soit un effet systémique, et non un effet local de l'exposition) et aussi de disposer des données toxicocinétiques nécessaires ;

• CL01 et CL05

Les CL01 et CL05 sont les concentrations censées provoquer la mort de respectivement 1 % et 5 % des animaux exposés pendant une durée déterminée.

Lorsque les données de mortalité sont pertinentes et quantitativement satisfaisantes, la méthode utilisée, pour le ministère en charge de l'Écologie, par l'Institut national de l'environnement industriel et des risques (Ineris) est l'extrapolation par l'analyse "probit" aux

faibles risques (1 % ou 5 % d'effets létaux). Ainsi la CL01 est retenue comme SPEL et la CL05 comme SELS [30;42]. L'analyse "probit" est un modèle statistique permettant de relier la fréquence des effets (ici, la mortalité) à la dose d'exposition, caractérisée par une concentration et une durée.

La CL01 est également retenue habituellement comme SLOT DTL par une analyse probit si les données de dose-réponse sont suffisantes ; le cas échéant, le SLOT DTL est évaluée à la CL50 divisée par un facteur 4 [41] ;

- **CL₁₀ DL₁₀ CT₁₀ et DT₁₀**

La CL₁₀ (ou DL₁₀) est la concentration (ou la dose) la plus faible pour laquelle la mortalité est observée dans une population exposée.

La CT₁₀ (ou DT₁₀) est la concentration (ou la dose) la plus faible pour laquelle une toxicité est observée dans une population exposée [43].

Des CL₁₀ et DL₁₀ peuvent servir à développer une TEEL-3. De même, les TEEL-2 peuvent être basés sur une CT₁₀ ou une DT₁₀ (en cas d'absence de valeurs limites existantes – cf. fiche n°3 en annexe 2) [43].

3.5 FACTEURS D'INCERTITUDE

Des facteurs d'incertitude peuvent ensuite être appliqués pour tenir compte des différences lors de l'extrapolation de données provenant d'une étude expérimentale, le plus souvent conduite chez l'animal, à une situation d'exposition réelle chez l'homme. En règle générale, ces facteurs tiennent compte des variabilités entre les espèces, entre les individus, ainsi que des incertitudes liées aux protocoles expérimentaux. On distingue notamment [44] :

- **UF_H**

UF_H prend en compte l'incertitude sur la variabilité interindividuelle (ou intra-espèces), ce qui permet d'estimer le NOAEL dans une population sensible lorsque seul le NOAEL de la population générale est défini. Il suppose qu'il existe des sous-groupes de population humaine qui sont plus sensibles à la toxicité d'une substance que la population moyenne et que cette variabilité n'a pas été détectée dans les études en raison des échantillons de petite taille. En l'absence de données sur cette variabilité, un facteur 10 est souvent appliqué par les différents organismes, cette valeur numérique étant conservatrice par défaut ;

- **UF_A**

UF_A prend en compte l'extrapolation interespèces, ce qui permet d'estimer le NOAEL dans la population humaine générale, à partir de données toxicologiques animales lorsque les études épidémiologiques chez l'homme sont insuffisantes. Le facteur appliqué par défaut, en l'absence de données sur les différences toxicocinétiques et toxicodynamiques entre l'homme et l'espèce dans laquelle le NOAEL (ou le LOAEL) a été établi, est 10 ;

- **UF_L**

UF_L est utilisé lorsque seul le LOAEL a été déterminé comme niveau d'exposition critique. Il prend en compte l'incertitude liée au fait que le LOAEL observé correspond à une concentration plus élevée que la concentration sans effet qu'on veut estimer. Il est usuel d'utiliser un facteur de 10 fixé arbitrairement ; d'autres valeurs ont été proposées, notamment Alexeef *et al.* qui ont montré qu'un facteur de 6 peut être utilisé lorsqu'il s'agit d'effets aigus modérés [45] ;

- **MF**

MF est le Modifying Factor ou facteur modificatif ou encore facteur additionnel. C'est un facteur non nul inférieur ou égal à 10, utilisé par des experts qui jugent de la qualité des données (et parfois même du manque de données dans des domaines comme la toxicité de la reproduction) et du niveau de confiance qu'ils peuvent attribuer à la construction de la valeur repère. Le facteur utilisé par défaut est égal à 1.

3.5.1 Cas des valeurs repères toxicologiques associées à des situations autres qu'accidentelles

Lorsque le NOAEL ou la BC issues d'études chez l'animal sert de point de départ à l'extrapolation de la valeur repère, l'OEHA considère des facteurs d'incertitude inter et intra-espèces de 3 ou 10. Un facteur d'incertitude supplémentaire, égal à 6 ou 10, est appliqué en cas d'utilisation d'un LOAEL. Lorsqu'il s'agit de données humaines, la variabilité intra-espèce est prise en compte (facteur d'incertitude de 3 ou 10) si l'étude retenue ne prend pas en compte les individus sensibles [36].

Les facteurs d'incertitude pris en compte par l'ATSDR, égaux à 10 par défaut, sont généralement utilisés d'une part pour extrapoler chez l'homme les données obtenues chez l'animal (variabilité interespèces) mais également pour compenser le manque d'information toxicologique concernant les sous-groupes "sensibles" (variabilité intra-espèces).

Par ailleurs, quand un LOAEL doit être utilisée du fait de l'absence de NOAEL, un facteur d'incertitude supplémentaire est appliqué [32].

Les valeurs guides de l'OMS prennent en compte les variabilités inter et intra-espèces, la qualité des données et l'extrapolation éventuelle du LOAEL au NOAEL [46].

3.5.2 Cas des valeurs repères toxicologiques associées à des situations accidentelles

À la différence de ce qui est décrit pour les valeurs repères toxicologiques citées ci-dessus, l'utilisation éventuelle de facteurs d'incertitude par les organismes développant des valeurs repères toxicologiques pour des situations accidentelles est très diverse. Il n'est spécifié par exemple l'application d'aucun facteur d'incertitude au cours de l'élaboration des SLOT DTL et SLOD DTL [41].

L'élaboration des ERPG ne tient également pas compte des incertitudes liées à la variabilité interindividuelle au sein d'une population. L'incertitude de l'extrapolation des résultats des études animales à l'homme peut cependant être prise en compte, notamment lors de l'élaboration de l'ERPG-3, construit principalement à partir des études animales de toxicité aiguë [35].

De même, les experts toxicologues élaborant les seuils du ministère en charge de l'Écologie peuvent être amenés à appliquer un ou plusieurs facteurs d'incertitude en fonction des données toxicologiques disponibles et du mécanisme d'action de la substance chimique [30].

Le comité AEGL applique de façon plus systématique divers facteurs d'incertitude. U_A est ainsi le facteur prenant en compte la variabilité interspécies lorsque les données utilisées n'ont pas été obtenues chez l'homme ; il est d'une valeur égale à 10 par défaut. Cette valeur peut toutefois être réduite selon les informations disponibles (par exemple celles relatives aux différences de sensibilité au polluant entre l'espèce considérée dans l'expérimentation et l'homme). U_H , facteur d'incertitude prenant en compte la variabilité au sein de la population générale, prend en compte les sous-groupes suivants : nourrissons, enfants, personnes âgées, personnes asthmatiques, femmes enceintes et leur fœtus, ainsi que les personnes malades. Le NRC convient cependant que ce facteur peut ne pas protéger certains individus "hypersensibles". La valeur de U_H prise par défaut est 10, car elle est adaptée, selon le NRC, à la prise en compte des différences de sensibilité aux irritants respiratoires et autres substances chimiques toxiques, dans la population générale, en cas d'exposition aiguë. Lorsque des données suffisantes sont disponibles, cette valeur peut être réduite [33].

Le NRC applique un facteur de 10 si des données animales servent à la construction d'un EEGL, compte tenu de la variabilité interspécies. De même, un facteur d'incertitude de 10 est généralement appliqué lorsqu'un LOAEL est utilisé au lieu d'un NOAEL [47].

3.6 EXTRAPOLATION ENTRE DURÉES D'EXPOSITION : DESCRIPTION DE LA RÈGLE DE HABER

Les organismes développant des valeurs repères toxicologiques aigus pour des séries de durées d'exposition graduelles, dans le cas d'une situation de type accidentel (par exemple le ministère en charge de l'Écologie et le comité AEGL), sont confrontés au manque de données relatives aux durées d'exposition associées aux effets critiques retenus. Il peut y avoir par exemple des données disponibles uniquement pour dériver une AEGL-30 minutes. Une extrapolation doit donc être réalisée pour les autres périodes d'expositions, qu'elles soient plus courtes (10 minutes) ou plus longues (1, 4 et 8 heures).

D'autres organismes peuvent également être confrontés à cette situation, notamment lorsque la dose critique est obtenue pour une durée d'exposition autre que celle pour laquelle la valeur repère est dérivée (1 heure pour les REL aigus par exemple).

Historiquement, la règle de Haber a été utilisée à cet effet [33;48]. Les effets sanitaires d'une substance chimique dépendent effectivement de la concentration du polluant (C), mais également de la durée d'exposition (t) à cette concentration. La règle de Haber est ainsi constituée par la relation :

$$C \times t = K,$$

K étant une constante.

Cette équation peut également être présentée de la façon suivante :

$$\text{Effet} = f(c \times t),$$

f étant un modèle statistique (par exemple le modèle "probit").

Il est cependant admis que cette équation n'est pas assez conservatrice, notamment pour l'extrapolation à de plus courtes durées d'exposition [48]. L'équation plus communément utilisée est celle proposée par Ten Berge *et al.*, développée en 1986 [49] pour établir une relation entre concentration inhalée et mortalité :

$$C^n \times t = K,$$

K étant une constante correspondant à un effet critique défini (ici la mortalité) et n un paramètre de régression, dérivé de la pente empirique de la transformation logarithmique des données de concentrations et de durées d'exposition expérimentales.

Plus la pente de la courbe est faible, plus la valeur de n augmente. L'application de ce facteur permet notamment de prendre en considération les propriétés toxicocinétiques de la substance (taux d'absorption, de détoxification...).

La règle de Haber constitue ainsi un cas particulier de l'équation de Ten Berge *et al.*, lorsque n=1.

En fonction de la substance considérée, la valeur de n ne peut pas toujours être issue des données expérimentales. Elle est alors définie arbitrairement par les organismes et est habituellement comprise entre 1 et 3 (cf. annexe 4). Le NIOSH considère la valeur de 3 comme étant suffisamment conservatrice, l'étude de Ten Berge *et al.* ayant montré une valeur inférieure à 3 pour 18 des 20 substances étudiées [28].

Les travaux de Ten Berge *et al.* [49] sont cependant limités aux données de mortalité et peuvent sembler inadaptés pour dériver des valeurs repères toxicologiques associées à d'autres effets critiques (AEGL-1 et AEGL-2 par exemple). En utilisant un modèle physiologique pharmacocinétique (PBPK), Bruckner *et al.* ont ainsi montré que l'approche $C^n \times t = K$ pouvait sous-estimer et surestimer les AEGL du trichloréthylène lors de l'extrapolation de courtes à de plus longues durées d'exposition et inversement [25]⁵.

Le tableau situé en annexe 4 donne des exemples d'extrapolation entre durées d'exposition effectués par certains organismes (règle de Haber ou assimilée).

⁵ On notera que le groupe ACUTEX a convenu d'appliquer le coefficient n jusqu'à 4 heures d'exposition et de fixer n=1 pour des durées plus longues.

3.7 RÉCAPITULATIF

Le tableau 6 reprend pour chacune des valeurs repères toxicologiques aiguës les différents choix effectués au fur et à mesure des étapes de leur construction.

| TABLEAU 6 |

Récapitulatif des méthodes de construction des valeurs repères toxicologiques aiguës

	VTR accidentelles										VTR non accidentelles		
	AEGL	ERPG	TEEL	AETL	Seuils de toxicité aiguë	SLOT DTL et SLOD DTL	IDLH	EEGL	REL aigu	MRL aigu	HRV aigu	Valeurs guides OMS	
Effet critique													
Mortalité	X	X	X	X	X	X	X	-	-	-	-	-	
Effets sévères	X	X	X	X	X	-	X	?	X	-	X	?	
Effets modérés	X	X	X	X	X	-	-	X	X	X	X	X	
Niveau d'exposition de référence													
NOAEL ou NOEL	X	X	-	X	X	-	-	X	X	X	X	X	
LOAEL ou LOEL	X	X	-	X	X	-	-	X	X	X	X	X	
BMC	X	-	-	X	-	-	-	-	X	X	X	-	
Autre (CL50...)	X	X	X	X	X	X	X	-	-	-	-	-	
Facteurs d'incertitude	(X)	(X)	-	(X)	(X)	-	(X)	(X)	X	X	X	X	
Dont intra-espèces (si données animales)	(X)	-	-	(X)	(X)	-	-	-	X	X	X	X	
Règle de Haber ou assimilée	X	-	-	X	X	X	X	X	X	-	X	-	

(X) : application ou non de facteurs d'incertitude en fonction de la substance chimique considérée.

? : les méthodes de construction ne permettent pas de déterminer si les effets sévères sont pris en compte.

4. Finalités de santé publique des différentes valeurs repères toxicologiques

4.1 GESTION A PRIORI DE L'ACCIDENT : PLANIFICATION, DÉFINITION DE ZONES À RISQUES AUTOUR DES INSTALLATIONS INDUSTRIELLES

Les valeurs repères toxicologiques peuvent être développées pour des applications multiples, que sont notamment la planification et la prévention d'une éventuelle exposition de la population générale, mais également de populations particulières (par exemple, de militaires ou de travailleurs) pour ce qui concerne les AEGL [1].

L'objectif du programme AEGL est, en effet, de fournir aux autorités et secteurs concernés, des valeurs repères toxicologiques visant à aider l'anticipation d'éventuels effets sanitaires consécutifs à l'inhalation de substances dangereuses (en particulier, les substances chimiques industrielles, les pesticides et les substances à usage militaire).

En Europe, la directive Seveso II de 1996 modifiée par la directive 2003/105/CE du 16 décembre 2003, concernant la maîtrise des accidents majeurs liés à des substances dangereuses, a remplacé la directive Seveso I du 24 juin 1982.

Cette directive met l'accent sur l'élaboration par les exploitants d'étude des dangers présentés par leurs installations et sur la notion de politique de prévention des risques majeurs. Elle confère surtout l'obligation de maîtrise de l'urbanisation et de plans de secours externes régulièrement testés et mis à jour.

En France, la directive Seveso II s'inscrit dans la continuité du décret de 1977 relatif aux installations classées⁶, qui prévoyait déjà que le dossier de demande d'autorisation des installations comporte une étude des dangers.

L'étude des risques, une fois les dangers et potentiels de dangers identifiés, doit envisager les différents scénarios d'accident et définir des zones à risques. Trois catégories d'effets attendus sont à renseigner [50] :

- les effets mécaniques, liés à une surpression, résultant d'une onde de choc (déflagration ou détonation), provoquée par une explosion ;
- les effets thermiques, liés à la combustion d'un produit inflammable ou à une explosion ;
- les effets toxiques, correspondant principalement à l'inhalation d'une substance chimique toxique.

C'est pour cette dernière catégorie d'effets que des seuils de toxicité aiguë ont été élaborés par différents pays à différents moments. À titre d'exemple, on notera qu'en France, ces seuils et leur méthode de construction ont été récemment révisés et mis à disposition des exploitants devant engager une étude de danger [51]. Dans le même esprit, au Royaume-Uni, le Health and Safety Executive a élaboré

les SLOT DTL et SLOD DTL, permettant ainsi que les rédacteurs des études de dangers disposent de données pour évaluer l'importance et le degré de sévérité des conséquences de chaque accident majeur identifié dans l'étude [41].

De plus, en France, l'arrêté du 29 septembre 2005⁷, s'appliquant à l'élaboration des études de dangers des installations classées soumises à autorisation, stipule "les règles minimales relatives à l'évaluation et à la prise en compte [...] des effets des phénomènes dangereux et de la gravité potentielle des accidents susceptibles de découler de leur exploitation et d'affecter les intérêts, visés par l'article L. 511-1 du code de l'environnement". Parmi ces intérêts, sont notamment citées la commodité du voisinage, la santé, la sécurité et la salubrité publiques.

L'intensité des effets des phénomènes dangereux est définie par rapport à des valeurs de référence exprimées sous forme de seuils d'effets toxiques pour ce qui concerne la santé des riverains. Les personnes exposées se limitent aux personnes potentiellement présentes dans le panache de dispersion du toxique considéré.

L'arrêté fixe les seuils de toxicité aiguë élaborés par le ministère en charge de l'Écologie, comme valeurs de référence de seuils d'effets des phénomènes dangereux pouvant survenir dans des installations classées (tableau 3). Il s'agit des :

- seuils des effets létaux significatifs (SELS) délimitant la "zone des dangers très graves pour la vie humaine" ;
- seuils des premiers effets létaux (SPEL) délimitant la "zone des dangers graves pour la vie humaine" ;
- seuils des effets irréversibles (SEI) délimitant la "zone des dangers significatifs pour la vie humaine" ;
- seuils des effets réversibles (SER) sans délimitation de zone.

Ces valeurs sont donc utilisées comme valeurs de référence pour le calcul des zones de danger pour la vie humaine (art L. 515-16) d'une émission accidentelle de substances dangereuses dans les études de dangers des installations classées, à l'exception des SER et des SP. Elles peuvent être prises en compte pour déclencher des actions d'alerte ou de secours par les industriels et les pouvoirs publics, dans le cadre d'une situation d'urgence [52].

Les SELS sont développés plus spécifiquement dans le cadre de l'élaboration des Plans de prévention des risques technologiques (PPRT) [42].

Des outils ont été développés afin d'assister les rédacteurs des études de dangers et les gestionnaires du risque. Ils permettent notamment la modélisation de la dispersion du polluant considéré ainsi que la définition des zones de danger grâce au renseignement de valeurs repères toxicologiques (illustration en annexe 5).

⁶ Décret du 21 septembre 1977 pris pour l'application de la loi du 19 juillet 1976 relative aux installations classées pour la protection de l'environnement (devenue le titre 1^{er} du livre V du code de l'environnement).

⁷ Arrêté du 29 septembre 2005 relatif à l'évaluation et à la prise en compte de la probabilité d'occurrence, de la cinétique, de l'intensité des effets et de la gravité des conséquences des accidents potentiels dans les études de dangers des installations classées soumises à autorisation.

4.1.1 De l'étude de dangers à l'élaboration des plans d'urgence préfectoraux

Pour les établissements soumis à servitude d'utilité publique, l'étude des dangers décrit également les dispositions de l'organisation interne qui concourent à prévenir les accidents graves (système de gestion de la sécurité). Plus précisément, l'annexe IV de la directive Seveso II, dans son paragraphe c), stipule que pour chaque situation ou évènement prévisible qui pourrait jouer un rôle déterminant dans le déclenchement d'un accident majeur, la description des mesures à prendre, pour maîtriser cette situation ou cet évènement et pour en limiter les conséquences, doit s'étendre à l'équipement de sécurité et aux ressources disponibles.

Cette étude permet l'élaboration par l'exploitant du plan d'urgence interne à l'établissement (Plan d'opération interne) et, sous la responsabilité du préfet, du plan d'urgence externe à l'établissement (Plan particulier d'intervention), mis en œuvre lorsque l'accident déborde de l'établissement, menaçant les populations avoisinantes [22]. Ils prévoient notamment les mesures de protection, d'alerte et d'organisation des secours à mettre en œuvre (annexe 6).

4.1.2 L'étude de dangers au service de la maîtrise de l'urbanisation

En France, la loi du 30 juillet 2003⁸ a, en particulier, créé un nouvel outil pour faciliter la maîtrise de l'urbanisation autour des sites à haut risque : les PPRT. Ils ont pour objectif de résorber une situation existante difficile en matière d'urbanisme et d'éviter qu'une telle situation se renouvelle dans l'avenir.

Les PPRT délimitent, autour des installations classées à haut risque (classés AS ou Seveso seuil haut), des zones à l'intérieur desquelles des prescriptions peuvent être imposées aux constructions existantes et futures, et celles à l'intérieur desquelles les constructions futures peuvent être interdites [53].

Ils valent servitude d'utilité publique et sont annexés aux documents d'urbanisme. C'est sur cette base que les collectivités adoptent les mesures nécessaires à la prévention des risques [54].

Les études de probabilité, réalisées à partir des informations contenues dans les études de dangers, permettent de délimiter des zones ou secteurs autour de l'établissement dans lesquels des réglementations particulières seront appliquées à partir de la cartographie d'aléas :

- zone 1 : zone des dangers⁹ très graves pour la vie humaine ;
- zone 2 : zone des dangers graves pour la vie humaine ;
- zone 3 : zone des dangers significatifs pour la vie humaine ;
- zone 4 : zone des dangers indirects pour la vie humaine (explosion des vitres par exemple).

Puis, à partir de la définition de ces zones, les services de la Direction départementale de l'équipement procèdent à une analyse de la vulnérabilité. Au vu des résultats de ces analyses, le préfet prescrit l'élaboration d'un PPRT par un arrêté qui détermine le périmètre d'étude du plan, la nature des risques pris en compte, les services instructeurs et la liste des personnes et organismes associés.

Cet arrêté fixe également les modalités de concertation avec les habitants, les associations locales et les autres personnes intéressées, et les conditions dans lesquelles le bilan de cette concertation sera rendu public.

Selon les zones définies dans le PPRT, les collectivités pourront :

- exproprier (zone 1) ;
- appliquer le droit de délaissement (zone 2) : les propriétaires concernés peuvent vendre leur bien à la collectivité dans les conditions prévues aux articles L.230-1 et suivants du code de l'urbanisme ;
- interdire les constructions nouvelles ou les soumettre à des prescriptions spécifiques (zone 3) : ces servitudes ne donneront pas lieu à indemnisation ;
- imposer des dispositions d'aménagement (zone 4) : les collectivités pourront, par exemple, prescrire l'équipement de films plastiques sur les vitres pour limiter la pression.

Il est important de préciser que les seuils d'effet à prendre en compte sont définis par la réglementation en vigueur à la date de prescription du PPRT ; ainsi, une modification des seuils de toxicité aiguë d'une substance intervenant après l'approbation d'un PPRT n'entraînera pas sa révision [54].

Le guide méthodologique du PPRT définit par ailleurs des exigences à respecter pour permettre la protection de la population dans des locaux confinés pendant un laps de temps limité compatible avec l'arrivée des secours. Le but est de limiter les doses de polluant auxquelles les personnes sont exposées, dans l'attente de la dispersion du nuage toxique ou de leur évacuation par les services de secours. Pour les établissements les plus sensibles (établissements recevant du public par exemple), le PPRT prescrira un objectif de confinement, et une étude technique déterminera les conditions de réalisation et de vérification, pour que la concentration intérieure reste inférieure aux seuils des effets irréversibles pendant la durée d'exposition au nuage toxique.

Cette préoccupation de maîtrise de l'urbanisation se retrouve aussi au Royaume-Uni avec la définition des SLOT DTL dont c'est l'objectif majeur (Land Use Planning) [41] par la mise en place de règles d'urbanisme et de construction.

4.2 GESTION A POSTERIORI D'UNE SITUATION ACCIDENTELLE

4.2.1 En cas d'un accident industriel d'une installation fixe

Les gestionnaires de risque d'une situation accidentelle venant d'avoir lieu ont recours à des valeurs repères toxicologiques *a posteriori*, pendant et immédiatement après la survenue de l'accident. Les AEGL peuvent ainsi aider à déterminer les équipements de protection des services de premiers secours et guider la prise en charge médicale. Ils peuvent également aider à identifier les moyens de protection à utiliser en fonction de l'ampleur de l'émission, en particulier pour la recommandation d'un confinement (mise à l'abri) ou d'une évacuation d'une zone [33]. Bien évidemment, la connaissance du terme source est majeure pour ne pas rester sur quelques mesures éparses, mais permettre une modélisation adaptée.

⁸ Loi n°2003-699 du 30 juillet 2003 relative à la prévention des risques technologiques et naturels et à la réparation des dommages.

⁹ On notera ici que la terminologie danger est inadaptée ; on devrait parler de risque.

Les AEGL, ERPG, TEEL et IDLH sont cités par l'Institut national de santé publique du Québec comme normes et critères pour la population générale [55]. Ces valeurs peuvent être utilisées comme concentrations de référence toxicologique et ainsi aider les décideurs en cas d'accident. L'Institut propose en effet un outil d'aide à la décision se présentant sous forme de diagramme (figure 3). La décision d'évacuer ou de confiner la population repose sur les variables suivantes :

- la concentration de référence toxicologique;
- la concentration maximale estimée à l'intérieur des habitations;
- le temps nécessaire pour l'arrivée du panache;
- le temps d'évacuation.

Au sein des quatre quadrants, seul le numéro 2 offre un choix : évacuation ou confinement, car le panache arriverait après l'évacuation complète de la population considérée et la concentration

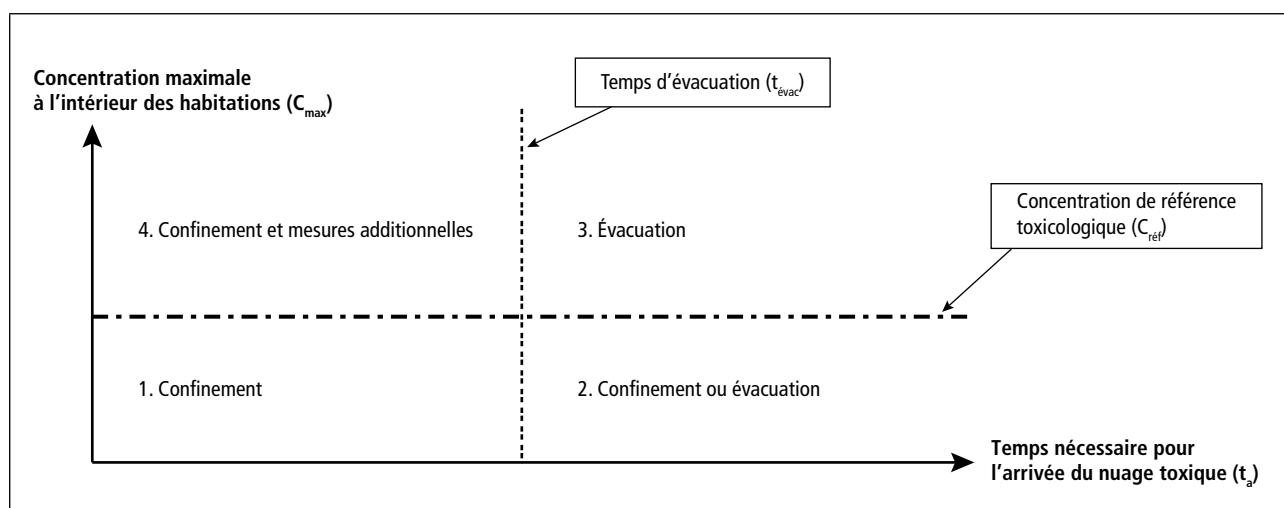
maximale du polluant serait inférieure à la concentration de référence toxicologique. Ce choix ne s'appuie donc pas que sur des considérations toxicologiques. Par exemple, il est possible d'intégrer dans la décision d'autres facteurs tels que les perturbations physiques et émotionnelles associées à l'évacuation massive.

Les limites principales de ce diagramme reposent cependant sur les incertitudes associées à l'estimation de ces valeurs ainsi qu'au délai pour les obtenir.

L'Institut national de santé publique du Québec rappelle également l'importance de la communication avec le public, les individus pouvant adopter des mesures leur semblant sécuritaires, mais allant à l'encontre des recommandations des autorités.

| FIGURE 3 |

Diagramme permettant de choisir l'action la plus protectrice pour la population en cas d'émission d'un nuage toxique



4.2.2 En cas de déversement d'une substance dangereuse au cours de son transport : exemple de l'Emergency Response Guidebook

L'Emergency Response Guidebook (ERG), dont la version la plus récente est de 2004, est un guide préparé conjointement par les ministères des Transports américain, canadien et mexicain¹⁰ pour aider les gestionnaires en cas de déversement d'une substance dangereuse au cours de son transport. Il est disponible en anglais, français et espagnol [56].

Des substances toxiques peuvent en effet être dangereuses pour la population avoisinante et les premiers secours. Le guide permet d'apprécier les risques du déversement et de déterminer les actions à prendre.

Des pages guides sont ainsi conçues de façon à s'appliquer à un groupe de matières qui possèdent des caractéristiques chimiques et toxicologiques similaires.

Pour ces groupes de matières, l'ERG propose deux zones de protection citées ci-dessus pour des substances chimiques toxiques par inhalation (directement ou après réaction avec l'eau) :

- l'Initial Isolation Zone ou zone d'isolation initiale ou IIZ correspond à une zone circulaire de laquelle doivent être éloignées les personnes non impliquées directement dans la réponse à l'accident. Autrement dit, elle désigne la zone d'où devrait être considérées pour l'évacuation, toutes les personnes dans toutes les directions par rapport au lieu de déversement ou à la fuite. Cette distance (rayon) définit une circonférence (zone d'isolation initiale) à l'intérieur de laquelle les personnes peuvent être exposées à des concentrations dangereuses en amont du vent et constituant un danger de mort sous le vent (en aval du déversement) ;

¹⁰ U.S. Department of Transportation, Transport Canada, and the Secretariat of Transport and Communications of Mexico.

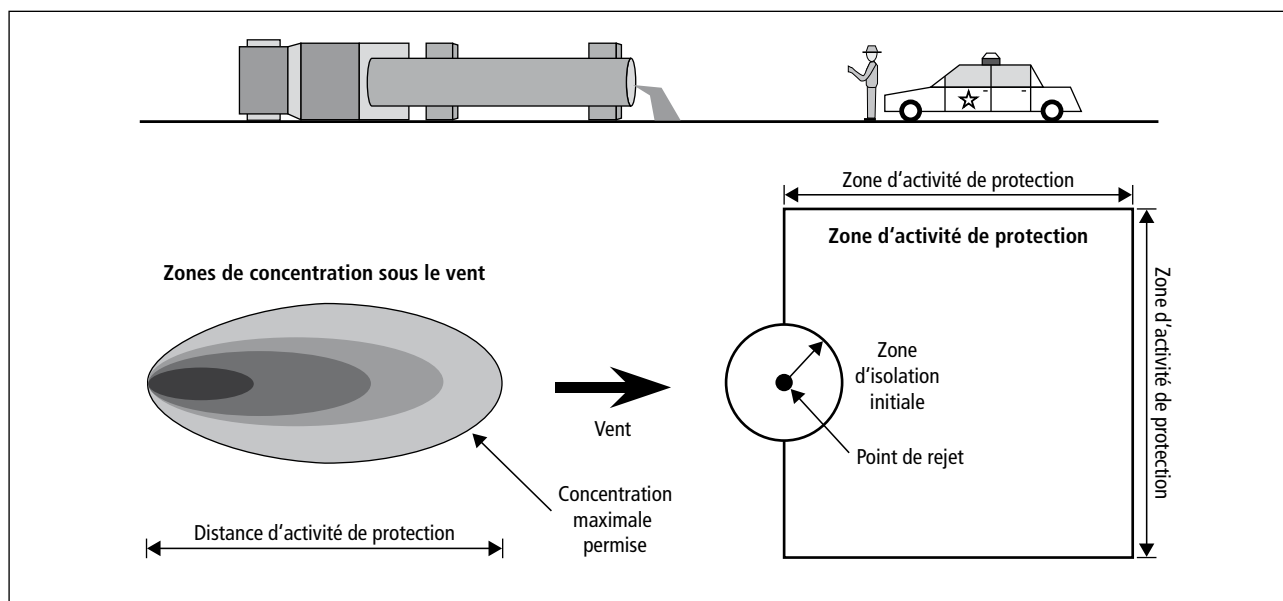
- la Protective Action Distance ou Distance d'activité de protection ou PAD représente la zone sous les vents dominants où la population doit être évacuée ou confinée en fonction de ses caractéristiques (âge, état de santé, densité...) et du niveau de sévérité de l'incident. Cette distance désigne une aire sous le vent en aval du lieu du déversement ou de la fuite, à l'intérieur de laquelle des activités de protection pourraient être entreprises. On entend par activités de

protection des mesures prises pour protéger la santé et la sécurité des intervenants d'urgence et du grand public. Les personnes dans cette zone pourraient être évacuées ou protégées sur place à l'intérieur d'immeubles.

Les deux distances de protection sont représentées schématiquement comme suit :

| FIGURE 4 |

Représentation schématique des distances de protection IIZ et PAD



La PAD est choisie de manière à ce que la population dispose d'un niveau de protection suffisant vis-à-vis des risques présentés par la substance, mais également en tenant compte des risques et des coûts consécutifs à des mesures de précaution trop "drastiques".

Les zones de protection PAD et IIZ sont en effet déterminées par une approche statistique avec le modèle CASRAM (Chemical Accident Statistical Risk Assessment Model). Des scénarios d'accident sont effectués pour chaque substance (jusqu'à 1 million d'incidents hypothétiques sont analysés). Chaque scénario prend en compte la nature du contenant, le type d'incident, son degré de sévérité (quantité de substance émise en particulier), sa localisation, son heure de survenue et les conditions météorologiques associées. Les PAD sont calculées pour chaque scénario en fonction du taux d'émission et des modèles de dispersion atmosphériques utilisés. Les distances de sécurité sont ensuite fixées pour quatre types d'incidents :

- petit déversement en journée ;
- déversement important en journée ;
- petit déversement la nuit ;
- déversement important la nuit.

Ces distances correspondent au 90^e percentile résultant des simulations effectuées.

De plus, les deux zones de protection sont basées sur les valeurs repères toxicologiques suivantes :

- ERPG-2 pour la PAD pour une exposition d'une heure ;
- ERPG-2x2 pour la PAD pour une exposition de 15 minutes ;
- lorsqu'il n'y a pas d'ERPG disponibles, des données de CL₅₀ (principalement) et CL₁₀ sont utilisées. Les données issues d'études réalisées chez le rat ou la souris sont préférées. Une exposition d'une heure est également retenue prioritairement, même si la règle de Haber (ou assimilée) peut être utilisée pour les autres durées d'exposition.
- Le ratio CL₅₀ (1 heure)/100 est retenu comme approximation de l'ERPG-2 ;
- CL₅₀ pour la IIZ pour une exposition d'une heure.

L'ERG prévoit, par ailleurs, d'intégrer les AEGL dans sa prochaine version (prévue en 2008). Des problèmes risquent toutefois de survenir étant donné leurs différences avec les ERPG [56].

Le guide orange des sapeurs-pompiers genevois – Guide SPG [57]

Disponible en plusieurs langues (anglais, allemand, français, italien et espagnol), le guide orange des sapeurs-pompiers genevois (guide SPG) met à la disposition des sapeurs-pompiers une documentation pour chaque substance chimique dangereuse, alors que dans la plupart des pays, les seules données dont disposent les pompiers sont les numéros de danger, le code Hazchem ou encore un regroupement des produits dangereux par famille ou par groupe de matières.

Sont ainsi détaillées : les distances d'approche *a minima* pour les intervenants sans protection respiratoire, les distances d'évacuation de la population, les distances de sécurité en cas d'explosion, les dangers secondaires en cas d'incendie...

La construction exacte de ces distances n'est pas clairement explicitée et l'utilisation de valeurs repères toxicologiques telles que les AEGL, ERPG ou autres n'est pas spécifiée. C'est une limite importante pour apprécier la pertinence des propositions qui sont faites.

Plusieurs dangers (dits de santé, de feu, d'instabilité à la chaleur, de réaction avec l'eau et de formation de mélanges explosifs avec l'air) sont indiqués pour chacune des substances indexées (au nombre de 990) ; quand cela est justifié, un schéma reprenant la zone à évacuer en cas de fuite toxique est présenté.

4.3 GESTION DES PICS D'EXPOSITION

Certains événements de nature non accidentelle peuvent aboutir à des pics d'exposition élevés. Ils peuvent survenir de manière plus récurrente qu'une situation accidentelle et doivent donc faire l'objet d'une réflexion appropriée.

C'est le cas, par exemple, d'un dysfonctionnement d'un dispositif de traitement des fumées émises par une cheminée qui aboutit ponctuellement à une émission atmosphérique en polluants plus élevée qu'à l'habitude. Autre exemple, des conditions météorologiques particulièrement défavorables à la dispersion atmosphérique peuvent également engendrer des concentrations en polluants élevées au niveau du sol.

Les REL aigus ont été développés en Californie (par l'OEHHA) pour ce type d'exposition, et une durée d'une heure. En effet, la plupart des modèles de dispersion atmosphérique peuvent calculer des concentrations horaires pour une année, donnant ainsi une indication sur la concentration horaire maximale pouvant survenir en un point donné dans l'environnement de la source d'émission [36]. L'État du Minnesota a également élaboré des valeurs repères toxicologiques pour une exposition aiguë [37], destinés à être comparés à des concentrations horaires de substances chimiques dans l'atmosphère.

L'ATSDR a développé, quant à elle, des MRL aigus, relatives à une exposition de un à 14 jours pour des expositions par inhalation et par ingestion. Ces valeurs repères toxicologiques permettent de sélectionner, en première approche (screening levels), les polluants pouvant engendrer d'éventuels effets sanitaires sur les populations vivant à proximité de sites pollués potentiellement dangereux ou de sources d'émissions de substances chimiques, suite à une exposition aiguë [38].

L'US-EPA a par ailleurs développé une méthode ayant pour objectif d'évaluer les risques d'effets non cancérogènes en cas d'une exposition aiguë par inhalation. Les repères élaborés (ARE) ont pour vocation d'être analogues aux concentrations de référence (RFC) développées pour l'exposition chronique. Les ARE, qui ne sont pour le moment pas publiés (au 01/12/2005), seront également disponibles dans la base de données Iris de l'US-EPA.

Les ARE seront destinés à un large domaine d'application en cas d'expositions uniques, continues et d'une durée maximale de 24 heures à un polluant atmosphérique. Elles seront développées pour des périodes d'exposition de 1, 4 et 8 heures [58].

4.3.1 Cas particulier des polluants "communs"

Les polluants les plus "communs" dans l'atmosphère et préoccupants pour la santé publique font l'objet d'un suivi par les autorités.

En France, un dispositif de surveillance de la qualité de l'air dont le rôle essentiel est d'informer le public sur la qualité de l'air ambiant a été mis en place. Les mesures effectuées permettent de suivre en continu l'évolution de la concentration de plusieurs polluants, tels que le dioxyde d'azote, le dioxyde de soufre et l'ozone. Des seuils d'alerte ont été fixés au niveau national pour ces trois polluants pour des expositions de courte durée (moyenne horaire ou tri-horaire) et correspondant à deux niveaux d'action :

- un niveau d'information et de recommandations ;
- un niveau d'alerte.

À titre d'illustration, l'encadré 3 présente les mesures prises en Île-de-France en cas de dépassement de ces niveaux.

Ces valeurs seuils ont pour objectif de protéger la santé de l'homme et de son environnement (la végétation en particulier). Fixées par décrets¹¹ (transposés de directives européennes), elles s'appuient pour partie sur les préconisations de l'OMS (WHO Guidelines for Air Quality) [46] dont les objectifs sont :

- maintenir la qualité de l'air à un niveau permettant de protéger la santé de l'homme, mais également les animaux, la végétation, les écosystèmes, les bâtiments, et garantissant une visibilité suffisante ;
- permettre aux autorités de fixer des valeurs limites pour les émissions de polluants atmosphériques, de fixer des amendes en cas de dépassement de ces valeurs et d'être un facteur déclencheur pour des mesures de réduction des émissions (arrêt de l'exploitation d'unités industrielles et réduction de la vitesse automobile par exemple) ;
- informer la population sur la qualité de l'air.

D'autres pays ont également développé des normes de qualité de l'air pour des expositions de courte durée. C'est par exemple le cas des NAAQS développés par l'US-EPA aux États-Unis. On distingue les standards "primaires", fixés pour protéger la santé publique, des standards "secondaires", fixés pour prendre en compte les facteurs environnementaux (végétation, animaux...). Dans le cadre d'une éventuelle comparaison des valeurs fixées, il conviendra de bien faire attention à comparer des données de même nature : seuil d'alerte entre eux, valeurs limites entre elles, etc.

L'État de Californie dispose de valeurs propres (les CAAQS) développées par le CARB (California Air Resources Board). Les standards de qualité de l'air développés pour une période moyenne d'exposition d'une heure sont prises comme REL aigus par l'OEHHA [36].

ENCADRÉ 3

Surveillance de la qualité de l'air : exemple de l'Île-de-France

Une procédure interdépartementale a été instituée en Île-de-France, afin d'organiser une série d'actions et de mesures d'urgence visant à réduire ou à supprimer l'émission de substances polluantes dans l'atmosphère en cas de pointe de pollution atmosphérique, et à en limiter les effets sur la santé humaine et sur l'environnement. Il y est explicité que :

- le niveau d'information et de recommandations regroupe des actions d'information de la population, des recommandations sanitaires aux catégories de la population particulièrement sensibles en cas d'exposition de courte durée, des recommandations de réduction des émissions de sources fixes et mobiles de pollution concourant à l'élévation du niveau de concentration de la substance polluante considérée, et des mesures visant à réduire certaines de ces émissions ;
- le niveau d'alerte regroupe, outre les actions d'information et de recommandations, des mesures de restriction ou de suspension des activités concourant à l'élévation du niveau de concentration de la substance polluante considérée, y compris, le cas échéant, de la circulation des véhicules, et de réduction des émissions des sources fixes et mobiles.

Ces valeurs ont pour objectif de protéger la santé de l'homme et de son environnement (la végétation en particulier). Elles sont présentées dans le tableau ci-après :

TABLEAU 7

Niveaux d'information et de recommandation et niveaux d'alerte pour le NO₂, l'O₃ et le SO₂

	Dioxyde d'azote (niveaux horaires)	Ozone (niveaux horaires)	Dioxyde de soufre (niveaux horaires)
Niveau d'information et de recommandation	200 µg/m ³	180 µg/m ³	300 µg/m ³
Niveau d'alerte	400 µg/m ³ ou 200 µg/m ³ Si la procédure d'information et de recommandation a été déclenchée la veille et le jour même et si les prévisions font craindre un nouveau risque de déclenchement pour le lendemain	1 ^{er} seuil : 240 µg/m ³ (dépassé pendant 3 heures consécutives) 2 ^e seuil : 300 µg/m ³ (dépassé pendant 3 heures consécutives) 3 ^e seuil : 360 µg/m ³ (en moyenne horaire)	500 µg/m ³ (dépassé pendant 3 heures consécutives)

Des actions similaires sont prévues aux États-Unis en cas de pic de pollution. En effet, les différents États doivent disposer d'un plan d'urgence visant à prévenir une concentration excessive en polluants dans l'atmosphère (réglementé par le code fédéral CFR40 – Part 51 – Appendix L). Trois niveaux d'actions sont ainsi définis pour les polluants "communs" (Alert Level, Warning Level, Emergency Level).

¹¹ Décret n° 98-360 du 6 mai 1998 relatif à la surveillance de la qualité de l'air et de ses effets sur la santé et sur l'environnement, aux objectifs de qualité de l'air, aux seuils d'alerte et aux valeurs limites, modifié par les décrets n° 2002-213 du 15 février 2002 et n° 2003-1085 du 12 novembre 2003 et n° 2007-1479 du 12 octobre 2007.

5. Comparaison des valeurs repères toxicologiques en vue d'une sélection

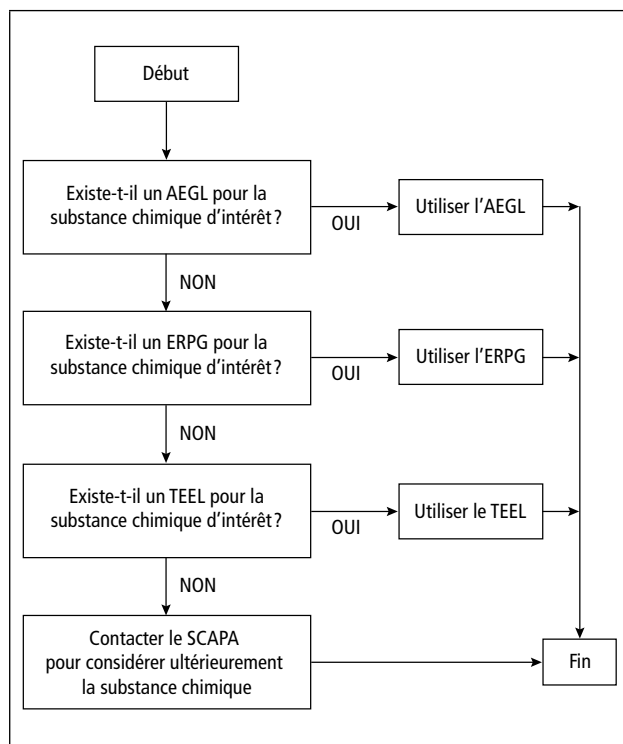
Dès lors que l'on souhaite utiliser ces valeurs repères toxicologiques, compte tenu que de nombreux organismes ont fixé des valeurs différentes pour une même substance, une sélection peut être nécessaire. Un logigramme de sélection a été proposé par le SCAPA, dont les arguments de construction ne sont pas complètement explicites. Le texte ci-dessous présente ce logigramme puis identifie les paramètres permettant de comparer les différentes valeurs repères toxicologiques présentées dans les chapitres précédents.

5.1 PROPOSITION DU SCAPA

Le SCAPA, comité élaborant les TEEL, propose l'ordre de priorité suivant (arbre décisionnel, figure 5) lorsqu'un choix est à effectuer parmi différentes valeurs américaines dans une situation de type accidentelle [26] :

FIGURE 5 |

Ordre de priorité pour le choix des repères AEGLs, ERPGs et TEELs selon le SCAPA



Le choix en dernier recours des TEEL est justifié par le SCAPA, ces valeurs étant par définition temporaires et utilisables jusqu'à ce que des ERPG, AEGL ou autres valeurs équivalentes soient développés.

Le choix d'un AEGL en priorité n'est pas clairement explicité, mais différents éléments tels que la méthode de construction, plus clairement

établie que dans le cas des ERPG et l'intervention d'un grand nombre de représentants nationaux et internationaux aux différentes étapes de leur développement, ont sans doute été pris en compte. Les ERPG sont en effet des estimations de seuils au-dessus desquels il existe une probabilité jugée inacceptable par le comité de l'AIHA de voir survenir les effets considérés. L'incertitude de ces estimations peut être importante [26].

5.2 COMPARAISON DES LISTES DE SUBSTANCES ÉTUDIÉES

La base de données Air Toxics Health Effects Database de l'US-EPA [59] utilisée par l'Office of Air Quality Planning and Standards dans le cadre d'évaluations de risque comporte notamment un tableau¹² compilant des valeurs repères toxicologiques américaines spécifiques d'une exposition aiguë par voie d'inhalation. Ce tableau comprend 310 substances. Il montre qu'on dispose :

- des deux types de valeurs repères toxicologiques accidentelles (AEGL et ERPG) pour seulement un petit nombre de ces substances ;
- d'AEGL ou d'ERPG pour 65 parmi lesquelles :
 - 16 ont uniquement un ERPG,
 - 14 uniquement un AEGL,
 - 35 un ERPG et un AEGL ;
- d'un IDLH/10 et d'un TEEL (valeurs temporaires en attendant l'établissement d'AEGL et ERPG) pour 228 agents ;
- d'un MRL ou d'un REL aigu pour 48 substances :
 - 13 substances ayant à la fois un MRL et un REL aigus,
 - 11 substances uniquement un MRL,
 - 24 substances uniquement un REL.

Pour neuf substances présentes dans ce tableau, aucune valeur repère n'est proposée.

Remarque : Les substances pouvant disposer de plusieurs types de repères, la somme des substances dans l'énoncé ci-dessus dépasse le nombre initial de 310 substances individuelles.

5.3 COMPARAISON MATHÉMATIQUE DES DIFFÉRENTES VALEURS REPÈRES TOXICOLOGIQUES

Une comparaison de valeurs repères toxicologiques aiguës, associées à une durée d'exposition d'une heure, a été effectuée par Woodall, pour des substances chimiques disposant de plusieurs valeurs repères toxicologiques exprimées en unités comparables (soit 126 polluants selon l'Air Toxics Health Effects Database de l'US-EPA) [60].

Il a notamment réalisé un comparatif de l'agrégation des ratios entre deux repères de sévérité identique (par exemples les AEGL-1 et les ERPG-1). Les médianes et les 10^e et 90^e percentiles donnent une indication sur les différences d'ordre de grandeur entre ces différents repères.

¹² Ce tableau est accessible à l'adresse : www.epa.gov/ttn/atw/toxsource/table2.pdf. Il est intitulé : *Acute Dose-Response Values for Screening Risk Assessments*.

Ainsi, on constate que les AEGL-1, les ERPG-1 et les IDLH/10, repères utilisés en situation accidentelle, présentent des médianes de leurs ratios proches de 1 ; ces valeurs semblent donc de même ordre de grandeur. En revanche, les AEGL-1 et les ERPG-1 ont une médiane de leurs ratios avec les MRL aigus et les REL aigus (repères utilisés dans d'autres situations que les situations accidentelles), de 100 et 10, respectivement ; ces derniers repères semblent donc logiquement plus conservateurs que les précédents.

Ces résultats doivent cependant être interprétés avec précaution. En effet, la comparaison faite par Woodall est strictement mathématique et ne prend en considération ni les effets critiques ou l'organe cible considérés lors de la construction de la valeur repère, ni la méthode de construction utilisée. De plus, les MRL sont applicables à des expositions comprises entre 1 et 14 jours (et non 1 heure comme dans les autres cas).

Par ailleurs, les valeurs repères toxicologiques associées à une situation accidentelle visent à protéger l'ensemble de la population générale, mais pas nécessairement les sous-groupes plus "sensibles" (enfants, personnes âgées et asthmatiques par exemple). De plus, comme elles correspondent à des événements rares et de courte durée, les

"marges de sécurité" utilisées pour les établir à partir des données cliniques, épidémiologiques ou expérimentales sont plus faibles que les celles associées à des situations autres qu'accidentelles, plus conservatrices [60].

Ce même auteur considère, par ailleurs, que le choix d'une valeur repère relativement plus élevée pour les situations accidentelles permet d'éviter qu'un événement supposé rare ne devienne trop fréquent, l'évacuation d'une zone potentiellement exposée étant souvent à l'origine de paniques particulièrement dangereuses.

Le tableau 8 a été construit pour illustrer à travers quelques exemples, une comparaison entre des valeurs américaines (AEGL, ERPG) et des valeurs européennes (seuils de toxicité aiguë du ministère en charge de l'Écologie, SLOT DTL). À partir de 15 substances chimiques disposant de plusieurs valeurs repères toxicologiques associées à une exposition de type accidentelle, les écarts se révèlent parfois conséquents, le ratio pouvant dépasser un facteur 20. Ce résultat souligne la nécessité de bien connaître les méthodes de construction et les finalités respectives avec et pour lesquelles ces valeurs ont été élaborées afin d'en assurer des choix éclairés et appropriés.

Comparaison des valeurs repères toxicologiques de niveaux de sévérité similaires proposées par différents organismes

Substance chimique	SER	Concentration (mg/m ³) – Exposition d'une heure										SLOT DTL
		AEGL-1	ERPG-1	SEI	AEGL-2	ERPG-2	SPEL	AEGL-3	ERPG-3			
Acrylonitrile	ND	10 (proposé)	22	48	123,7 (proposé)	77	302	217 (proposé)	163		347	
Chlore	ND	1,5	2,9	55	5,8	8,7	319	58	58		123	
Acide cyanhydrique	ND	2,2	/	ND	7,8	11	45	16,5	27		62,2	
Formol	1,2 à 2,5	1,1 (intérimaire)	1,2	12	17 (intérimaire)	12	31	68 (intérimaire)	30		117	
Hydrazine	20	0,13 (intérimaire)	0,65	ND	17 (intérimaire)	6,5	829	46 (intérimaire)	39		330	
Acide chlorhydrique	ND	2,7	4,5	60	33	30	358	149	224		588	
Acide fluorhydrique	0,8	0,82	1,6	82	20	16	155	53	40		164	
Hydrogène sulfuré	ND	0,71 (0,51 ppm) (intérimaire)	0,14	112	38 (27 ppm) (intérimaire)	42	521	70 (50 ppm) (intérimaire)	140		598	
Phosgène	ND	/	/	2	1,2	0,81	4	3	4,05		7,29	
Ammoniac	56	21	17,5	248	112	105	2 380	770	525		1 757	
Chlorure de vinyle	ND	650 (intérimaire)	1 300	ND	3 120 (intérimaire)	13 000	289 968	12 480 (intérimaire)	52 000		146 900	
Dioxyde d'azote	10	0,94 (intérimaire)	1,88	75	22,6 (intérimaire)	28,2	132	37,6 (intérimaire)	56,4		75,2	
Méthylamine	591	19 (intérimaire)	12,7	1 177	81,3 (intérimaire)	127	4 597	444,5 (intérimaire)	635		/	
Styrène	213	85,2 (intérimaire)	213	1 065	553,8 (intérimaire)	1 065	4 260	4 686 (intérimaire)	4 260		/	
Trifluorure de bore	ND	2,5 (intérimaire)	2	197	37 (intérimaire)	30	2 349	110 (intérimaire)	277		107,1	

NB : les AEGL sont proposés à différentes étapes de leur développement, d'où les stades de valeurs "proposée", "intérimaire" et "finale" par ordre chronologique (cf. fiche n°1 en annexe 2).
ND : non déterminé.

5.4 CRITÈRES DE CHOIX

À partir des données présentées précédemment, il est possible d'identifier les éléments critiques pour la sélection de valeurs repères toxicologiques. Les critères retenus ci-dessous ne sont pas exhaustifs ; en fonction de la situation dans laquelle on se trouvera, ces critères devront être définis.

5.4.1 La base de données

Les rédacteurs des études de risques peuvent être conduits à choisir entre plusieurs valeurs repères toxicologiques, en fonction de la substance chimique considérée dans l'étude. En France, l'arrêté du 29 septembre 2005 précise en effet qu'en l'absence de valeurs repères toxicologiques du ministère en charge de l'Écologie, d'autres valeurs peuvent être employées sous réserve de justification par l'exploitant ou le tiers-expert. Ceci n'est vrai que dans le cadre de la maîtrise de l'urbanisme.

5.4.2 Les conditions de validité

Avant toute utilisation des valeurs repères toxicologiques, il est important de prendre en considération leurs conditions de validité (durée, voie et type d'exposition, niveau de protection et type de population ciblés), mais également les recommandations particulières des organismes, relatifs à leur applicabilité et leurs conditions d'utilisation.

Certaines valeurs repères toxicologiques sont spécifiques d'un sous-groupe de population particulier (travailleurs, militaires). De plus, les organismes développant des valeurs repères toxicologiques pour la population générale prennent en compte différemment l'incertitude liée à la variabilité de la sensibilité d'une population à une substance donnée. Cette observation s'applique notamment lorsque l'exposition est de nature accidentelle, même si les individus particulièrement fragiles (sujets à des réponses uniques) ne sont habituellement pas pris en compte.

5.4.3 La qualité scientifique

Les différences d'ordre de grandeur des valeurs observées pour une même substance peuvent être expliquées par les méthodes de

construction utilisées. Elles dépendent notamment du choix d'une ou plusieurs études critiques, de l'effet critique, du niveau d'exposition de référence et d'une application variable des facteurs d'incertitude par les différents organismes.

Le choix des études est, en effet, réalisé essentiellement par jugement d'expert, même si une méthode de cotation peut être utilisée. La qualité et la pertinence des données peuvent ainsi être jugées différemment selon les organismes.

Par exemple, afin de tester la bonne compréhension de sa méthode pour le développement d'Emergency Exposure Indices, l'ECETOC a effectué un ring test pour évaluer la cohérence des valeurs produites par différents participants. Chaque participant devait en effet proposer, si possible, des indices pour trois substances et pour trois durées d'exposition (15, 30 et 60 minutes). La variabilité entre les valeurs produites fut très importante, due en général à des opinions différentes sur la validité et la pertinence des données. La composition d'un groupe multidisciplinaire ou une discussion entre les différents groupes de participants aurait pu diminuer cette variabilité, selon l'ECETOC [21].

De plus, les données humaines sont peu nombreuses, en particulier pour les forts niveaux d'exposition, d'où une utilisation importante des données issues de l'expérimentation animale et des incertitudes associées à leur extrapolation à l'homme. L'utilisation de plus en plus fréquente des modèles physiologiques pharmacocinétiques et pharmacodynamiques (PBPK) permet toutefois de réduire ces incertitudes.

5.4.4 La précaution souhaitée

Cette observation corrobore les résultats d'une étude menée par l'Ineris en 2001 sur l'influence de la valeur des seuils d'effets sur les distances de sécurité à considérer lors de rejet de substances toxiques (cf. encadré 4). L'utilisation des AEGL, généralement plus conservatrices – comme indiqué au paragraphe 5.3, aboutit pour les trois substances prises comme exemples (acide fluorhydrique, chlore et acide chlorhydrique) à des distances de sécurité plus importantes que pour une utilisation des valeurs repères toxicologiques du ministère en charge de l'Écologie [Influence de la valeur des seuils d'effets sur les distances de sécurité à considérer lors de rejet de substances toxiques, Ineris DRA-2001-n° P29444, mars 2001].

Influence du choix de la valeur repère sur le calcul des zones d'effet

L'Ineris a réalisé en 2001 un rapport sur l'influence de la valeur des seuils d'effets sur les distances de sécurité à considérer lors de rejet de substances toxiques, en prenant pour exemples trois substances (acide fluorhydrique, acide chlorhydrique et chlore). Le but de cette note de calcul était d'évaluer les implications que pourrait avoir un tel choix sur les distances de sécurité à considérer dans le cadre de la maîtrise de l'urbanisation.

La dispersion de trois substances a été modélisée et les distances de sécurité obtenues ont été comparées en retenant dans un premier temps les seuils en vigueur au moment de l'étude (valeurs repères toxicologiques du ministère en charge de l'Écologie) et dans un deuxième temps les seuils américains correspondants (AEGL). Il a été choisi de ne s'intéresser qu'à une durée d'exposition de 30 minutes et le logiciel utilisé pour modéliser la dispersion atmosphérique des substances est le logiciel PHAST 4.2.

À titre d'exemple, pour le chlore, les résultats de la modélisation réalisée pour deux scénarios (fuite de liquide et fuite de gaz) et pour deux conditions météorologiques (F3, D5) sont présentés dans le tableau 8.

Les conditions météorologiques correspondent à des conditions atmosphériques de type D (neutre) et F (très stable) au sens de Pasquill, respectivement associées à des vitesses de vent de 5 et 3 m/s. La première de ces conditions permet de représenter une situation courante (condition neutre et vitesse du vent de 5 m/s), la seconde permettant une évaluation des conséquences dans des conditions atmosphériques, *a priori*, défavorables (condition très stable et vitesse du vent de 3 m/s) pour les rejets au niveau du sol.

| TABLEAU 8 |

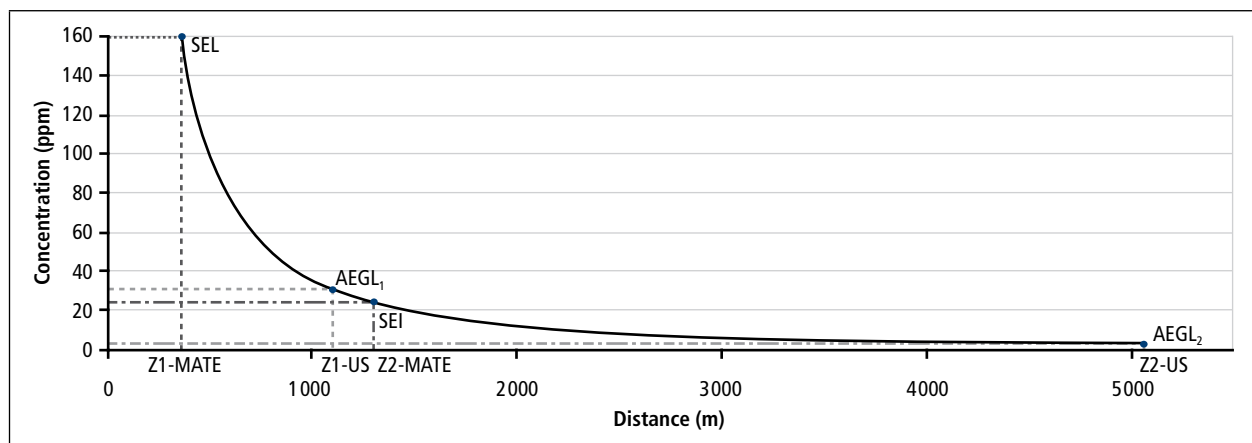
Résultats de la modélisation réalisée pour deux scénarios et deux conditions météorologiques (exemple du chlore)

Scénario	Débit (kg/s)	Météo	Effets létaux Distance (m)		Effets irréversibles Distance (m)	
			SEL	AEGL ₁	SEI	AEGL ₂
Fuite liquide	0,47	F3	360	1 100	1 300	5 060
		D5	125	290	330	1 100
Fuite gaz	0,1	F3	175	450	510	1 860
		D5	45	115	130	440

On constate une forte augmentation des distances de sécurité à considérer si les seuils d'effet AEGL sont retenus, comme le montre également l'évolution de la concentration en fonction de la distance donnée dans le cas le plus pénalisant (fuite liquide avec conditions météorologiques de type F3) (figure 6) :

| FIGURE 6 |

Évolution de la concentration en fonction de la distance (exemple du chlore)



6. Conclusion et perspectives

La gestion des situations accidentelles, des catastrophes naturelles ou des pics de pollution hors accident est une préoccupation de longue date. L'élaboration de nombreuses valeurs repères toxicologiques permettant d'appréhender ces diverses situations en témoigne.

Les valeurs repères toxicologiques élaborées sont de deux natures : celles établies pour les situations accidentelles et celles pour les situations autres qu'accidentelles. Leur construction repose sur les mêmes étapes : détermination de la sévérité de l'effet sanitaire à prendre en considération, détermination de la dose d'exposition, utilisation éventuelle de facteurs de sécurité.

La définition de l'exposition aiguë ou de courte durée ne fait pas consensus. Rares sont les définitions qui comprennent explicitement les quatre éléments qui reviennent le plus souvent : la durée de l'exposition, l'intensité du contact, la fréquence du contact et les effets engendrés par ce contact. C'est ce qui peut expliquer les constructions et applications multiples des valeurs repères toxicologiques recensées pour des expositions par voie d'inhalation. La deuxième étape de ce travail consiste à construire une proposition pour choisir le ou les repères les plus appropriés dans la situation étudiée¹³.

¹³ En même temps que ce rapport est à l'impression, l'Ineris publie un document intitulé "Guide pratique de choix des valeurs seuils de toxicité aiguë en cas d'absence de valeurs françaises" qui va dans le sens de ce travail à conduire. Ce document est accessible à l'adresse suivante : www.ineris.fr/index.php?module=cms&action=getContent&id_heading_object=107.

Références bibliographiques

- [1] National Research Council. Standing operating procedures for developing acute exposure guidelines levels for hazardous chemicals. National Academies Press;2001.
- [2] Cassadou S, Ricoux C, Gourier-Fréry C, Schwoebel V, Guinard A. Conséquences sanitaires de l'explosion survenue à l'usine AZF de Toulouse le 21 septembre 2001. Institut de veille sanitaire;2003.
- [3] IPCS. Glossary of exposure assessment-related terms: a compilation. Genève: WHO;2001.
- [4] California Department of Health Services. Glossary of words used on Material Safety Data Sheets. Disponible sur : www.dhs.ca.gov/ohb/HESIS/SOLV8.HTM (consulté en 2007)
- [5] US-EPA. Acute exposure. Disponible sur : www.epa.gov/OCEPAterms/aterms.html (consulté en 2007)
- [6] US-EPA. IRIS – Site Help & Tools – IRIS Glossary/Acronyms & Abbreviations. Disponible sur : www.epa.gov/iris/help_gloss.htm (consulté en 2008)
- [7] OFA. Glossary of Technical Terms and Acronyms. Oxygenated Fuels Association, Arlington, VA;2000.
- [8] Society for Risk Analysis, International Society of Exposure Analysis, U.S. Environmental Protection Agency. REAP: Residential Exposure Assessment Project. A joint project of the Society for Risk Analysis, International Society of Exposure Analysis, and the U.S. Environmental Protection Agency, with support from the Chemical Manufacturers Association and Procter & Gamble. Society for Risk Analysis, International Society of Exposure Analysis Washington, DC.;2007.
- [9] Cambou J. La démarche d'évaluation des risques dans les volets santé des études d'impact. Lettre Santé-environnement 2002;(13):1-9.
- [10] Ministère de l'Écologie et du Développement durable. Disponible sur : www.sites-pollues.developpement-durable.gouv.fr/GlossaireD-E.asp#Exposition_aiguë (consulté en 2005)
- [11] ATSDR. Medical Management Guidelines (MMGs) for Acute Chemical Exposures. Atlanta: ATSDR;2001.
- [12] ATSDR. Glossary of terms. Disponible sur : www.atsdr.cdc.gov/glossary.html (consulté en 2007)
- [13] Environnement Canada. Le mercure dans l'environnement. Glossaire. Dernière mise à jour le 4 février 2004. Disponible sur : www.ec.gc.ca/MERCURY/FR/glos.cfm (consulté en 2007)
- [14] US-EPA. Glossary of Iris Terms. Last updated on Thursday, April 5th, 2007. Disponible sur : www.epa.gov/NCEA/iris/gloss8_arch.htm (consulté en 2007)
- [15] Massachusetts Institute of Technology. Glossary of hazard communications terms. Disponible sur : <http://web.mit.edu/environment/ehs/topic/HazCommTerms.html> (consulté en 2007)
- [16] Ministry of Economic Development (New Zealand). Glossary. Originally Published on 01 Aug 2001. Disponible sur : www.med.govt.nz/ers/oil_pet/fuelquality/resource/resource-15.html (consulté en 2007)
- [17] US-EPA. AEGL Program. Acute Exposure Guideline Levels (AEGLs). Last updated on Wednesday, April 25th, 2007. Disponible sur : www.epa.gov/oppt/aeagl/ (consulté en 2007)
- [18] Alexeeff GV, Budroe JD, Collins JF, Lam RH, Lewis DC, Lipsett MJ. Air Toxics Hot Spots Program Risk Assessment Guidelines – Part I The Determination of Acute Reference Exposure Levels for Airborne Toxicants. OEHHA;1999.
- [19] Van Raaij MT, Van Bruggen M, Janssen PC, Ruijten MM, De Vries I. Acute exposure to chemical substances and the occurrence of chronic health effects. Bilthoven: RIVM;2003.
- [20] National Research Council. Guidelines for Developing Community Emergency Exposure Levels for Hazardous Substances;1993.
- [21] ECETOC. Emergency Exposure Indices for Industrial Chemicals. Technical report n° 43. ECETOC;1991.

- [22] Journal officiel des Communautés européennes. Directive européenne 96/82/CE dite Seveso II. Union européenne;1996.
- [23] German Federal Environmental Agency. Acute Exposure Guideline Levels – Relevance and Legislation. Disponible sur : www.umweltbundesamt.de/anlagen/AEGLWEB/Pages/Pages-En/Page_2.html (consulté en 2008)
- [24] National Research Council. Acute Exposure Guideline Levels for Selected Airborne Chemicals. Vol. 2. Washington: National Academies Press;2002.
- [25] Bruckner JV, Keys DA, Fisher JW. The Acute Exposure Guideline Level (AEGL) program: applications of physiologically based pharmacokinetic modeling. *J Toxicol Environ Health A* 2004;67(8-10):621-34.
- [26] Subcommittee on Consequence Assessment and Protective Actions (SCAPA). TEELs (including information on AEGLs and ERPGs). SCAPA;2005.
- [27] US-EPA. CAMEO. Last updated October 31, 2007. Disponible sur : www.epa.gov/emergencies/content/cameo/index.htm (consulté en 2007)
- [28] NIOSH. Documentation for Immediately Dangerous to Life or Health Considerations (IDLH) : Introduction. May 1994. Disponible sur : www.cdc.gov/niosh/idlh/idlhintr.html (consulté en 2007)
- [29] INRS. Introduction aux valeurs limites d'exposition professionnelle. Mis à jour le 7 novembre 2007. Disponible sur : [www.inrs.fr/INRS-PUB/inrs01.nsf/inrs01_catalog_view_view/903C9EFE8CFF361CC1256CE80030199E/\\$FILE/print.html](http://www.inrs.fr/INRS-PUB/inrs01.nsf/inrs01_catalog_view_view/903C9EFE8CFF361CC1256CE80030199E/$FILE/print.html) (consulté en 2007)
- [30] Ineris. Méthodologie de détermination des seuils des effets létaux, des effets irréversibles, des effets réversibles et de perception. Ineris;2003.
- [31] Subcommittee on Consequence Assessment and Protective Actions (SCAPA). ERPG definitions and background information. Disponible sur : <http://orise.orau.gov/emi/scapa/erpg-defn.htm> (consulté en 2007)
- [32] Wheeler JS, Chou S. Considerations and procedures in the derivation of ATSDR minimal risk levels. *Vaccine* 2002;20(Suppl. 3):S51-S55.
- [33] Krewski D, Bakshi K, Garrett R, Falke E, Rusch G, Gaylor D. Development of acute exposure guideline levels for airborne exposures to hazardous substances. *Regul Toxicol Pharmacol* 2004;39(2):184-201.
- [34] Health and Safety Environment Office. Emergency Response Planning Guidelines – Glossary. HSEO; 1992. Report No.: CS39.
- [35] AIHA. ERPGs Update Set. AIHA;2004.
- [36] Collins JF, Alexeeff GV, Lewis DC, Dodge DE, Marty MA, Parker TR. Development of acute inhalation Reference Exposure Levels (RELs) to protect the public from predictable excursions of airborne toxicants. *J Appl Toxicol* 2004;24(2):155-66.
- [37] US Minnesota Department of Health. Equations for calculation of HRVs for acute toxicity. www.revisor.leg.state.mn.us/arule/4717/8500.html. 2004.
- [38] Chou S, Williams M, Jones D, De Rosa CT. Evaluating toxicologic end points to derive minimal risk levels for hazardous substances. *Int J Hyg Environ Health* 2002;205(1-2):71-5.
- [39] National Research Council. Acute Exposure Guideline Levels for Selected Airborne Chemicals. Vol.4. Washington: National Academies Press;2004.
- [40] Ineris. Méthodologie de renseignement des fiches de données toxicologiques et environnementales des substances chimiques. Ineris;2005.
- [41] UK Health and Safety Executive. Assessment of the Dangerous Toxic Load (DTL) for Specified Level of Toxicity (SLOT DTL) and Significant Likelihood of Death (SLOD). Disponible sur : www.hse.gov.uk/hid/haztox.htm (consulté en 2007)
- [42] Tissot S, Baulig A, Pichard A. Détermination des seuils d'effets létaux 5 % (SEL05) dans le cadre de la mise en place des PPRT. Ineris;2005. Report No.: 05DR040.
- [43] Craig DK, Davis JS, Hansen DJ, Petrocchi AJ, Powell TJ, Tuccinardi TE. Derivation of Temporary Emergency Exposure Limits (TEELs). *J Appl Toxicol* 2000;20(1):11-20.
- [44] Bonvallet N, Dor F. Valeurs toxicologiques de référence : méthodes d'élaboration. Saint-Maurice: InVS;2002.

- [45] Alexeef GV, Broadwin R, Liaw J, Dawson SV. Characterization of the LOAEL-to-NOAEL uncertainty factor for mild adverse effects from acute inhalation exposures. *Regul Toxicol Pharmacol* 2007;36(1):96-105.
- [46] WHO. Guidelines for Air Quality. WHO;2006.
- [47] National Research Council. Toxicity of Military Smokes and Obscurants. Vol.2. Washington: National Academies Press;1999.
- [48] Bunce NJ, Remillard RBJ. Haber's Rule: The Search for Quantitative Relationships in Toxicology. *Human and Ecological Risk Assessment* 2003;9(4):973-85.
- [49] Ten Berge WF, Zwart A, Appelman LM. Concentration-time mortality response relationship of irritant and systematically acting vapours and gases. *J Hazard Mater* 1986;13:301-9.
- [50] Prim.net. Les causes et les conséquences des accidents industriels*. Disponible sur : www.prim.net/citoyen/definition_risque_majeur/dossier_risq_industriel/lerisqueindustriel.htm (consulté en 2006)
- [51] Ineris. Fiches et rapports de seuils de toxicité aiguë. Disponible sur : www.Ineris.fr/index.php?module=cms&action=getContent&id_heading_object=4 (consulté en 2007)
- [52] Guide technique relatif aux valeurs de référence de seuils d'effets des phénomènes accidentels des installations classées. Ministère de l'Écologie et du Développement durable;2004.
- [53] CERTU, Ineris. Plan de prévention des risques technologiques – Guide méthodologique. Paris : ministère de l'Écologie et du Développement durable;2005.
- [54] La Chambre de commerce et d'industrie de Paris (CCIP). Les ICPE et l'urbanisme. CCIP;2006.
- [55] Roy LA, Lefebvre LBJ, Lavigne J. Guide toxicologique pour les urgences en santé environnementale. 2004.
- [56] Brown DF, Freeman WA, Carhart RA, Krumpolc M. Development of the Table of Initial Isolation and Protective Action Distances for the 2004 Emergency Response Guidebook. NTIS;2007.
- [57] Ville de Genève – Service d'incendie et de secours. Répertoire des produits dangereux. Guide orange des sapeurs-pompiers genevois. Tome 1-2-3. Ville de Genève. 4^e édition;2008.
- [58] Strickland JA, Foureman GL. US-EPA's acute reference exposure methodology for acute inhalation exposures. *Sci Total Environ* 2002;288(1-2):51-63.
- [59] US-EPA. Air Toxics Website. Last updated on Wednesday, June 6th, 2007. Disponible sur : www.epa.gov/ttn/atw/ (consulté le 20/11/2007)
- [60] Woodall GM. Acute health reference values: overview, perspective, and current forecast of needs. *J Toxicol Environ Health A* 2005;68(11-12):901-26.
- [61] Calabrese EJ, Blain RB. The single exposure carcinogen database: assessing the circumstances during which a single exposure to a carcinogen can cause cancer. *Toxicol Sci* 2008;50:169-85.
- [62] US-EPA. The AEGL development and peer-review process. Disponible sur : www.epa.gov/oppt/aegl/pubs/process.htm (consulté en 2005)
- [63] NIOSH. NIOSH Respirator Decision Logic. 1987.
- [64] Subcommittee on Emergency and Continuous Exposure Guidance Levels for Selected Submarine Contaminants CoTNRC. Emergency and Continuous Exposure Guidance Levels for Selected Submarine Contaminants. 2007.
- [65] Subcommittee on Spacecraft Maximum Allowable Concentrations National Research Council. Spacecraft Maximum Allowable Concentrations for Selected Airborne Contaminants: Volume 4. 2000.
- [66] US-EPA. EPA's National Ambient Air Quality Standards: The Standard Review/Reevaluation Process. Disponible sur : www.epa.gov/ttnatw01/nata1999/naaqs.html (consulté en 2005)
- [67] California Air Resources Board. California Ambient Air Quality Standards. Disponible sur : www.arb.ca.gov/research/aaqs/caaqs/caaqs.htm (consulté en 2005)
- [68] ACUTEX. Methodology to develop AETLs – Acute Exposure Project;2006.

Annexe 1 – Exposition aiguë : une définition qui ne fait pas consensus

DÉFINITIONS PROPOSÉES

L'étude conduite par l'IPCS [3] a été réalisée dans le cadre d'une harmonisation des approches de l'évaluation de risque sanitaire lié à une exposition à des produits chimiques. Elle avait recensé cinq définitions différentes :

- une ou plusieurs expositions de courte durée qui durent habituellement moins de 24 heures : CARB (California Air Resources Board) [4];
- exposition unique à une substance toxique pouvant engendrer des effets sanitaires importants ou mortels, et caractérisée habituellement par une durée maximale d'un jour [5];
- doses uniques ou multiples de courte durée (inférieure ou égale à 24 h). Cette définition a été depuis modifiée (cf. paragraphe suivant) [6];
- exposition de courte durée à un produit chimique, correspondant habituellement à une exposition unique ou à une dose administrée pendant une période inférieure à 24 heures [7];
- exposition de courte durée et/ou survenant rapidement; un effet toxique aigu se développe pendant ou peu de temps après une exposition aiguë à une substance toxique [8].

Il existe d'autres définitions issues de glossaires ou proposées par certains organismes dans un contexte particulier. Elles sont énumérées ci-après (liste non exhaustive, classée par ordre alphabétique). Il convient de souligner que ces définitions ne font pas nécessairement l'objet d'un consensus au sein de l'organisme considéré.

- Au niveau national :
 - exposition forte et de courte durée, qui entraîne rapidement des effets : France Nature Environnement [9];
 - exposition de courte durée (de quelques secondes à quelques jours) : ministère de l'Écologie et du Développement durable [10].
- Au niveau international :
 - contact avec une substance intervenant une fois ou sur une courte période (jusqu'à 14 jours). Par ailleurs, une autre définition a été proposée dans les Medical Management Guidelines for Acute Chemical Exposures : exposition à un produit chimique pour une durée de 14 jours ou moins. Les effets sanitaires résultant d'une exposition aiguë peuvent être immédiats ou différés : ATSDR [11;12];
 - exposition brève : California Department of Health Services [4];
 - exposition unique à une substance toxique qui peut entraîner un dommage biologique grave ou la mort. Une exposition aiguë se caractérise généralement par des effets à court terme qui entraînent des effets plus "subtils" que par rapport à une exposition chronique ou d'une durée plus longue : Environnement Canada [13];
 - exposition par voie orale, cutanée ou d'inhalation d'une durée maximale de 24 heures. Une exposition comprise entre 24 heures et 30 jours est qualifiée de "courte durée" : Iris [14];
 - contact entre un agent et une cible se produisant sur une courte période, généralement moins d'un jour (d'autres termes, tels que

"exposition à court terme" et "dose unique", sont également employés) : International Programme on Chemical Safety (WHO IPCS) [3];

- exposition intense sur une période relativement courte : Massachusetts Institute of Technology (MIT) [15];
- exposition de courte durée, habituellement de l'ordre de quelques minutes à quelques heures : Ministry of Economic Development (New Zealand) [16];
- exposition unique, continue et d'une durée maximale de 8 heures : National Advisory Committee for AEGs [17];
- exposition d'une heure : Office of Environmental Health Hazard Assessment (CalEPA) [18];
- exposition unique au cours d'une période d'un ou plusieurs jours consécutifs : RIVM (Institut néerlandais par la santé publique et l'environnement) [19].

Les informations renseignées dans chaque définition sont synthétisées dans le tableau 10 et sont regroupées en fonction de quatre critères :

- durée de l'exposition;
- intensité du contact;
- fréquence du contact;
- effets engendrés par ce contact.

COMMENTAIRES

Les différentes définitions de l'exposition aiguë, plus ou moins détaillées, présentent des points communs mais également des différences.

- Le premier critère de comparaison porte sur la durée de l'exposition considérée. La quasi-totalité des définitions la renseigne (à l'exception de celle formulée par Environnement Canada), de manière plus ou moins précise.

En effet, la revue bibliographique effectuée indique que l'ATSDR définit l'exposition aiguë comme étant une exposition d'une durée d'au plus 14 jours. D'autres organismes, tels que l'IPCS et l'US-EPA, considèrent une exposition d'un jour (24 heures) ou moins. Enfin, certaines définitions sont plus évasives quant à la durée en parlant d'une exposition brève, de courte durée ou pendant une courte période, ou bien encore d'une durée maximale de plusieurs jours (RIVM, ministère de l'Écologie et du Développement durable).

Il est à noter que certaines définitions sont parfois liées à la finalité de leur utilisation. En effet, les organismes développant des valeurs repères toxicologiques pour ce type d'exposition définissent une durée en relation avec l'applicabilité de leurs repères ; c'est pourquoi l'OEHHA et le comité AEGl mentionnent respectivement des expositions maximales d'1 heure et de 8 heures, durées correspondant aux conditions de validité de leurs valeurs.

- D'autre part, des précisions peuvent également être apportées sur les modalités de l'exposition :
 - ainsi, certaines définitions précisent le nombre de contacts pouvant avoir lieu au cours de cette période, en mentionnant si l'exposition est unique (OFA, RIVM, US-EPA, Environnement Canada) ou bien avec une possibilité de répétitions (CARB);
 - l'intensité de ce contact est parfois renseignée (exposition intense pour le MIT par exemple);
 - la nature des effets pris en compte peut également être précisée (effets importants ou mortels pour l'US-EPA et Environnement Canada). La survenue des effets est par ailleurs précisée par l'ATSDR et le REAP, leur apparition pouvant être immédiate ou bien postérieure à l'exposition.

Les notions de continuité et de discontinuité de l'exposition semblent en effet importantes à prendre en considération. Par exemple, une exposition entre 1 et 14 jours peut être continue ou constituée de la répétition d'épisodes plus brefs. Il peut également être utile de préciser que les effets sanitaires associés à une exposition de courte durée peuvent ne pas être directement observables mais survenir après la fin de l'exposition.

Cette hétérogénéité dans les définitions se retrouve dans l'applicabilité des valeurs repères toxicologiques.

| TABLEAU 10 |

Informations renseignées dans les définitions de l'exposition aiguë

Organisme	Durée de l'exposition	Intensité du contact	Fréquence du contact	Effets engendrés par ce contact
France				
France Nature Environnement	Courte durée	Forte	-	Entraîne rapidement des effets
MEDD (Ineris)	Quelques secondes à quelques jours	-	-	-
Étranger				
ATSDR	Jusqu'à 14 jours	-	-	Effets immédiats ou différés
California Air Resources Board	Habituellement moins de 24 heures	-	Une ou plusieurs expositions	-
California Department of Health Services	Brève	-	-	-
Environnement Canada	-	-	Unique	Peut entraîner un dommage biologique grave ou la mort
Iris	Durée maximale de 24 heures	-	-	-
US-EPA – Terms of Environment	Durée maximale d'un jour	-	Unique	Peut engendrer des effets sanitaires importants ou mortels
WHO IPCS	Généralement moins d'un jour	-	-	-
MIT	Relativement courte	Intense	-	-
Ministry of Economic Development (New Zealand)	De quelques minutes à quelques heures	-	-	-
National Advisory Committee for AEGLs	Durée maximale de 8 heures	-	Unique	-
Office of Environmental Health Hazard Assessment	Une heure	-	-	-
OFA	Inférieure à 24 heures	-	Unique	-
REAP	Courte durée	-	-	Effet se développe pendant ou peu de temps après une exposition aiguë
RIVM	Un ou plusieurs jours consécutifs	-	Unique	-

- : ce signe correspond à une non prise en compte de cet item dans la définition.

Annexe 2 – Fiches des différentes valeurs repères toxicologiques recensées

Fiche n° 1:	Acute Exposure Guideline Levels (AEGL)	36
Fiche n° 2:	Emergency Response Planning Guideline (ERPG)	39
Fiche n° 3:	Temporary Emergency Exposure Limit	41
Fiche n° 4:	Immediately Dangerous to Life or Health (IDLH)	43
Fiche n° 5:	Emergency Exposure Guidance Level (EEGL)/Emergency Exposure Limit (EEL)/Spacecraft Maximum Allowable Concentrations for airborne contaminants (SMAC)	45
Fiche n° 6:	Seuils de toxicité aiguë	47
Fiche n° 7:	Dangerous Toxic Load for Specified Level of Toxicity (SLOT DTL) and Significant Likelihood of Death (SLOD)	49
Fiche n° 8:	Acute Reference Exposure Level (REL)	51
Fiche n° 9:	Acute Minimal Risk Level (MRL)	54
Fiche n° 10:	Acute Health Risk Value (HRV)	55
Fiche n° 11:	WHO Guidelines for Air Quality	56
Fiche n° 12:	National Ambient Air Quality Standard (NAAQS)	58
Fiche n° 13:	Acute Exposure Threshold Levels (AETLs) et Level of Distinct Sensory Awareness (LDSA)	60
Fiche n° 14:	Emergency Exposure Indices	63

FICHE N° 1 : ACUTE EXPOSURE GUIDELINE LEVELS (AEGL)

The National Advisory Committee for AEGLs

1. Définitions

Les AEGL sont développés pour cinq périodes d'exposition (10 et 30 minutes, 1, 4 et 8 heures) et se distinguent par des degrés de sévérité des effets toxiques différents.

On distingue trois types d'AEGL :

- AEGL-1 est la concentration dans l'air d'une substance au-dessus de laquelle on prévoit que la population générale, y compris les individus sensibles, pourrait éprouver un malaise notable, une irritation ou certains effets asymptomatiques ; ces effets sont non-invalidants et réversibles à l'arrêt de l'exposition ;
- AEGL-2 est la concentration dans l'air d'une substance au-dessus de laquelle on prévoit que la population générale, y compris les individus sensibles, pourrait éprouver des effets irréversibles, incapacitants, ou d'autres effets nocifs sévères à plus ou moins long terme ;
- AEGL-3 est la concentration dans l'air d'une substance au-dessus de laquelle on prévoit que la population générale, y compris les individus sensibles, pourrait décéder ou éprouver des effets pouvant mettre leur vie en péril.

2. Méthode de construction

Les AEGL sont développés par le NAC/AEGL (ou comité AEGL), comprenant des scientifiques et des représentants d'un grand nombre d'organisations (US-EPA, ATSDR, NIOSH, OSHA, FDA...), mais également des industriels et des représentants internationaux (membres de l'OCDE en particulier).

Le développement des AEGL débute par une lecture critique de la littérature et des données disponibles (toxicologiques, épidémiologiques...), publiées ou non, pour chaque substance.

Les éléments évalués sont :

- les caractéristiques physico-chimiques ;
- les données concernant la relation structure/activité, la toxicodynamie et la toxicocinétique ;
- les études de toxicité *in vitro* ;
- les études de toxicité animale ;
- les études expérimentales humaines "contrôlées" ;
- les observations cliniques suite à un accident ;
- les études épidémiologiques.

Les données relatives à une exposition par inhalation sont préférées et représentent la majorité des données utilisées pour établir les AEGL, même si le modèle PBPK peut permettre des extrapolations voie à voie. Par ailleurs, des données de toxicité animale sont souvent utilisées pour être extrapolées, afin d'estimer le potentiel toxique chez l'homme lorsque des données humaines fiables ne sont pas disponibles. Cette extrapolation peut être réalisée grâce à l'utilisation de l'ensemble des données disponibles et par jugement d'experts.

Les AEGL représentent un seuil entre un niveau de sévérité et le suivant.

- Une exposition sous le seuil AEGL-1 peut être détectée par une odeur, un goût ou une irritation légère se traduisant par exemple par une toux, mais cette gêne n'est pas suffisante pour provoquer un inconfort notable ou un effet adverse. Il est préférable de disposer de données humaines pour établir l'AEGL-1 basé sur l'inconfort, une irritation modérée ou des effets asymptomatiques tel qu'une altération transitoire des fonctions respiratoires. Le NAC recommande de ne pas établir des AEGL-1, à partir de données recueillies chez l'animal. De même, lorsque la valeur obtenue pour l'AEGL-1 à partir des données humaines disponibles est supérieure à l'AEGL-2, son utilisation n'est pas recommandée.
- L'AEGL-2 représente un seuil entre des effets modérés et réversibles et des effets sévères, incapacitants ou irréversibles. Pour développer ces valeurs, le NAC utilise les plus hauts niveaux d'exposition expérimentaux qui ne causent pas une baisse significative de l'hématocrite, une pathologie rénale, des changements de comportement, des effets marqués sur le système nerveux central, des effets importants sur le système respiratoire ou une mortalité. Les données utilisées sont par exemple une irritation objective oculaire ou du système respiratoire, une narcose modérée ou bien la formation de méthémoglobine (approximativement 40 %). En l'absence de données spécifiques et si la pente de la droite exposition-réponse est forte, le NAC fixe l'AEGL-2 au tiers de l'AEGL-3.

- Le seuil entre des effets irréversibles et des effets potentiellement mortels est l'AEGL-3. Le NAC utilise le niveau d'exposition le plus élevé pour lequel il n'y a pas d'effets mortels et pour lequel la vie n'est pas mise en danger. Le cas échéant, des doses ou des concentrations produisant des effets sévères mais non mortels sont parfois utilisées. Les effets critiques retenus peuvent être, par exemple, une chute élevée de l'hématocrite, une formation de méthémoglobine très importante (70-80 %), une pathologie cardiaque ou respiratoire sévère.

Très souvent, les données issues des espèces animales les plus sensibles sont utilisées. Des facteurs d'incertitude sont également fréquemment employés, afin de tenir compte du manque de connaissance relatifs aux différences inter- et intra-espèces ; ils sont déterminés en fonction de la qualité et de la quantité des données animales, du mode d'action de la substance dangereuse et de la variabilité de la réponse au sein de la population générale.

La méthode traditionnelle (NOAEL ou LOAEL)/(UF x MF) est donc fréquemment utilisée. Cette approche présente toutefois des limites. La forme de la courbe dose-réponse n'est pas considérée ; de même pour ce qui concerne la richesse de l'expérience utilisée afin de déterminer l'effet critique (le nombre d'animaux utilisés à une concentration peut par exemple être inadéquat pour détecter d'importantes réponses biologiques). De plus, les NOAEL et LOAEL sont dépendants des concentrations utilisées dans l'expérimentation.

C'est pourquoi les techniques de benchmark concentration et de "régression catégorique" sont des alternatives recommandables.

Les données les mieux adaptées à l'élaboration des AEGL-3 suivant une approche benchmark concentration sont les CL50. Le NAC utilise généralement comme point de départ à l'élaboration d'un AEGL-3 (dérivée à partir de données de mortalité) une BMCL05 correspondant à la limite inférieure de l'intervalle de confiance à 95 % de la concentration conduisant à une mortalité estimée à 5 %. Lorsque les données ne sont pas suffisantes pour suivre cette approche, ou bien même pour établir un NOAEL ou LOAEL, la plus forte exposition n'entraînant pas de létalité dans une étude où la mortalité est observée peut être utilisée. De même, une CL50 peut être utilisée, cette valeur étant pondérée par un facteur (3 par exemple) dépendant de la pente associée à la relation concentration-létalité.

Les effets toxiques considérés sont souvent une dépression du système nerveux central et/ou une irritation des muqueuses. Concernant les substances qui affectent plusieurs organes ou engendrent des effets adverses multiples, l'ensemble des effets est évalué pour retenir l'effet le plus important et/ou le plus sensible pour servir de base à la construction de l'AEGL.

Les AEGL-2 sont relatifs à des effets sanitaires irréversibles ou sévères à plus ou moins long terme, tel que le cancer. En effet, une étude basée sur l'analyse de publications relatives à des substances cancérigènes ont montré qu'après des expositions uniques et quelle que soit la voie d'exposition considérée, plus de 400 substances chimiques ont induit des tumeurs chez l'animal [61]. En fait, très peu de ces études sont relatives à une exposition par inhalation, et la plupart du temps, le risque cancérogène résultant d'une exposition aiguë par voie respiratoire est estimé à partir d'études analysant les effets issus d'expositions répétées pendant de longues périodes. Étant donné l'importante incertitude liée à une extrapolation de données "vie entière" à un risque associé à une exposition de 8 h ou moins, ces données ne sont souvent pas prises en compte. Toutefois, lorsque des données scientifiquement crédibles sont disponibles, le risque potentiel estimé de cancer utilisé pour fixer l'AEGL-2 est au maximum de 10^{-4} .

Même quand il ne les utilise pas pour fixer l'AEGL-2, le NAC évalue les données de cancérogénicité au cours du développement des AEGL, pour que les gestionnaires et la population soient informés du risque s'il existe.

Les facteurs d'incertitude utilisés :

- U_A est le facteur d'incertitude utilisé pour prendre en compte la variabilité interespèces, d'une valeur égale à 10 par défaut. Cette valeur peut toutefois être réduite selon les informations disponibles : celles toxicodynamiques relatives aux différences de sensibilité au polluant entre l'espèce considérée dans l'expérimentation et l'homme ; ou celles toxicocinétiques relatives aux différences interespèces de l'absorption, de la distribution, du métabolisme de la substance (qu'un modèle PBP peut modéliser) ;
- U_H est le facteur d'incertitude utilisé pour prendre en compte la variabilité au sein de la population générale, parmi laquelle se trouvent des sous-groupes "sensibles". Pour ce qui concerne le développement des AEGLs, les sous-groupes pris en compte sont les nourrissons, les enfants, les personnes âgées, les personnes asthmatiques, les femmes enceintes et leur fœtus, ainsi que les personnes malades. Le NRC indique, cependant, que ce facteur peut ne pas protéger certains individus "hypersensibles". La valeur de U_H prise par défaut est 10, car elle adaptée selon le NRC à la prise en compte des différences de sensibilité de la population générale aux irritants respiratoires et autres substances chimiques toxiques en cas d'exposition aiguë. Lorsque des données suffisantes sont disponibles, cette valeur peut cependant être réduite. U_H peut ainsi être égal à 2 ou 3 lorsque l'effet critique est une dépression du système nerveux central.

Comme décrit précédemment, les AEGL sont développés pour des expositions de 10 minutes à 8 heures ; il est cependant rare de disposer de données spécifiques pour chaque période. Le comité utilise plusieurs approches pour extrapoler les données d'une période à l'autre, sous réserve d'une bonne connaissance du mécanisme d'action toxique de la substance.

Lorsque l'effet critique associé à un seuil d'exposition est indépendant du temps, la même valeur peut être utilisée pour chaque période.

La règle de Haber ($C \times T = \text{constante}$) ou plus souvent la relation de ten Berge *et al.* ($C^n \times T = \text{constante}$) sont également utilisées. Dans ce dernier cas, la valeur de "n" est dérivée des données expérimentales. Les valeurs de 1 et 3 sont utilisées par défaut respectivement pour des extrapolations de périodes courtes vers des périodes plus longues et inversement.

3. Finalités de l'élaboration des AEGL

L'objectif premier du programme AEGL et de son comité est de développer des valeurs guides pour des expositions uniques et de brève durée à des concentrations atmosphériques de produits chimiques considérés comme très toxiques et de première importance.

Les AEGL sont utilisés pour un grand nombre d'applications dans la planification des secours et les programmes de prévention et de réponse à l'accident. Elles sont utiles pour aider les autorités nationales et locales, aussi bien que les entreprises privées, ayant à traiter des urgences impliquant des déversements ou d'autres accidents. Elles servent, en particulier, à déterminer les moyens de protection à utiliser en fonction de l'ampleur de l'émission (accidentelle ou d'origine terroriste).

Des substances dangereuses peuvent en effet être émises accidentellement par des déversements, explosions, feux, événements naturels (tornades, tremblements de terre), ou suite à un accident lors de transport (par route ou par train), ou bien encore intentionnellement par des terroristes. Les riverains mais également les travailleurs de ces installations dangereuses (ou des voies de communication sur lesquelles sont véhiculées des matières dangereuses) peuvent ainsi être exposés suite à une émission dans l'atmosphère.

Selon les circonstances, l'exposition peut être faible ou très élevée et durer de quelques minutes à plusieurs heures. Les effets sanitaires en découlant peuvent être une irritation modérée, des effets réversibles, irréversibles, voire la mort en cas de situation extrême.

4. Conditions d'utilisation

Les AEGL représentent des valeurs limites d'exposition pour le grand public et sont applicables à des durées d'exposition en cas d'urgence s'étendant de 10 minutes à 8 heures.

Ils sont applicables à la population générale, y compris les individus particulièrement sensibles. Le NRC admet cependant que certains individus, sujets à des réponses uniques et idiosyncrasiques, pourraient éprouver des effets sanitaires à des concentrations inférieures aux AEGL correspondants.

Par ailleurs, les AEGL sont proposés à différentes étapes de leur développement [62] :

- stade de valeur "d'ébauche" : l'ébauche d'AEGL est acceptée par le NAC/AEGL après revue;
- stade de valeur "proposée" : l'AEGL est publié dans le registre fédéral pour commentaire du public;
- stade de valeur "intérimaire" : l'AEGL est établi après révision du NAC/AEGL suite aux commentaires du public. Elle peut être utilisée par les organismes dans l'attente de sa publication finale; des modifications peuvent cependant survenir avant la publication finale;
- stade de valeur "finale" : l'AEGL est publié par le NAC/AEGL.

FICHE N° 2 : EMERGENCY RESPONSE PLANNING GUIDELINE (ERPG)

American Industrial Hygiene Association (AIHA)

1. Définitions

Les ERPG sont publiés annuellement par l'Emergency Response Planning Committee of the American Industrial Hygiene Association.

Les ERPG sont des gammes de concentration pour lesquelles peuvent être observés des effets sanitaires comme consécutivement à l'exposition d'une substance donnée :

- ERPG-1 est la concentration dans l'air en dessous de laquelle on prévoit que la plupart des individus pourraient être exposés pendant une heure sans éprouver d'effets sanitaires autres que des effets passagers bénins ou une la perception d'une odeur particulière ;
- ERPG-2 est la concentration dans l'air en dessous de laquelle on prévoit que la plupart des individus pourraient être exposés pendant une heure sans éprouver ou développer d'effets sanitaires irréversibles ou incapacitants (qui pourraient altérer leurs capacités à adopter une mesure protectrice) ;
- ERPG-3 est la concentration dans l'air en dessous de laquelle on prévoit que la plupart des individus pourraient être exposés pendant une heure sans développer d'effets potentiellement mortels.

2. Méthode de construction

Après une revue de la littérature (données animales et humaines), les données issues des études les plus rigoureuses sont préférées, de même que celles provenant des études à court terme (qui sont plus adaptées pour estimer les effets possibles d'une exposition unique d'une heure).

Les données humaines sont privilégiées pour l'élaboration des ERPG. Cependant, étant donné que ces données sont rares et correspondent généralement à de faibles niveaux d'exposition, les données animales sont fréquemment utilisées, avec par ordre de préférence :

- les informations issues d'études de toxicité aiguë par inhalation, incluant des observations cliniques et histopathologiques ;
- les données provenant d'études toxicologiques d'expositions répétées par inhalation, incluant des observations cliniques, biologiques et histopathologiques ;
- les études de toxicité aiguë plus "classiques", dans lesquelles le seul effet considéré est la mortalité.

Les données toxicologiques issues d'études effectuées pour d'autres voies d'exposition que la voie respiratoire (qui ne sont utilisées que lorsque les études par inhalation sont indisponibles ou insuffisantes).

Lorsque des données sont disponibles sur les mécanismes d'action ou la relation "dose-réponse", elles peuvent être utilisées au cas par cas si elles semblent appropriées.

L'incertitude de l'extrapolation des résultats des études animales à l'homme peut être prise en compte, notamment lors de l'élaboration de l'ERPG-3, principalement issu des études animales de toxicité aiguë.

Par ailleurs, l'effet sévère le plus sensible peut être considéré lors du développement de l'ERPG-2. Il peut s'agir par exemple d'effets neurologiques ou sur la reproduction et le développement. Les effets incapacitants (irritation forte oculaire et/ou respiratoire par exemple) peuvent également être retenus.

3. Finalité de l'élaboration des ERPG

Les ERPG ont été développés par l'AIHA comme des valeurs guides utilisables pour évaluer les éventuels effets sanitaires sur la population générale consécutivement à une émission accidentelle de polluant chimique. L'objectif est d'aider les autorités dans le cas d'une situation accidentelle, mais également lors de la réalisation de plans d'urgence et de secours.

Les ERPG peuvent, en particulier, être utilisés pour établir un niveau critique (level of concern) en cas d'émission accidentelle d'une substance chimique dans l'atmosphère pouvant exposer la population. Les gestionnaires peuvent, en effet, avoir à modéliser la dispersion du polluant et établir une zone d'évacuation basée sur ce niveau critique.

À titre de comparaison, les documents élaborés pour chacune des substances disposant d'ERPG contiennent des valeurs guides issues d'autres organismes. Il peut s'agir de valeurs limites d'exposition professionnelle (de l'ACGIH, AIHA, OSHA ou NIOSH par exemple) ou bien de valeurs limites élaborées par le NRC (EEGL, SPEGL) selon leur disponibilité.

4. Conditions d'utilisation

Il est reconnu qu'il est préférable d'établir une gamme de périodes pour ce type de valeurs guides; cependant, le comité a décidé de ne prendre en compte que la durée d'exposition d'une heure, au regard des données toxicologiques disponibles. Cette durée correspond également à une estimation raisonnable d'un scénario d'exposition.

Les ERPG sont applicables à la plupart des individus dans la population générale. En effet, dans toutes les populations, il existe des individus particulièrement sensibles qui développent des effets adverses à des concentrations d'exposition bien en dessous des niveaux pour lesquels la plupart des individus répondraient normalement. Ces individus ne sont pas pris en compte puisqu'il n'y a pas de facteur de sécurité utilisé comme lors de l'élaboration de certaines valeurs repères toxicologiques.

Ainsi, les ERPG sont des estimations des seuils au-dessus desquels il existe une probabilité jugée inacceptable par le comité de voir survenir les effets considérés. Ces estimations sont basées sur les données disponibles; dans certains cas, ces données sont limitées et l'incertitude des estimations est importante. C'est pourquoi il est recommandé aux utilisateurs de ces valeurs de réviser avec attention la documentation avant de les appliquer.

FICHE N° 3 : TEMPORARY EMERGENCY EXPOSURE LIMIT

Subcommittee on Consequence Assessment and Protective Actions/ US Department Of Energy

1. Définition

Les TEEL sont des valeurs temporaires et utilisables jusqu'à ce que des ERPG, AEGL ou autres valeurs équivalentes soient développés.

On distingue quatre types de TEEL, dont les définitions sont identiques aux ERPG (à l'exception de TEEL-0) :

- TEEL-0 est la concentration en dessous de laquelle il n'y a aucun risque sanitaire appréciable pour la plupart des individus ;
- TEEL-1 est la concentration dans l'air en dessous de laquelle on prévoit que la plupart des individus pourraient être exposés pendant une heure sans éprouver d'effets sanitaires autres que des effets passagers légers ou la perception d'une odeur spécifique ;
- TEEL-2 est la concentration dans l'air en dessous de laquelle on prévoit que la plupart des individus pourraient être exposés pendant une heure sans éprouver ou développer d'effets sanitaires irréversibles ou incapacitants (qui pourraient altérer leurs capacités à adopter une mesure protectrice) ;
- TEEL-3 est la concentration dans l'air en dessous de laquelle on prévoit que la plupart des individus pourraient être exposés pendant une heure sans développer d'effets potentiellement mortels.

2. Méthode de construction

Les TEEL sont déterminés suivant une méthode de hiérarchisation basée sur des valeurs limites existantes mais également sur des données toxicologiques (pour TEEL-2 et TEEL-3).

Concernant l'utilisation de valeurs toxicologiques, la concentration la plus faible est utilisée de préférence à la dose la plus faible pour un effet donné. La priorité est donnée aux observations faites dans l'espèce humaine, quelle que soit la nature de l'effet.

La méthode de hiérarchisation des études toxicologiques est similaire à celle développée par le ministère américain des Transports (associé à d'autres agences), lors de l'élaboration des distances d'action protectrices présentée dans l'Orange Book [57]. Ainsi, les données pour une exposition aiguë et par inhalation sont préférées. En ce qui concerne les données animales, les études chez le rat et la souris sont préférées, au vu du nombre important de données disponibles dans ces espèces par comparaison avec les autres espèces.

À partir de la valeur retenue chez l'animal, la concentration humaine équivalente est ensuite calculée, ajustée en fonction du poids corporel des espèces considérées, des absorptions respiratoires et par les autres voies d'exposition concernées si nécessaire.

Si la période d'exposition n'est pas renseignée, les durées de 15 et 60 minutes sont retenues respectivement pour les valeurs dérivées à partir de concentrations (CL50...) et de doses (DL50...).

Afin de déterminer les TEEL-3 et les TEEL-2, des facteurs d'ajustement ont été établis en arrondissant la moyenne des ratios (concentration humaine équivalente)/(ERPG) obtenus par corrélation pour les substances disposant d'ERPG (tableau 11).

Ces facteurs varient selon que la concentration humaine équivalente a été calculée à partir de données humaines, chez le rat ou toutes données confondues.

| TABLEAU 11 |

Facteurs d'ajustement pour fixer une valeur repère temporaire (TEEL) à partir d'une concentration équivalente humaine

Espèces	ERPG-3				ERPG-2	
	LC50	LC10	LD50	LD10	TClo	TDlo
Données humaines	-	50	-	1	10	-
Données sur le rat	100	-	2	-	-	1
Toutes données confondues	100	100	2	1	15	1,5

Les TEEL-0 sont déterminés par jugement d'experts sur la base des données disponibles dans la littérature.

Les valeurs obtenues doivent respecter la hiérarchie suivante :

TEEL-0 TEEL-1 TEEL-2 TEEL-3

De plus, la valeur des TEEL doit être au maximum de 500 mg/m³ pour les substances sous forme particulaires.

En l'absence de données existantes et de données de toxicité, les ratios suivants sont utilisés :

- $TEEL-0 = (TEEL-1) / 3$ s'il existe une TEEL-1 ;
- $TEEL-1 = (TEEL-0) \times 3$ s'il y a une TEEL-0 (donnée existante), et pas de PEL-STEL, TLV-STEL, PEL-C ou de TLV-C ;
- $TEEL-1 = (TEEL-2) / 7$ s'il y a une TEEL-2 (donnée de toxicité). Cette valeur est basée sur le ratio moyen des valeurs existantes ERPG-2s/ERPG-1s ;
- $TEEL-2 = (TEEL-0) \times 5$ s'il y a une TEEL-0 (donnée existante), et pas de PEL-STEL, TLV-STEL, PEL-C ou de TLV-C ;
- $TEEL-2 = (TEEL-3) / 5$ s'il y a une TEEL-3 (donnée existante ou de toxicité). Cette valeur est basée sur le ratio moyen des valeurs existantes ERPG-3s/ERPG-2s ;
- $TEEL-3 = (TEEL-2) \times 5$ s'il y a une TEEL-2 (donnée existante ou de toxicité).

3. Finalité de l'élaboration des TEEL

Le nombre d'ERPG publiés au 01/12/2005 est de 112, ce qui est peu pour la réalisation de plans d'urgence pour les installations du DOE. En effet, le DOE compte environ 1 200 substances dans ses installations pour lesquelles des valeurs limites sont demandées.

C'est pourquoi la méthodologie des TEEL a été développée, afin d'aider temporairement les autorités en cas d'accident ainsi que pour la réalisation de plans d'urgence et de secours.

4. Condition d'utilisation

La période d'exposition considérée est inférieure ou égale à 1 heure. Il est cependant recommandé d'appliquer les TEEL pour une exposition de 15 minutes.

FICHE N° 4 : IMMEDIATELY DANGEROUS TO LIFE OR HEALTH (IDLH)

US National Institute for Occupational Safety and Health (NIOSH)

1. Définition

L'IDLH est une valeur limite développée pour le milieu professionnel et représente la concentration la plus élevée pour laquelle le travailleur peut fuir sans avoir d'effets sanitaires irréversibles.

Le NIOSH définit comme immédiatement dangereuses pour la santé ou la vie les situations entraînant une exposition à un contaminant atmosphérique telle que des effets mortels, incapacitants (susceptibles d'empêcher la fuite de la zone contaminée) ou irréversibles immédiats ou différés sont possibles.

Par ailleurs, l'OSHA (Occupational Safety and Health Administration) définit une concentration immédiatement dangereuse pour la santé ou la vie comme étant une concentration atmosphérique de toute substance toxique, corrosive ou asphyxiante pouvant être soit mortelle, soit à l'origine d'effets irréversibles immédiats ou différés, ou bien nuire à la capacité de s'extraire de l'atmosphère dangereuse.

2. Méthode de construction

Les IDLH ont commencé à être développés au milieu des années 1970 et ont été révisés en 1994.

Avant leur révision, les IDLH étaient déterminés, si possible, à partir de données humaines reposant sur des études de courte durée. Dans la plupart des cas, les données de toxicité animale étaient cependant utilisées par défaut. Lorsque les seules données disponibles étaient relatives à une exposition aiguë par inhalation (par exemple 0,5 à 4 heures), les IDLH étaient basés sur le plus faible niveau d'exposition pour lequel des effets mortels ou irréversibles avaient été observés dans l'espèce considérée. Lorsque les doses létales étaient utilisées, les IDLH étaient estimés en considérant un travailleur de 70 kg respirant 10 m³ d'air.

En cas d'absence de données de toxicité aiguë, les IDLH pouvaient être déterminés par jugement d'experts, à partir de données relatives à une exposition chronique, ou encore par analogie avec des substances dont les effets toxiques sont similaires.

La révision des IDLH consiste en l'élaboration d'une valeur "préliminaire", qui est ensuite comparée à l'IDLH existante et à d'autres valeurs (valeurs guides existantes et limite inférieure d'explosivité par exemple).

L'élaboration de cette valeur "préliminaire" suit la démarche suivante :

- les données de toxicité aiguë humaine sont utilisées prioritairement, si elles sont suffisantes pour déterminer une concentration qui ne cause pas la mort, d'effets graves, irréversibles, ou incapacitants ;
- les données animales de toxicité aiguë (concentrations létales dans un premier temps) sont prises en compte quand les données humaines sont insuffisantes. Seules celles relatives aux mammifères (rat, souris...) sont utilisées. Les concentrations ou les doses les plus faibles, issues d'études fiables et relatives aux effets considérés, sont utilisées, avec toutefois une préférence pour les CL50. Si elles ne correspondent pas à une période d'exposition de 30 minutes, les concentrations sont ajustées par la relation suivante :

$$\text{CL50 ajusté (30 minutes)} = \text{CL50}(t) \times (t/0,5) \times (1/n)$$

Avec : CL50(t) = CL50 déterminé pour une durée d'exposition t en heure,
n = constante

Cette relation a été déterminée par ten Berge *et al.* (1986) sur la base de données expérimentales. La constante "n" est définie ici comme égale à 3, cette valeur étant jugée suffisamment conservatrice puisque l'étude de ten Berge *et al.* a montré une valeur inférieure à 3 pour 18 des 20 substances étudiées.

La valeur IDLH "préliminaire" est ensuite dérivée en appliquant un facteur de sécurité égal à 10 à la concentration létale potentiellement ajustée :

- en l'absence d'information sur les concentrations létales, les doses létales sont considérées. Les données fiables les plus faibles sont utilisées, avec toutefois une préférence pour les DL50. Les valeurs IDLH "préliminaires" sont ensuite estimées en considérant un travailleur de 70 kg respirant 10 m³ d'air (à titre de comparaison, un travailleur dont le taux respiratoire est de 50 l/min respire 1,5 m³ d'air pendant 30 minutes). Un facteur de sécurité égal à 10 est également appliqué ;
- en l'absence d'étude de toxicité aiguë, les données de toxicité chronique sont utilisées ;
- en l'absence d'étude de toxicité relative à la substance considérée, les IDLH "préliminaires" peuvent être définis par analogie avec des substances dont les effets toxiques sont similaires.

Une fois définies, les IDLH "préliminaires" sont évalués et comparés à d'autres valeurs, puis le NIOSH détermine les IDLH "révisés" en prenant en compte les éléments suivants :

- limite inférieure d'explosivité (LIE) : l'accès à une zone confinée peut être dangereuse en cas d'atmosphère explosive ; c'est pourquoi l'accès est limité à une concentration au maximum égale à 10 % de la LIE ;
- la RD50 (respiratory rate decrease) : la RD50 est définie comme étant la concentration d'un irritant produisant une baisse de 50 % du rythme respiratoire chez la souris, après une exposition de 10 minutes. Elle peut être utilisée pour évaluer une irritation sévère du système respiratoire ;
- autres valeurs guides d'exposition à court terme : ERPG, EEGL, SPEGL, OSHA PEL, NIOSH REL ou ACGIH TLV. Les IDLH révisés ne peuvent être supérieurs à 2 000 fois la NIOSH REL ou l'OSHA PEL.

Les IDLH révisés ne peuvent être supérieurs aux IDLH initiaux.

3. Finalité de l'élaboration des IDLH

Les IDLH ont été créés principalement pour prendre des décisions sur l'utilisation des équipements de protection respiratoire.

Les situations pour lesquelles les travailleurs peuvent avoir recours à un système de protection respiratoire peuvent être de nature non accidentelle ou accidentelle. Dans le second cas, les ambiances de travail peuvent être immédiatement dangereuses pour la santé ou la vie des travailleurs.

L'objectif premier de l'élaboration des IDLH est de s'assurer que le travailleur peut fuir d'un environnement contaminé dans le cas d'un dysfonctionnement de son équipement de protection respiratoire [63].

Deux facteurs sont pris en compte :

- les travailleurs doivent être en mesure de s'échapper sans souffrir de dommages irréversibles ;
- les travailleurs doivent être en mesure de s'échapper sans qu'une irritation sévère oculaire, ou du système respiratoire, ou de toute autre nature, puisse empêcher cette fuite.

Par ailleurs, les IDLH pondérés par un facteur 10 (permettant de prendre en compte les sous-groupes "sensibles" de la population générale) ont été utilisés sur proposition de l'US-EPA pour la planification d'éventuels accidents chimiques. Ces valeurs ont été utilisées principalement avant que d'autres valeurs ne soient développées spécifiquement pour protéger la population générale (AEGL et ERPG, par exemple).

4. Conditions d'utilisation

Dans la plupart des cas, l'évacuation d'une zone contaminée peut se faire en beaucoup moins de 30 minutes. Cependant, les IDLH ont été élaborés initialement pour des effets pouvant survenir après 30 minutes d'exposition. La prise en compte de cette période n'implique pas que les travailleurs peuvent rester dans l'ambiance de travail en cas de dysfonctionnement de leurs équipements de protection respiratoire. Ils doivent au contraire quitter les lieux aussi vite que possible.

FICHE N° 5 : EMERGENCY EXPOSURE GUIDANCE LEVEL (EEGL)/EMERGENCY EXPOSURE LIMIT (EEL)/SPACECRAFT MAXIMUM ALLOWABLE CONCENTRATIONS FOR AIRBORNE CONTAMINANTS (SMAC)

US National Research Council Committee on Toxicology for the Department of Defense (DOD)

1. Définition

Les EE(G)L¹⁴ sont des concentrations limites dans l'air, considérées comme tolérables pour permettre la réalisation de tâches spécifiques en situation d'urgence, mais pour lesquelles il peut y avoir des effets temporaires (maux de tête ou irritation oculaire par exemple). Une situation d'urgence est définie comme étant rare, inattendue et pouvant porter atteinte à la vie ou au bon déroulement de la mission, si elle n'est pas contrôlée.

2. Méthode de construction

Le développement des EE(G)L débute par une revue des données toxicologiques et de la documentation disponible sur les valeurs limites d'exposition proposés par l'ACGIH et les autres agences. Les données peuvent être issues de l'observation expérimentale, clinique, ou bien d'études épidémiologiques ; les données relatives à une exposition aiguë par voie d'inhalation sont privilégiées.

Une attention particulière est portée aux opérations militaires (entraînement ou combat), définies par le ministère de la Défense, pour lesquelles ces repères sont destinés car pouvant aboutir à une situation accidentelle.

Les effets critiques les plus importants sont retenus. Les effets considérés peuvent survenir immédiatement ou bien être retardés. Lorsqu'une substance est suspectée d'être cancérigène, une évaluation est effectuée, en fonction des données disponibles et des mécanismes d'action envisagés.

La méthode d'élaboration d'un EE(G)L consiste habituellement en la détermination d'un NOAEL issu de l'expérimentation en laboratoire, d'études effectuées chez l'homme pour une exposition aiguë (ou de courte durée), ou bien dérivé à partir d'un LOAEL. Dans ce dernier cas, un facteur d'incertitude de 10 est généralement appliqué. De même, un facteur de 10 est appliqué si des données animales sont utilisées, compte tenu de la variabilité interspèces. Un facteur d'incertitude peut également être appliqué en fonction des conditions d'obtention du NOAEL (si l'effet critique est la mort ou bien pour tenir compte de la durée d'exposition expérimentale par exemple).

Le NOAEL retenu est relatif à l'effet sanitaire le plus sensible.

Les EE(G)L sont déterminés pour différentes durées d'exposition, notamment grâce à la règle de Haber ($C \times T = K$).

3. Finalité de l'élaboration des EE(G)L

Les EE(G)L ont été développés principalement pour les militaires. On distingue :

- les repères élaborés pour des polluants atmosphériques pertinents pour l'US Army, Navy & Air Force ;
- les repères élaborés spécifiquement pour les fumées (smokes and obscurants) à la demande de l'Office of the Army Surgeon General. Les smokes apparaissent lorsqu'un produit brûle ou se vaporise, tandis que les obscurants représentent des particules en suspension interférant avec la transmission d'une partie du spectre électromagnétique (le brouillard en est un exemple) ;
- les repères élaborés spécifiquement pour le cas de milieux confinés, à savoir les sous-marins et les navettes et stations spatiales (à la demande de la NASA). L'hypothèse prise pour les sous-marins est la présence d'un équipage composé de jeunes adultes, de sexe masculin et en bonne santé. Les repères élaborés pour la NASA sont les SMACs, de définition similaire à l'EE(G)L [64;65].

Les EE(G)L représentent la valeur limite des concentrations permettant la réalisation de tâches en cas de déversement, feu ou autre mode de contamination accidentelle de l'atmosphère. Ces valeurs permettent de planifier des opérations pour une situation d'urgence.

4. Conditions d'utilisation

Les EE(G)L sont développés pour le personnel militaire, considéré comme jeune et en bonne santé, pour des durées d'exposition comprises entre 1 et 24 heures. Ce ne sont pas des repères utilisables pour la population générale, comprenant notamment des personnes âgées, des enfants et des malades. C'est pourquoi des SPEGL ont également été élaborés.

¹⁴ Les SMACs (Spacecraft Maximum Allowable Concentrations), repères élaborés par la NASA, ont une définition similaire à l'EE(G)L et sont spécifiques aux équipages présents dans les vols habités.

SHORT-TERM PUBLIC EXPOSURE GUIDANCE LEVEL (SPEGL)

US National Research Council Committee on Toxicology for the Department of Defense (DOD)

1. Définition

Les SPEGL sont des concentrations dans l'air considérées comme acceptables pour la population générale résidant ou travaillant en bordure d'installations militaires, en cas d'une exposition unique et de courte durée.

2. Méthode de construction

Les SPEGL sont généralement fixés au 1/10^e de l'EEGL correspondant afin de protéger l'ensemble de la population générale, sauf si des données spécifiques relatives à la variation de susceptibilité au sein de la population sont disponibles pour le polluant considéré.

3. Finalité de l'élaboration des SPEGL

Ces valeurs repères toxicologiques permettent de planifier des opérations en cas de situation d'urgence (déversement, feu ou autre mode de contamination accidentel de l'atmosphère).

4. Conditions d'utilisation

Les SPEGL ont été développés pour les populations avoisinant les bases militaires (caractéristiques identiques à celles de la population générale), pour des durées d'exposition comprises entre 1 et 6 heures. Les effets sont considérés pour l'ensemble des sous-groupes de la population, de sensibilité variable.

FICHE N° 6 : SEUILS DE TOXICITÉ AIGÜE

Ministère en charge de l'Écologie

1. Définitions

Les définitions des SELS, SPEL, SER et SP sont les suivantes :

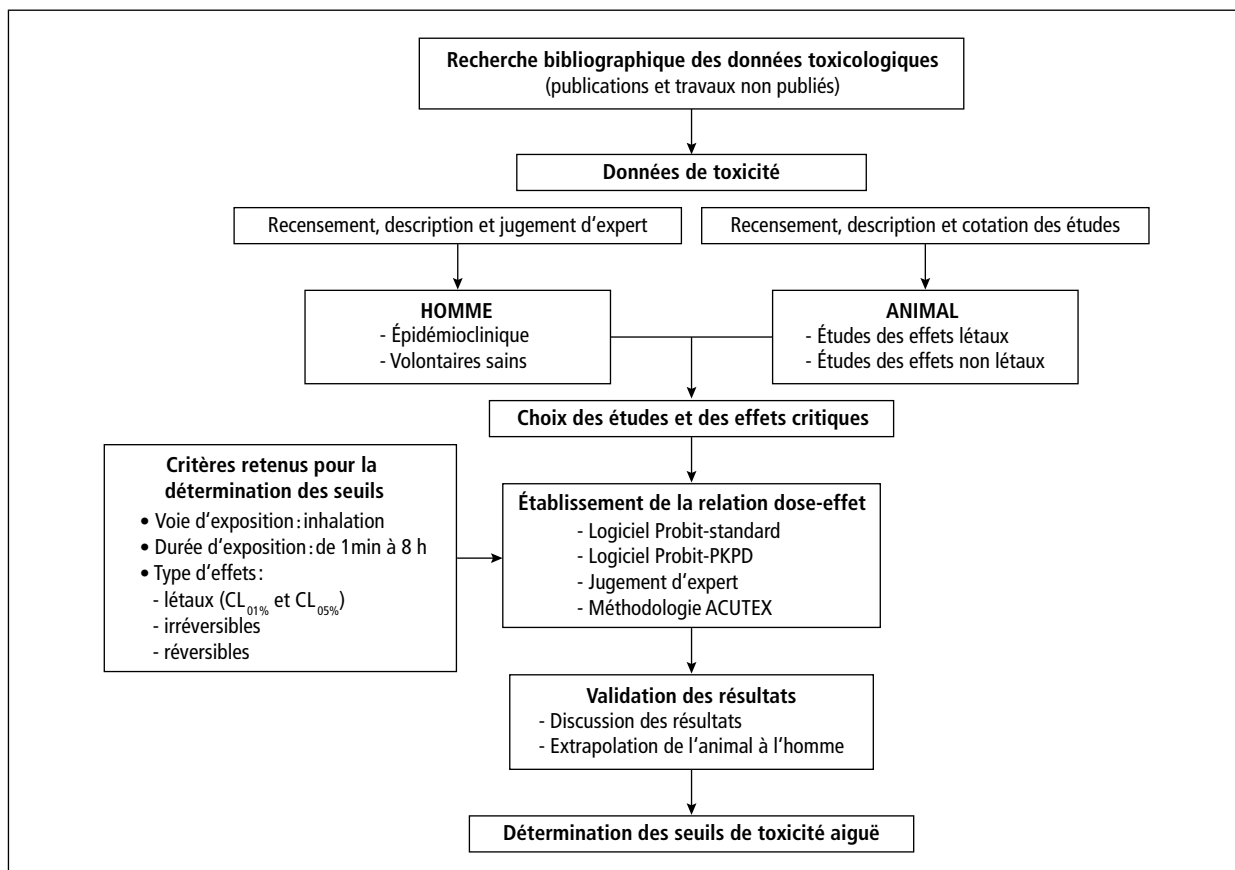
- le "seuil des effets létaux significatifs" (SELS) correspond à la concentration, pour une durée d'exposition donnée, au-dessus de laquelle on pourrait observer 5 % de mortalité au sein de la population exposée ;
- le "seuil des premiers effets létaux" (SPEL) correspond à la concentration, pour une durée d'exposition donnée, au-dessus de laquelle on pourrait observer 1 % de mortalité au sein de la population exposée ;
- le "seuil des effets réversibles" (SER) correspond à la concentration, pour une durée d'exposition donnée, au-dessus de laquelle la population exposée pourrait présenter des effets réversibles ;
- le "seuil de perception" (SP) correspond à la concentration entraînant la détection sensorielle de la substance chimique par la population exposée.

2. Méthode de construction

La méthode de détermination des seuils de toxicité aiguë, développée par l'Ineris et le ministère en charge de l'Écologie, est présentée en figure 7 :

FIGURE 7

Logigramme de synthèse de la construction des seuils de toxicité aiguë



Source : Méthodologie de détermination des valeurs seuils de toxicité aiguë françaises en cas d'émission accidentelle de substances chimiques dans l'atmosphère Ineris – Rapport d'étude N° DRC-07-82347-07520A;19/12/2007.

La recherche bibliographique des données de toxicité est réalisée chez l'homme et chez l'animal.

Les données peuvent être issues de la clinique humaine (en particulier pour les effets sévères voire mortels), d'études expérimentales pour les effets réversibles et d'études épidémiologiques associées à une courte durée d'exposition. Ces données restent relativement peu nombreuses et l'évaluation du risque pour l'homme est souvent basée sur les études expérimentales de toxicité aiguë chez l'animal.

Les études sont ensuite cotées en fonction de leurs qualités technique et scientifique. Les résultats des études de bonne qualité sont secondairement discutés afin de retenir une ou plusieurs études pertinentes et un effet critique selon le niveau du seuil d'effet examiné :

- l'effet critique retenu est le décès des animaux pour ce qui concerne les études de mortalité ;
- la nature des effets irréversibles est variable et peut se traduire par exemple par des effets systémiques, mais également par des effets pouvant entraîner une altération génétique de type cancérigène ou bien encore sur les fonctions de reproduction. Il peut s'agir également d'effets oculaires, cutanés ou sur l'appareil respiratoire pour les substances irritantes ;
- les effets réversibles sont principalement issus des études épidémiologiques ou d'essais expérimentaux réalisés chez des volontaires sains ; ils se traduisent par des signes cliniques essentiellement locaux et parfois systémiques ;
- concernant les données de perception, les effets observés sont d'ordre sensoriel (détection olfactive et/ou visuelle du polluant).

Compte tenu des données disponibles, l'établissement de la relation dose-effet n'est le plus souvent possible que pour les effets létaux.

L'extrapolation des données de l'animal à l'homme est effectuée en fonction des connaissances disponibles sur les différences physiologiques entre les deux espèces d'une part, et des propriétés toxicodynamique et toxicocinétique de la substance considérée d'autre part. Des facteurs d'incertitude peuvent être utilisés afin de tenir compte des variabilités inter- et intra-espèces, pour compenser un éventuel manque d'information, ou pour extrapoler un NOAEL d'un LOAEL. Un facteur "de modification" peut également être appliqué selon la qualité des données disponibles.

Les seuils de toxicité aiguë sont déterminés comme suit :

- la concentration létale $CL_{1\%}$ (la concentration entraînant le décès de 1 % de la population étudiée) est retenue comme le seuil des effets létaux.

Le SELS, développé plus spécifiquement dans le cadre de l'élaboration des PPRT, correspond à une $CL_{5\%}$.

Lorsque les données ne sont pas disponibles pour l'ensemble de la gamme des expositions (1, 10, 20, 30 et 60 minutes, 2, 4 et 8 heures), le ministère en charge de l'Écologie utilise l'extension de la règle de Haber suivante :

$$\text{Mortalité} = f(c^n \times t^m)$$

Avec : c = concentration,

t = durée d'exposition,

f = modèle statistique "probit",

n et m = paramètres de régression calculés à partir des données expérimentales analysées (m est le plus souvent égal à 1) ;

- la détermination des SEI, SER et SEP fait appel à un jugement d'expert.

La règle de Haber peut être appliquée dans le cas où les données disponibles montrent une relation dose-effet.

3. Finalité de l'élaboration des valeurs seuils de toxicité aiguë françaises

Les seuils de toxicité aiguë ont été développés afin d'harmoniser en France les valeurs retenues dans les études de dangers et pour l'élaboration de plans d'urgence, en cas d'émission accidentelle d'une substance toxique dans l'atmosphère. Ces valeurs sont développées en priorité pour les substances les plus couramment retrouvées dans les études de dangers.

Les SEI, SPEL et SELS sont utilisés comme valeurs de référence pour le calcul des zones d'effets significatifs sur la vie humaine d'une émission accidentelle de substances dangereuses dans les études de dangers des installations classées. Les SELS sont développés plus spécifiquement dans le cadre de l'élaboration des PPRT.

Les SER et SP peuvent être prises en compte pour déclencher des actions d'alerte ou de secours par les industriels et les pouvoirs publics, dans le cadre d'une situation d'urgence.

4. Conditions d'utilisation

Les critères d'applicabilité des seuils de toxicité aiguë sont les suivants :

- l'exposition est unique ;
- la voie d'exposition principale est la voie respiratoire ;
- la durée de l'exposition peut varier de quelques minutes à plusieurs heures. Il est généralement admis que le temps maximal d'exposition est de 8 heures et que le temps minimal est compris entre 1 et 10 minutes ;
- au sein de la population exposée, les sujets fragiles ("hypersensibles" ; par exemple, les insuffisants respiratoires) ne sont pas considérés.

FICHE N° 7 : DANGEROUS TOXIC LOAD FOR SPECIFIED LEVEL OF TOXICITY (SLOT DTL) AND SIGNIFICANT LIKELIHOOD OF DEATH (SLOD)

UK Health and Safety Executive

1. Définitions

Le DTL représente les conditions d'exposition, en termes de concentration et de durée d'exposition, qui entraîneront un niveau de toxicité particulier pour la population générale.

Le SLOT DTL est un de ces niveaux de toxicité et est défini comme suit :

- provoque une affectation sévère de l'ensemble des individus exposés ;
- la plupart nécessiteront des soins médicaux ;
- certains individus peuvent être gravement atteints et nécessiter un traitement prolongé ;
- les individus les plus sensibles peuvent mourir.

Ces critères ont un champ d'application assez large, justifié par le fait que la réponse à une situation accidentelle est très variable dans la population générale. Par ailleurs, il peut y avoir des "poches" de concentrations plus ou moins élevées dans le panache et chaque individu ne sera pas exposé de façon identique.

Une relation entre concentration et durée d'exposition a été développée et est connue comme étant la règle de Haber :

$$f(c,t) = \text{constante,}$$

cette constante étant définie comme une "charge toxique" (Toxic Load).

Le HSE (Health and Safety Executive) définit cette "charge toxique", dans le cadre de la maîtrise de l'urbanisation notamment, comme étant le SLOT DTL.

Pour certains polluants, la relation est simple (charge toxique = $c \times t$) et le SLOT DTL est exprimé en ppm.min. Pour d'autres, la relation est modifiée (charge toxique = $c^n \times t$) et le SLOT DTL est exprimé alors en ppmⁿ.min.

Le SLOD DTL est un niveau de toxicité correspondant à une mortalité de 50 % de la population exposée.

2. Méthode de construction

Les données humaines sont privilégiées, mais en général, il manque une quantification de la durée d'exposition et des conditions d'exposition associées. Les études animales pour lesquelles on dispose de corrélations dose-effet sont également assez peu fréquentes. La majorité des données disponibles correspondent à des données de mortalité (CL50 pour une durée d'exposition donnée par exemple).

L'élaboration d'une SLOT DTL débute par l'étude de données d'exposition unique et de brève durée (par exemple jusqu'à 4 heures d'exposition). En situation accidentelle, les riverains peuvent être exposés pendant quelques minutes à quelques heures avant la dispersion du panache, en fonction des conditions météorologiques. Les conditions d'exposition produisant environ 1 % de mortalité chez l'animal (CL01) sont considérées comme représentatives du SLOT DTL au vu de sa définition présentée dans le paragraphe précédent (possibilité de décès de quelques individus sensibles).

Les données de différentes espèces sont comparées et les données de l'espèce la plus sensible sont utilisées.

Lorsqu'il existe des données suffisantes sur la relation dose-réponse, il est possible de déterminer la CL01 par une analyse probit. À défaut, la CL50 est divisée par 4.

L'étape suivante consiste en la détermination du facteur "n" de l'équation (charge toxique = $c^n \times t$). Si la CL50 a été déterminée expérimentalement pour plusieurs périodes d'exposition, de préférence dans la même étude, le calcul de "n" peut être effectué par une régression linéaire. Par défaut, la valeur retenue est 1.

Le SLOT DTL est ensuite calculé à partir d'un couple (concentration ; durée d'exposition) représentant une condition d'exposition. N'importe quel couple peut être ensuite calculé grâce à cette équation exprimée en ppm.min ou ppmⁿ.min.

L'élaboration du SLOD DTL est similaire, la CL01 étant remplacée par la CL50.

Cette méthodologie présente des limites, en particulier en raison des difficultés de l'extrapolation à partir des données animales, de la pauvreté et du manque de données adaptées, et enfin d'une valeur "n" souvent prise par défaut égale à 1.

Lorsqu'il n'y a pas de données aiguës disponibles, les informations connues sur une substance de caractéristiques physico-chimiques similaires peuvent être utilisées par l'intermédiaire d'une relation structure-activité.

3. Finalité de l'élaboration des DTL

L'application de la directive Seveso II est rendue effective au Royaume-Uni par les règlements du COMAH (Control of Major Accident Hazards Regulations). Dans ce cadre, les études de risque nécessitent de disposer de valeurs de référence, afin d'évaluer l'importance et le degré de sévérité des conséquences de chaque accident majeur identifié.

L'objectif majeur de ces études est la maîtrise de l'urbanisation (Land Use Planning).

4. Conditions d'utilisation

Le SLOT DTL définit une limite pragmatique de la zone dans laquelle les individus peuvent subir des effets sanitaires importants. De même, le SLOD DTL renseigne la zone plus particulière où les individus sont susceptibles de décéder. La connaissance du nombre de personnes présentes dans ces zones permet d'évaluer la morbidité et mortalité suite à une émission toxique accidentelle.

Les auteurs des études de risques doivent également prendre en compte dans leurs scénarios qu'une partie de la population située dans ces zones de danger se trouve dans leur habitat, ce qui constitue une protection. Il est ainsi recommandé de prendre en compte le taux de renouvellement d'air par l'utilisation de modèles donnant la concentration extérieure requise pour obtenir des SLOT DTL ou SLOD DTL intérieures.

FICHE N° 8 : ACUTE REFERENCE EXPOSURE LEVEL (REL)

Office of Environmental Health Hazard Assessment (OEHHA) – Cal/EPA

1. Définition

Le REL est la concentration d'une substance pour laquelle (ou en dessous de laquelle) aucun effet adverse n'est attendu, pour une période d'exposition définie. Il s'agit, dans la plupart des cas, d'effets sanitaires légers et réversibles, mais parfois, le premier effet adverse décelable peut être sévère.

2. Méthode de construction

La réponse toxicologique à une exposition aiguë est graduelle et dépend de la dose d'exposition (fonction de la concentration et du temps d'exposition). L'OEHHA adopte les critères de la National Academy of Sciences concernant la décomposition de cette réponse en trois niveaux de sévérité croissante :

- effets sanitaires modérés ;
- effets sanitaires sévères ;
- effets sanitaires mortels.

Ces critères ont été développés pour des émissions chimiques accidentelles ; cependant, l'OEHHA considère que ces trois niveaux s'appliquent pour toute exposition aiguë.

En ce qui concerne les REL aigus, les niveaux d'exposition sont relatifs à une exposition d'une heure vis-à-vis d'effets sanitaires généralement modérés, parfois sévères (pour les effets sur le développement et la reproduction par exemple).

L'utilisation de facteurs d'incertitude permet de prendre en compte les variabilités au sein de la population.

L'OEHHA donne la priorité aux valeurs repères toxicologiques existantes, classées par niveau de sévérité de l'effet et par ordre de préférence dans le tableau 12 :

| TABLEAU 12 |

Valeurs repères toxicologiques classées par niveau de sévérité de l'effet et par ordre de préférence

Niveau de sévérité aiguë	Ordre de préférence
Niveau de protection des effets modérés	Critère de pollution d'air → CAAQS appropriée → Valeur adoptée → Non appropriée → Valeur dérivée
Niveau de protection des effets sévères modérés	Niveau d'alerte de pollution d'air (US-EPA) SPEGL EEGL ERPG-2 TLV-TWA Niveau retenu (US-EPA) Absence de valeurs guides appropriées → Valeur dérivée
Niveau de protection des effets mortels	ERPG-3 IDLH Absence de valeurs guides appropriées → Valeur dérivée si possible

Toutefois, la plupart des REL aigus sont développés par l'OEHHA. Leur développement débute par une lecture critique de la littérature toxicologique afin de déterminer l'effet nocif le plus sensible (et survenant pour la plus faible dose). L'effet "critique" ainsi déterminé est le plus souvent modéré (irritation oculaire ou du système respiratoire, par exemple), mais également parfois sévère (dépression du système nerveux central, effets sur le développement et la reproduction par exemple).

Les données humaines sont préférées, en particulier si l'investigation suit les standards d'éthique. Cependant, la plupart des études de toxicité aiguës sont menées sur les animaux, avec une préférence pour les études ayant un protocole clair, suivant les bonnes pratiques de laboratoire et utilisant les méthodes d'analyses appropriées.

Deux approches majeures sont utilisées par l'OEHA dans l'évaluation de la relation dose-réponse :

- **la méthode NOAEL**

Le NOAEL ou No Observed Adverse Effect Level peut être défini comme un niveau d'exposition pour lequel il n'y a pas d'augmentation statistiquement significative de la fréquence des effets adverses entre un groupe de population exposée et un groupe témoin.

L'approche NOAEL est basée sur l'application de facteurs d'incertitude :

$$\text{REL aigu} = \text{NOAEL}/(\text{UF}_A \times \text{UF}_H)$$

Avec : UF_A le facteur d'incertitude prenant en compte la variabilité interspèces,
 UF_H le facteur d'incertitude prenant en compte la variabilité intra-espèces.

S'il n'y a pas de NOAEL disponible dans la littérature, l'application d'un facteur d'incertitude au LOAEL permet de dériver un NOAEL :

$$\text{LOAEL}/\text{UF}_L = \text{NOAEL}$$

Le LOAEL ou Lowest Observed Adverse Effect Level peut être défini comme le niveau d'exposition le plus faible pour lequel il y a une augmentation significative de la fréquence des effets adverses entre un groupe de population exposée et un groupe témoin.

Un facteur de 10 est généralement considéré comme protecteur quel que soit le type d'étude pour lequel il est appliqué ; une étude a cependant montré qu'un facteur de 6 peut être utilisé lorsqu'il s'agit d'effets aigus modérés (Alexeeff *et al.*;2002).

- **la méthode BC**

Un ajustement statistique de la totalité des données d'observation est effectué, permettant de déterminer la limite inférieure de l'intervalle de confiance à 95 % de la dose produisant un effet critique avec une augmentation de la fréquence fixée ici à 5 (BC05). C'est cette valeur qui sert de point de départ (dose critique) à l'application des facteurs de sécurité en vue de l'établissement de la VTR :

$$\text{REL aigu} = \text{BC}_{05}/(\text{UF}_A \times \text{UF}_H)$$

UF_A et UF_H peuvent généralement être réduits à 3 pour les effets aigus, si les données disponibles n'indiquent pas une large variabilité de la sensibilité dans la population générale et en particulier, pas d'hypersensibilité chez les enfants.

Lorsque la période d'exposition de l'étude expérimentale est différente d'une heure, un ajustement est réalisé suivant l'équation suivante (ten Berge *et al.*;1986) :

$$C^n \times t = k$$

Avec : c = concentration,

n=valeur spécifique à chaque substance ; elle est issue ou dérivée de façon empirique à partir de données de la littérature. Par défaut, les valeurs de 2 et 1 sont utilisées si les durées de l'exposition de l'étude sont respectivement supérieure et inférieure à 1 h, dans la limite de l'intervalle [5 min ; 8 h].

t=durée d'exposition,

k=constante.

3. Finalité de l'élaboration des REL

De nombreuses substances chimiques sont émises par des installations industrielles, à proximité desquelles vivent ou travaillent de nombreux individus. La plupart des modèles de dispersion atmosphérique peuvent calculer des concentrations horaires pour une année, donnant ainsi une indication sur la concentration horaire maximale pouvant survenir en un point d'exposition donné dans l'environnement de la source d'émission. Ces concentrations plus élevées peuvent être dues à des conditions météorologiques particulières.

Ces concentrations horaires maximales peuvent être utilisées, par comparaison à des valeurs de référence, pour évaluer le risque sanitaire d'une exposition de type aiguë, considérée comme de "routine" car non accidentelle.

4. Conditions d'utilisation

Ces valeurs sont élaborées pour les populations vivant ou travaillant à proximité d'installations émettant les substances chimiques considérées. Les sous-groupes de population "sensibles", tels que les enfants, les personnes âgées, les personnes asthmatiques et les femmes enceintes, sont pris en compte. Cependant, les valeurs élaborées peuvent ne pas être un niveau de protection suffisant pour les individus "hypersensibles" développant des réponses idiosyncrasiques non prédictibles.

Les RELs aigus sont applicables à une exposition égale à 1 heure, pouvant parfois aller jusqu'à 8 heures pour ce qui concerne les effets sur la reproduction et le développement. En effet, concernant ce type d'effets, une exposition d'une heure n'est pas adaptée et les études utilisées correspondent à des expositions de l'ordre de 4 à 7 heures. L'OEHHA n'extrapole pas ensuite les résultats à des concentrations horaires équivalentes.

Les effets peuvent parfois apparaître quelques heures ou quelques jours après l'exposition.

L'OEHHA recommande de comparer les REL aigus à des expositions espacées au minimum de deux semaines. Cette recommandation ne s'applique pas aux substances connues comme étant bioaccumulables ; la période entre deux expositions doit être dans ce cas plus importante.

L'OEHHA remarque que certaines conditions météorologiques particulières peuvent être à l'origine de concentrations élevées proches du maximum pendant plusieurs heures consécutives, ce qui contribue à l'incertitude de l'évaluation des effets sanitaires dus à une exposition horaire.

FICHE N° 9 : ACUTE MINIMAL RISK LEVEL (MRL)

Agency for Toxic Substances and Disease Registry (ATSDR)

1. Définition

Les MRL sont une estimation de la concentration dans l'air (ou de la dose pour l'ingestion) d'une substance dangereuse en dessous de laquelle elle n'est pas susceptible d'engendrer des effets sanitaires indésirables pour une période d'exposition définie.

2. Méthode de construction

L'ATSDR débute l'élaboration d'un MRL par une revue de la littérature existante sur la toxicité d'une substance donnée, à partir de laquelle sont identifiés les organes cibles les plus sensibles puis l'effet critique. Seuls les effets non cancérigènes sont considérés. Les MRL sont élaborés pour une substance quand l'ATSDR juge les données fiables et suffisantes pour déterminer l'organe cible ou l'effet sanitaire le plus "sensible" pour une durée et une voie d'exposition données. Les effets sanitaires considérés comme sévères ne sont pas pris en compte.

La méthode traditionnelle de construction de l'ATSDR est l'approche (NOAEL/UF). Les facteurs d'incertitude (UF), pris à 10 par défaut, sont généralement utilisés d'une part, pour extrapoler chez l'homme les données obtenues chez l'animal (variabilité interspèces), mais également pour compenser le manque d'information toxicologique concernant les sous-groupes "sensibles" (variabilité intra-espèces). En effet, les données animales sont souvent utilisées du fait de l'absence de données humaines. Un facteur supplémentaire de 10 est appliqué en cas d'utilisation d'un LOAEL.

Cette approche est considérée comme protectrice vis-à-vis de la population générale.

La méthode BMD est également considérée par l'ATSDR comme une alternative à la NOAEL. La MRL est dans ce cas égale à la BMD ou à la BMDL (par exemple la limite inférieure de l'intervalle de confiance à 95 % de la dose produisant un effet critique avec une augmentation de la fréquence de 10 %) à laquelle sont appliqués les facteurs d'incertitude "traditionnels" de l'ATSDR.

Par ailleurs, l'approche (LOAEL/UF) peut être utilisée quand le NOAEL fait défaut; un facteur d'incertitude est appliqué pour dériver un NOAEL.

De plus, si les données sont suffisantes, le modèle PBPK (Physiologically Based Pharmacokinetics) est utilisé, car il permet de réduire le facteur d'incertitude lors de l'extrapolation de l'animal chez l'homme.

3. Finalité de l'élaboration des MRL

Les MRL sont utilisés par les évaluateurs de risques de l'ASTDR et d'autres organismes pour sélectionner en première approche (screening levels) les polluants pouvant engendrer d'éventuels effets sanitaires sur les populations vivant à proximité de sites pollués potentiellement dangereux ou de sources d'émissions de substances chimiques.

Ces valeurs n'ont pas été élaborées pour permettre à l'ATSDR ou d'autres agences d'engager des actions telles que des mesures de décontamination et de réhabilitation de sites par exemple.

4. Conditions d'utilisation

Les MRL sont basés uniquement sur des effets sanitaires non cancérigènes et sont élaborés de façon à protéger les individus les plus sensibles aux effets propres à chaque substance. Les voies d'exposition considérées sont l'inhalation et l'ingestion.

Les MRL aigus sont applicables pour une exposition de 1 à 14 jours, ces valeurs pouvant ne pas être protectrices d'expositions aiguës répétées.

FICHE N° 10 : ACUTE HEALTH RISK VALUE (HRV)

US Minnesota Department of Health

1. Définition

Les HRV sont la concentration d'un produit chimique dans l'air en dessous de laquelle le produit chimique est peu susceptible de causer un effet sanitaire défavorable pour la population générale.

2. Méthode de construction

En fonction des données disponibles, l'élaboration des HRV est réalisée de la façon suivante :

$$(\text{NOAEL ou LOAEL ou BMC})/(\text{UF}\times\text{MF})$$

UF représente les facteurs d'incertitude classiques ; MF est ici un facteur de modification ajustant la durée de l'étude considérée à une période d'exposition d'une heure.

Ce facteur est déterminé comme suit :

- **pour les substances considérées comme irritantes en cas d'exposition aiguë**

Si la durée de l'étude est comprise entre 30 minutes et 2 heures, le NOAEL ou LOAEL est utilisé sans ajustement. Pour cette même durée d'exposition, mais lorsque l'approche benchmark concentration est utilisée, la BMC est ajustée (BMC[ADJ]) par l'équation suivante :

$$\text{BMC[ADJ]}\times 60 \text{ minutes} = \text{BMC(étude)}\times \text{durée exposition étude}$$

Si la durée d'exposition de l'étude ou la durée à laquelle survient l'effet adverse est comprise entre 2 et 8 heures, l'équation utilisée pour ajuster le NOAEL, le LOAEL ou la BMC est :

$$\frac{(\text{NOAEL(étude)}^n \text{ ou LOAEL(étude)}^n \text{ ou BMC(étude)}^n)\times (\text{durée d'exposition ou durée à laquelle survient l'effet adverse})}{\text{NOAEL[ADJ] ou LOAEL[ADJ] ou BMC [ADJ]}}$$

La valeur de l'exposant "n" est par défaut égale à 2.

- **pour les substances toxiques pour la reproduction et le développement**

Les NOAEL, LOAEL ou BMC sont utilisés sans ajustements.

3. Finalité de l'élaboration des HRV

Ces valeurs sont utilisées par les agences publiques ou entités privées du Minnesota dans le cadre d'évaluation de risque pour la santé humaine en cas d'émissions de substances chimiques dans l'atmosphère.

4. Conditions d'utilisation

Les HRV aigus sont utilisés pour être comparés avec des valeurs moyennes horaires de substances dans l'atmosphère. Ce ne sont pas des valeurs limites d'exposition professionnelle.

FICHE N° 11 : WHO GUIDELINES FOR AIR QUALITY

World Health Organization-Department of Protection of the Human Environment

1. Définition

Les valeurs guides de la qualité de l'air de l'OMS ont été publiées dans un premier temps dans l'Air Quality Guidelines for Europe (WHO 1987). Ces valeurs guides ont été révisées depuis à plusieurs reprises après une revue de la littérature depuis 1987.

Idéalement, les valeurs guides représentent les concentrations dans l'air de substances chimiques ne provoquant aucun danger pour la population générale (WHO 1987). Elles sont des niveaux d'exposition pour lesquels ou sous lesquels aucun effet adverse n'est attendu.

2. Méthode de construction

Les valeurs guides sont basées sur la littérature toxicologique et épidémiologique publiée en Europe et en Amérique du Nord.

Le point de départ de la construction de ces valeurs est de définir la plus faible concentration pour laquelle des effets sont observés chez l'homme et chez l'animal.

› 2.1 Polluants atmosphériques "classiques"

Ces polluants sont le monoxyde de carbone, le plomb, le dioxyde d'azote, l'ozone et le dioxyde de soufre. Pour la plupart de ces substances, les valeurs guides sont basées sur des études d'exposition contrôlées ou sur des études épidémiologiques montrant un seuil d'effet. Ces dernières sont parfois préférées car elles fournissent des informations sur la réponse de la population générale et également sur les effets d'une exposition réelle aux polluants. Les résultats des études épidémiologiques sont toutefois moins faciles à utiliser que des études d'exposition suivant un protocole défini.

Des facteurs d'incertitude sont appliqués aux données publiées pour prendre en compte les éventuels individus sensibles qui ne seraient pas pris en compte dans les études.

Outre les facteurs prenant en compte la variabilité intra-espèce, des facteurs d'incertitude sont également employés pour prendre en compte l'extrapolation des données de l'animal à l'homme (une méthode alternative est de calculer des concentrations humaines équivalentes). Des facteurs additionnels sont éventuellement appliqués en fonction de la richesse des données et de la nature et du degré de sévérité des effets observés, par jugement d'expert. Ces facteurs d'incertitude peuvent également prendre en compte la toxicologie de la substance (type de métabolites formés, propriétés de bioaccumulation dans l'organisme...).

› 2.2 Autres polluants atmosphériques non-cancérogènes

Ces polluants sont issus des documents Environmental Health Criteria réalisés par l'International Programme on Chemical Safety de l'OMS.

Les valeurs guides sont basées sur les concepts de NOEL, NOAEL, LOEL et LOAEL sur lesquels sont appliqués des facteurs d'incertitude. Ces facteurs prennent en compte les variabilités inter- (UF=10) et intra-espèces ($5 < UF < 10$), la qualité des données et l'extrapolation éventuelle du LOAEL au NOAEL ($2 < UF < 10$).

Si des données d'exposition professionnelle sont utilisées, un facteur est appliqué pour ajuster la durée d'exposition (nombre d'heures par semaine divisé par le nombre d'heures travaillées).

3. Finalité de l'élaboration des valeurs de référence de l'OMS

L'objectif de l'établissement de ces valeurs guides est de déterminer une base pour protéger la santé publique des effets adverses d'une pollution de l'air et pour permettre d'éliminer, ou réduire au minimum, les polluants atmosphériques dangereux ou potentiellement dangereux pour la santé et le bien-être de la population (WHO 1987).

Le développement de standards est une partie de la stratégie de management de la qualité de l'air. L'objectif est de maintenir la qualité de l'air à un niveau permettant de protéger la santé de l'homme mais également les animaux, la végétation, les écosystèmes, les bâtiments et garantissant une visibilité suffisante. L'établissement de valeurs guides doit ainsi permettre aux autorités de fixer des seuils pour les émissions de polluants atmosphériques, de fixer des amendes en cas de dépassement de ces valeurs et d'être un facteur déclencheur pour des mesures de réduction des émissions (arrêt de l'exploitation d'unités industrielles et réduction de la vitesse automobile par exemple).

Ces standards jouent également un rôle important pour l'information de la population sur la qualité de l'air.

4. Conditions d'utilisation

Certaines valeurs guides sont relatives à des expositions de quelques minutes à quelques heures.

Ces valeurs guides sont très utilisées à travers le monde. Elles servent de base à la production de valeurs limites de qualité de l'air propres à chaque nation en fonction de différents facteurs tels que les niveaux d'exposition existants, les conditions environnementales, sociales, économiques et culturelles du pays. L'OMS préconise ainsi de considérer d'éventuelles études épidémiologiques locales lors de l'évaluation par les autorités de l'applicabilité des valeurs guides.

En effet, des facteurs tels que la température, l'humidité, l'altitude et le "bruit de fond" en polluant peuvent influencer la survenue de l'effet adverse après une exposition de la population à une pollution atmosphérique.

FICHE N° 12 : NATIONAL AMBIENT AIR QUALITY STANDARD (NAAQS)

US-EPA Office of Air Quality Planning and Standards

1. Définition

Ces standards de qualité de l'air ont été élaborés à la demande du Clean Air Act pour les polluants considérés comme répandus et dangereux pour la santé publique et l'environnement. Ces polluants, au nombre de 6, sont l'ozone (O₃), les particules (PM), le monoxyde de carbone (CO), le dioxyde de soufre (SO₂), les oxydes d'azote (NOx) et le plomb (Pb).

Deux types de standards sont élaborés :

- les standards "primaires" fixent des limites pour protéger la santé publique, y compris les sous-groupes de population "sensibles", tels que les enfants, les personnes âgées et les asthmatiques ;
- les standards "secondaires" fixent des limites pour la sécurité publique incluant une altération de la visibilité, une atteinte des animaux, des cultures, de la végétation et des bâtiments.

2. Méthode de construction

L'US-EPA débute par une revue exhaustive des données scientifiques relatives aux effets sur la santé et l'environnement du polluant considéré. Des milliers d'études peuvent être prises en compte (épidémiologiques ou effectuées chez l'animal par exemple). L'ensemble des données est compilé dans un criteria document.

À partir de ce document est réalisé un staff paper reprenant notamment les informations considérées comme les plus pertinentes ainsi que les incertitudes associées aux données scientifiques. Par la suite, il servira de base aux recommandations formulées au gestionnaire.

Ces documents subissent ensuite des commentaires de la part de la communauté scientifique, des industriels et du public. L'US-EPA doit tenir compte plus particulièrement des recommandations du CASAC (Clean Air Scientific Advisory Committee), comité mandaté par le Congrès et composé de scientifiques indépendants et d'experts techniques.

Les standards "primaires" sont élaborés en incluant une marge de sécurité adéquate, de façon à protéger la santé de l'ensemble de la population (y compris les sous-groupes "sensibles").

Les données sont révisées au moins une fois tous les cinq ans, afin de tenir compte des études et données nouvelles, dans une optique de protéger la santé publique et l'environnement [66].

3. Finalité de l'élaboration des NAAQS

Ils représentent les valeurs limites de qualité de l'air applicables aux États-Unis.

4. Conditions d'utilisation

Les standards sont appliqués pour une période d'exposition donnée, par exemple :

| TABLEAU 13 |

Standards appliqués pour une période d'exposition donnée

Polluant	Standards "primaires"	Période moyenne d'exposition
Monoxyde de carbone	9 ppm (10 mg/m ³)	8 h
	35 ppm (40 mg/m ³)	1 h
Particules (PM ₁₀)	150 µg/m ³	24 h
Particules (PM _{2,5})	65 µg/m ³	24 h
Ozone	0,08 ppm	8 h
Dioxyde de soufre	0,14 ppm	24 h

5. Autres données américaines

L'État de Californie dispose de valeurs propres (les CAAQS) développées par le CARB (California Air Resources Board) [67] :

| TABLEAU 14 |

California Ambient Air Quality Standards développés par le California Air Resources Board

Polluant	California Ambient Air Quality Standards	Période moyenne d'exposition
Monoxyde de carbone	9 ppm	8 h
	20 ppm	1 h
Particules (PM ₁₀)	50 µg/m ³	24 h
Ozone	0,07 ppm	8 h
	0,09 ppm	1 h
Sulfates	25 µg/m ³	24 h
Dioxyde d'azote	0,25 ppm	1 h
Dioxyde de soufre	0,04 ppm	24 h
	0,25 ppm	1 h

Les standards de qualité de l'air développés pour une période moyenne d'exposition d'une heure sont pris comme REL aigus par l'OEHHA (cf. fiche 8 sur les REL).

FICHE N° 13 : ACUTE EXPOSURE THRESHOLD LEVELS (AETLs) ET LEVEL OF DISTINCT SENSORY AWARENESS (LDSA)

ACUTEX (Acute Exposure Project)

1. Définitions

Les AETL sont développés pour six périodes d'exposition (10 et 30 minutes, 1, 2, 4 et 8 heures) et se distinguent par des degrés de sévérité des effets toxiques différents.

On distingue quatre types d'AETL :

- AETL-1 est la concentration maximale dans l'air d'une substance à laquelle la population générale peut être exposée sans présenter d'effets néfastes sanitaires autres que modérés et réversibles (irritation ou certains effets asymptomatiques par exemple) ;
- AETL-2 est la concentration maximale dans l'air d'une substance à laquelle la population générale peut être exposée sans présenter ou développer d'effets irréversibles ou d'autres effets sévères, y compris des symptômes pouvant entraîner une incapacité à s'échapper ;
- AETL-3b est la concentration maximale dans l'air d'une substance à laquelle la population générale peut être exposée sans mettre leur vie en péril ;
- AETL-3a est la concentration dans l'air d'une substance à laquelle un pourcentage connu (par exemple, 1, 5 et 50 %) de la population générale mourra.

On peut aussi citer le LDSA qui est la concentration dans l'air d'une substance à laquelle une partie de la population générale ressentira une stimulation sensorielle (odeur...) pouvant aboutir à des plaintes, des inquiétudes et même à une panique.

Les AETL sont développés pour six périodes d'exposition : 10 et 30 minutes, 1, 2, 4 et 8 heures. En outre, une courbe concentration/période d'exposition peut être construite de manière à pouvoir effectuer une interpolation, utile lors de l'établissement de plans d'urgence ou d'aménagement du territoire.

Les AETL sont développés pour une exposition par inhalation, cette voie d'exposition étant la principale pour la population générale. Cependant, le contact cutané est également une voie d'exposition à considérer en particulier pour les gaz et liquides volatils ayant une action systémique. Dans certains cas, une protection de la peau sera par conséquent demandée pour les secouristes en plus de leur protection respiratoire.

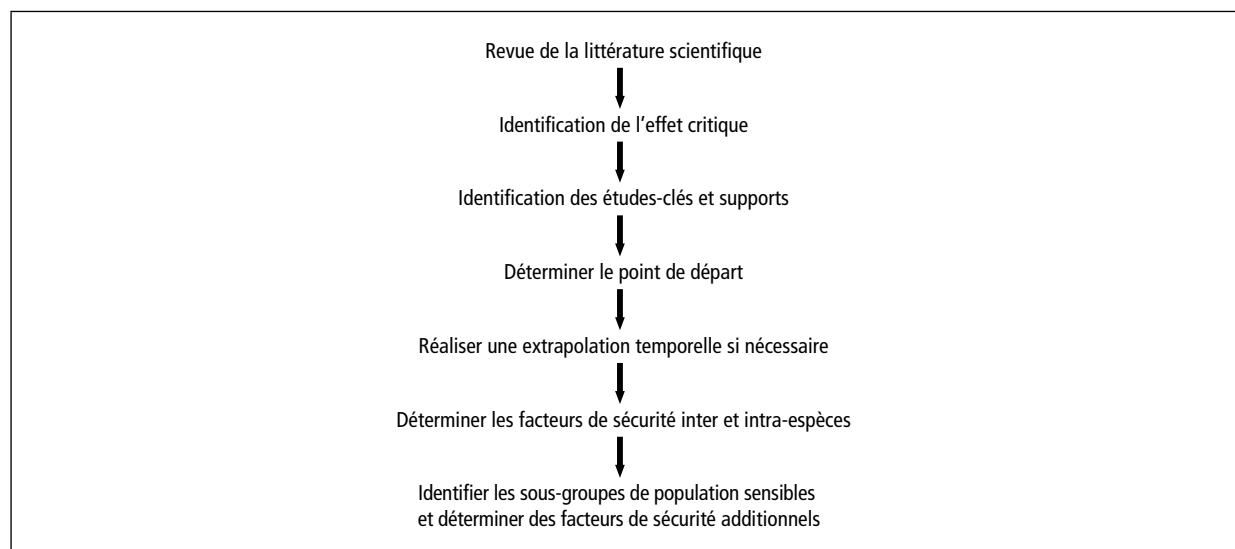
2. Méthode de construction

La méthode de construction des AETL est développée de manière précise dans le guide technique ACUTEX (Technical Guidance Document ou TGD) [68].

Le schéma général pour dériver chaque AETL est le suivant :

| FIGURE 8 |

Schéma général de construction d'une AETL



Le développement des AETL débute par une lecture critique de la littérature et des données disponibles, publiées ou non, pour chaque substance.

La fiabilité de chaque étude retenue est évaluée par l'attribution d'un score selon la méthode de Klimisch. Ce score prend en considération plusieurs éléments tels que la pertinence et l'adéquation des données, le niveau de description de l'étude et l'utilisation de méthodes internationales standardisées (Bonnes pratiques de laboratoires, etc.).

Plusieurs éléments permettent de choisir et d'évaluer les études-clés qui serviront à dériver les AETL, notamment :

- les études-clés toxicologiques sont issues d'une source "primaire" (provenant de MEDLINE, TOXLINE et IUCLID par exemple) ;
- les études menées chez l'homme sont privilégiées,
- la voie d'exposition par inhalation est privilégiée,
- les méthodes analytiques utilisées pour déterminer les niveaux de concentration doivent être prises en compte,
- dans les études animales, le groupe témoin doit être composé d'animaux de la même espèce que ceux du groupe exposé,
- les signes cliniques/symptômes, pendant et après l'exposition, sont analysés en fonction du niveau de concentration, du sexe, etc.

Afin de choisir l'effet critique qui sera utilisé pour dériver les AETL, il convient de faire une analyse poussée des effets observés chez l'animal ou chez l'homme.

Le guide technique publié par ACUTEX décrit de manière détaillée les organes cibles potentiels avec les différents effets critiques associés. Chacun de ces effets est associé à un niveau de sévérité correspondant à la définition des AETL-1, 2, 3b et 3a (sensibilisation, effets réversible, irréversible, entraînant une incapacité à s'échapper ou pouvant entraîner une mortalité). Parfois plusieurs effets peuvent être attendus : par exemple, dans le cas d'effets sur le système respiratoire, une irritation des voies respiratoires peut être réversible mais également entraîner une incapacité à s'échapper. Les effets cancérigènes et sur la reproduction sont également considérés. En effet, certaines substances sont susceptibles d'induire des tumeurs après période de latence faisant suite à un pic d'exposition.

Pour ce qui concerne le LDSA, l'effet considéré est la détection olfactive de la substance.

Traditionnellement, les NO(A)EL et LO(A)EL sont utilisés comme point de départ lors de l'élaboration de niveaux d'exposition protecteur de la santé. D'un point de vue conceptuel, la définition des AETL situerait plutôt ce point de départ entre le NOEL et le LOEL. Lors de son choix, il est recommandé de faire appel au jugement d'expert.

Le guide technique décrit plusieurs principes généraux, tel que l'utilisation d'un NOAEL comme point de départ pour dériver un AETL-1 vis-à-vis d'effets sanitaires modérés et réversibles. En revanche, pour ce qui concerne les AETL-3b et AETL-3a, le degré de sévérité de l'effet considéré (mortalité) implique que le point de départ devra être une concentration létale : CL01 dans le cas des AETL-3b et CL50 pour les AETL-3a.

La relation de ten Berge *et al.* ($C^n \times T = \text{constante}$) est indiquée pour réaliser des extrapolations de périodes d'exposition. La valeur de n est fixée à 1 et 3, par défaut, respectivement pour des extrapolations de périodes courtes vers de périodes plus longues et inversement.

Des facteurs d'incertitude "classiques" sont utilisés pour prendre en compte la variabilité interespèces (UA) et la variabilité au sein de la population générale (UH). Un facteur supplémentaire MF peut également être ajouté sur la base du jugement d'expert.

Les sous-groupes de population présentant une susceptibilité particulière ne sont pas pris en compte en première approche. Le guide technique recommande toutefois, dans la mesure du possible, de décrire ces populations afin d'aider les gestionnaires du risque. Le guide présente les effets sanitaires susceptibles d'apparaître pour ces catégories de population. Un facteur supplémentaire pourra donc être appliqué en fonction des spécificités locales.

3. Finalités de l'élaboration des AETL

La méthode ACUTEX a été développée dans un souci d'harmonisation afin de disposer de niveaux d'exposition aiguë (AETL) pouvant être utilisés par l'ensemble des États membres de l'Union européenne. Ce programme est coordonné par l'Ineris et a été réalisé en partenariat avec des représentants académiques, gouvernementaux et industriels de différents États membres.

L'établissement de seuils européens d'exposition aiguë aux substances chimiques en cas d'émission accidentelle a pour objectifs principaux :

- d'appliquer la directive Seveso II de manière plus transparente et plus équivalente par les différents États membres ;
- d'accélérer la mise en place de la directive Seveso II ;
- d'améliorer la qualité et la pertinence des études des dangers.

Dans un premier temps, les seuils d'exposition aiguë seront développés pour 21 substances chimiques selon la méthodologie définie.

4. Conditions d'utilisation

Les AETL représentent des valeurs limites d'exposition pour le grand public et sont applicables à des durées d'exposition en cas d'urgence s'étendant de 10 minutes à 8 heures.

FICHE N° 14 : EMERGENCY EXPOSURE INDICES

ECETOC (Centre européen de toxicologie et d'écotoxicologie de l'industrie chimique)

1. Définition

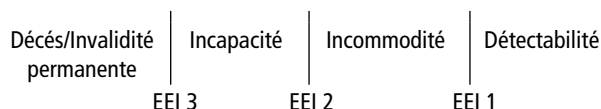
Les EEI sont développés pour trois périodes d'exposition (15 min, 30 min et 60 min) et se distinguent par des degrés de sévérité des effets toxiques différents.

La population cible retenue inclue les personnes sensibles (dont les enfants, personnes âgées, femmes enceintes) mais pas les personnes hypersensibles.

On distingue :

- EEI-1 : concentration dans l'air pour des expositions durant jusqu'à un temps spécifié en dessous de laquelle des effets toxiques directs n'entraîneront probablement pas d'inconfort dans la population exposée (y compris les groupes sensibles mais à l'exclusion des groupes hypersensibles) et au-dessus de laquelle, tandis que la concentration augmente, l'inconfort deviendrait plus fréquente ;
- EEI-2 : concentration dans l'air pour des expositions durant jusqu'à un temps spécifié en dessous de laquelle des effets toxiques directs n'entraîneront probablement pas d'incapacités (nécessitant des secours ou traitement) dans la population exposée (y compris les groupes sensibles mais à l'exclusion des groupes hypersensibles) et au-dessus de laquelle, tandis que la concentration augmente, l'incapacité deviendra de plus en plus fréquente ;
- EEI-3 : concentration dans l'air pour des expositions durant jusqu'à un temps spécifié en dessous de laquelle des effets toxiques directs n'entraîneront pas de mort ou d'invalidité permanente dans la population exposée (y compris les groupes sensibles mais à l'exclusion des groupes hypersensibles) et au-dessus de laquelle, tandis que la concentration augmente, la mort ou l'invalidité permanente deviendra de plus en plus fréquente.

Ces différents repères permettent de distinguer quatre zones d'effets :



2. Méthode de construction

› 2.1 Collecte des données

Une revue bibliographique prenant en compte les données toxicologiques pour l'homme (effets observés après une exposition accidentelle, effets relevés lors d'études expérimentales chez des volontaires, résultats d'études épidémiologiques) et l'animal est réalisée à partir des rapports scientifiques publiés mais aussi à partir des informations non publiées provenant de l'industrie ou du domaine public. La recherche porte sur les données de toxicité aiguë disponibles pour la voie respiratoire mais aussi toutes les autres voies (au cas où les informations pour la voie respiratoire ne soient pas adéquates).

› 2.2 Évaluation de la qualité et de la pertinence des données

Dans cette étape, sont pris en compte :

- la description des méthodes, des résultats, de l'analyse statistique et atmosphérique ;
- le degré de détails des informations concernant les individus et les groupes d'individus, la description qualitative et quantitative des effets, le degré d'exposition et la variabilité des expositions individuelles ou des groupes d'individus, la relation dose-réponse pour chaque effet ;
- la pertinence de l'étude et des espèces expérimentales utilisées, de la voie d'exposition, de la durée et du modèle d'exposition, de la durée d'observation après l'exposition pour les différents effets toxiques retenus ;
- le degré de pertinence des preuves en regard des preuves trouvées dans d'autres études expérimentales ou études humaines.

Les données sont rejetées quand des inadéquations importantes sont trouvées. Dans ce cas, les raisons qui ont amené à écarter des données sont présentées.

› 2.3 Sélection des données pertinentes

Après la phase d'évaluation de la qualité et de la pertinence des données, celles permettant de construire des EEI pour les effets suivants : invalidité permanente ou décès, incapacité (effets pathologiques sur les poumons par exemple), inconfort (irritation sensorielle significative par exemple), détection (odeur, irritation passagère) sont éligibles.

Les données décrivant les effets individuels doivent être considérées en tenant compte de :

- la relation entre la dose et chaque effet en retenant l'objectif de définir un seuil de concentration ou un niveau maximum sans effet ;
- si la sévérité des réponses est plus relative à la dose cumulée reçue (par exemple, concentration multipliée par le temps) ou si elle est plus relative à la concentration absolue (indépendamment du temps d'exposition) ;
- dans le cas où l'exposition cumulée est un facteur prédominant, l'influence de la durée d'exposition dans la relation dose-réponse.

Lorsqu'aucune contre-indication n'existe, la loi de Haber peut être utilisée pour définir un EEI pour un temps donné.

3. Finalité

Les EEI peuvent être utilisés dans les situations de relargage accidentel des produits chimiques au moment d'un accident ou dans le cadre d'une planification des réponses à mettre en place autour d'une installation.

4. Conditions d'utilisation

Les EEI sont déterminés pour une période de temps d'exposition donnée à une exposition unique. Ils sont valables pour les personnes sensibles (dont les enfants, personnes âgées, femmes enceintes) mais pas les personnes hypersensibles.

Annexe 3 – Sites internet des organismes proposant des valeurs repères toxicologiques

AEGL	www.epa.gov/opptintr/aegl/
AETL et LDSA	www.circa.europa.eu/Public/irc/jrc/acute/library
E(E)GL	www.nap.edu/
EEl	www.ecetoc.org/
ERPG	www.aiha.org/insideaiha/volunteergroups/Pages/ERP.aspx?highlighting=ERPG
HRV	www.revisor.leg.state.mn.us/arule/4717/8200.html
IDLH	www.cdc.gov/niosh/idlh/intridl4.html
MRL	www.atsdr.cdc.gov/mrls.html
NAAQS	www.epa.gov/air/criteria.html
REL aigus	www.oehha.ca.gov/air/acute_rels/allAcRELS.html
Seuils Ineris	www.ineris.fr/index.php?module=cms&action=getContent&id_heading_object=107
SLOT DTL et SLOD DTL	www.hse.gov.uk/hid/haztox.htm
TEEL	www.atlintl.com/DOE/teels/teel/search.html
WHO Guidelines for Air Quality	www.airimpacts.org/documents/local/AOGUIDE.pdf

Annexe 4 – Application de la règle de Haber (ou assimilée) en fonction des organismes

Organisme	Méthodes utilisées pour l'extrapolation entre durées d'exposition
Comité AEGL	La règle de Haber ($c \times t = \text{constante}$) ou plus souvent la relation de ten Berge <i>et al.</i> ($c^n \times t = \text{constante}$) sont utilisées. Dans ce dernier cas, la valeur de "n" est dérivée des données expérimentales. Les valeurs 1 et 3 sont utilisées par défaut respectivement pour des extrapolations de périodes courtes vers de périodes plus longues et inversement.
Ineris	L'extension suivante de la règle de Haber est utilisée : $\text{Mortalité} = f(c^n \times t^m)$ <p>Avec: c=concentration, t=durée d'exposition, f=modèle statistique "probit", n et m=paramètres de régression calculés à partir des données expérimentales analysées (m est le plus souvent égal à 1).</p>
HSE	Utilisation de la règle de Haber $f(c,t) = \text{constante}$; cette constante étant définie comme une "charge toxique". Le HSE définit cette "charge toxique" comme étant le SLOT DTL ou SLOD DTL suivant le niveau de sévérité de l'effet. Pour certains polluants, la relation est simple (charge toxique= $c \times t$) et le SLOT DTL ou SLOD DTL est exprimé en ppm.min. Pour d'autres, la relation est modifiée (charge toxique= $c^n \times t$) et le SLOT DTL ou SLOD DTL est exprimé alors en ppm ⁿ .min. Si la CL50 a été déterminée expérimentalement pour plusieurs périodes d'exposition, de préférence dans la même étude, le calcul du facteur "n" peut être effectué par une régression linéaire. Par défaut, sa valeur est prise à 1.
NIOSH	Si les concentrations ne correspondent pas à une période d'exposition de 30 minutes, elles sont ajustées par la relation suivante : $\text{CL50 ajusté (30 minutes)} = \text{CL50}(t) \times (t/0,5) \times (1/n)$ <p>Avec: CL50(t)=CL50 déterminé pour une durée d'exposition t, n=constante.</p> <p>Cette relation a été déterminée par ten Berge <i>et al.</i> (1986) [49] sur la base de données expérimentales. La constante "n" est définie ici comme égale à 3, cette valeur étant jugée suffisamment conservatrice puisque l'étude de ten Berge <i>et al.</i> a montré une valeur inférieure à 3 pour 18 des 20 substances étudiées.</p>
NRC Committee on Toxicology for the Department of Defense	Les EEGs sont déterminés pour différentes durées d'exposition, notamment grâce à la règle de Haber ($C \times T = K$).
OEHA	Lorsque la période d'exposition de l'étude expérimentale est différente d'une heure, un ajustement est réalisé suivant l'équation suivante [49] : $C^n \times t = k$ <p>Avec: c=concentration, n=valeur spécifique à chaque substance; elle est issue ou dérivée de façon empirique à partir de données de la littérature. Par défaut, les valeurs 2 et 1 sont utilisées si les durées de l'exposition de l'étude sont respectivement supérieure et inférieure à 1 h, dans la limite de l'intervalle, t=durée d'exposition, k=constante.</p>
US Minnesota Department of Health	Pour les substances considérées comme irritantes en cas d'exposition aiguë, et si la durée de l'étude est comprise entre 30 minutes et 2 heures, le NOAEL ou LOAEL est utilisé sans ajustement. Pour cette même durée d'exposition, mais lorsque l'approche benchmark concentration est utilisée, la BMC est ajustée (BMC[ADJ]) par l'équation suivante : $\text{BMC[ADJ]} \times 60 \text{ minutes} = \text{BMC (étude)} \times \text{durée exposition étude}$ <p>Si la durée d'exposition de l'étude ou la durée à laquelle survient l'effet adverse est comprise entre 2 et 8 heures, l'équation utilisée pour ajuster le NOAEL, le LOAEL ou la BMC est : (NOAEL (étude)ⁿ ou LOAEL (étude)ⁿ ou BMC (étude)ⁿ) × (durée d'exposition ou durée à laquelle survient l'effet adverse) = NOAEL[ADJ] ou LOAEL[ADJ] ou BMC[ADJ] La valeur de l'exposant "n" est par défaut égale à 2.</p>

Annexe 5 – Un exemple d’outil présenté à titre d’illustration : CAMEO®

Cette application informatique (Computer-Aided Management of Emergency Operations) est développée aux États-Unis par l’US-EPA-CEPPO (Chemical Emergency Preparedness and Prevention Office) et le NOAA (National Oceanic and Atmospheric Administration Office of Response and Restoration).

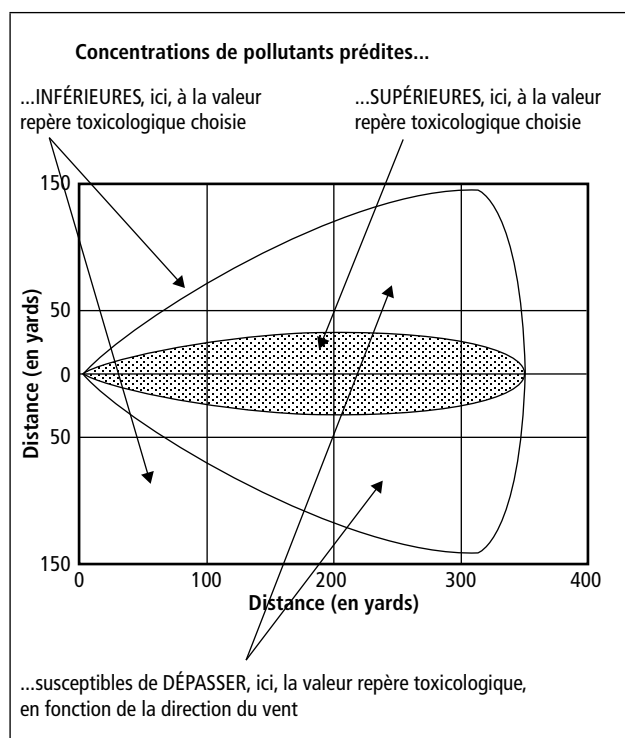
Cet outil d’aide à la décision permet aux personnels impliqués dans la préparation et la réponse à l’accident (tels que les pompiers, la police et les autorités par exemple) de disposer d’informations (substance(s) impliquée(s), concentrations prévues...) et de prendre en conséquence les mesures nécessaires.

ALOHA (Areal Locations of Hazardous Atmospheres) est une application de CAMEO® et permet d’évaluer la dispersion d’un panache de polluant dans l’atmosphère consécutivement à un accident (tel qu’une rupture de canalisation par exemple), à partir du taux d’émission de la substance, de ses propriétés physico-chimiques et des conditions météorologiques.

Lorsque ALOHA est utilisé dans le cadre de l’élaboration d’un scénario d’accident, l’utilisateur doit choisir un niveau critique (level of concern) correspondant à la concentration atmosphérique d’un polluant au-dessus de laquelle il existe un risque sanitaire pour les personnes exposées sur une courte période. Le modèle prend en compte cette valeur sur la représentation graphique du panache modélisé, en indiquant notamment la zone où le niveau critique est dépassé (figure 9).

FIGURE 9

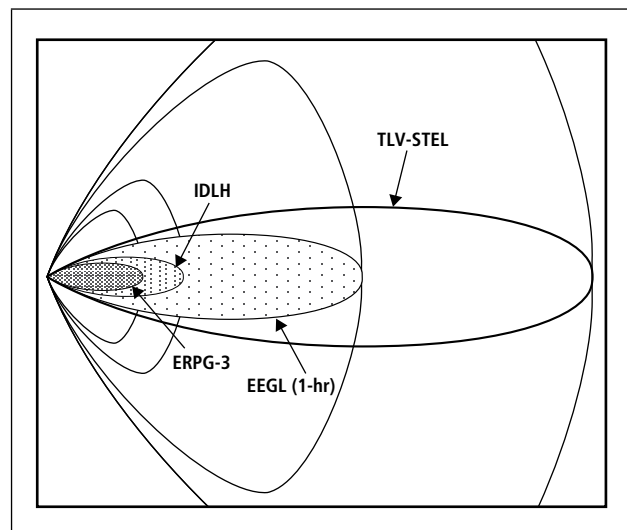
Exemple numéro 1 de représentation graphique du panache modélisé par CAMEO®



Par ailleurs, plusieurs niveaux critiques peuvent être renseignés selon le niveau de toxicité considéré (figure 10).

FIGURE 10

Exemple numéro 2 de représentation graphique du panache modélisé par CAMEO®



Une revue des valeurs repères toxicologiques pouvant être utilisées en tant que niveau critique a été effectuée sur le site internet de CAMEO®. Ces valeurs proviennent uniquement des États-Unis.

Les niveaux critiques renseignés pour la population générale, y compris les sous-groupes sensibles, sont les NAAQS (National Ambient Air Quality Standards), développés par l’US-EPA pour six polluants, les IDLH/10, les ERPG, les AEGL, les EEGL, les SPEGL et les TEEL. Ces valeurs repères toxicologiques présentent des caractéristiques différentes et le choix d’une valeur parmi l’ensemble de ces données est déterminé par le jugement du gestionnaire.

Des valeurs relatives aux travailleurs sont également mises à disposition.

Annexe 6 – Description des plans d’opération interne et plans particuliers d’intervention

Les descriptions des plans d’urgence présentées ci-après sont issues de Prim.net, site thématique dédié à la prévention des risques majeurs et accessible en ligne à l’adresse suivante :

www.prim.net/home.htm

PLAN D’OPÉRATION INTERNE

En cas d’accident à l’intérieur d’un établissement, les industriels appliquent leur Plan d’opération interne (POI). Il définit les mesures d’organisation, les méthodes d’intervention et les moyens nécessaires que l’exploitant doit mettre en oeuvre pour protéger le personnel, les populations et l’environnement. Il est principalement demandé pour les installations présentant les risques les plus importants pour les personnes et l’environnement (notamment les installations faisant l’objet d’un plan particulier d’intervention).

Le POI ne peut être établi que sur la base d’une étude de danger comportant une analyse des différents scénarios d’accidents possibles et de leurs conséquences les plus pénalisantes.

Il doit reproduire les mesures d’urgence qui incombent à l’exploitant sous le contrôle de l’autorité de police, notamment en matière d’alerte du public, des services, des concessionnaires et des municipalités concernés.

PLAN PARTICULIER D’INTERVENTION

À partir de l’étude des dangers et du POI, et si les accidents susceptibles de se produire dans un établissement risquent de déborder de l’enceinte de celui-ci, le préfet élabore un Plan particulier d’intervention (PPI) qui prévoit l’organisation et l’intervention des secours.

Chaque PPI comporte l’indication des risques pour lesquels il est établi. Il opère pour chacun de ces risques, ou groupe de risques, le recensement des mesures à prendre et des moyens susceptibles d’être mis en oeuvre.

Le PPI comporte en particulier les prescriptions suivantes :

- les mesures d’information et de protection prévues au profit des populations et, le cas échéant, les schémas d’évacuation éventuelle de celles-ci, y compris l’indication de lieux d’hébergement ;
- les mesures incombant à l’exploitant pour la diffusion immédiate de l’alerte auprès des autorités compétentes et l’information de celles-ci sur la situation et son évolution ;
- les mesures incombant à l’exploitant à l’égard des populations voisines et notamment, en cas de danger immédiat, les mesures d’urgence qu’il est appelé à prendre avant l’intervention de l’autorité de police et pour le compte de celle-ci, en particulier la diffusion de l’alerte auprès des populations voisines, l’interruption de la circulation sur les infrastructures de transport et l’éloignement des personnes au voisinage du site.

Description des valeurs repères toxicologiques utilisées lors d'expositions aiguës par inhalation des populations

Septembre 2009

Les conséquences sanitaires après un accident, une catastrophe ou un pic de pollution ne sont pas faciles à appréhender, les méthodes et outils n'étant pas toujours disponibles. Plusieurs organismes nationaux et internationaux ont élaboré des valeurs repères toxicologiques pour la voie d'inhalation. Ces repères sont construits pour appuyer la gestion de situations accidentelles ou non. Leur construction repose sur les mêmes étapes : détermination de la sévérité de l'effet sanitaire à prendre en considération, détermination de la dose d'exposition, utilisation éventuelle de facteurs de sécurité.

Pour les valeurs repères toxicologiques en situation accidentelle, trois niveaux de protection sont classiquement retenus : vis-à-vis d'effets sanitaires modérés ; vis-à-vis d'effets sanitaires sévères ; vis-à-vis d'effets mortels. Quelle que soit la nature de la situation, ils ont été développés pour une substance donnée prise isolément, alors que la population peut être exposée simultanément à plusieurs polluants.

Ce document présente les différents types de valeurs repères toxicologiques existantes, leur construction et leur finalité. Il n'est en aucun cas un guide opérationnel décrivant une méthode pour déterminer des choix dans les situations auxquelles l'évaluateur peut se retrouver confronter.

Mots clés : exposition aiguë, inhalation, catastrophe industrielle, exposition environnementale, repères toxicologiques aigus

Description of toxicological values used in populations acutely exposed to inhalation

September 2009

Health consequences after an accident, a disaster or a peak of pollution are not easy to assess, as methods and tools are not always available. Several national and international organisms elaborated toxicological values for inhalation. These values are built to support the management of situations which are accidental or not. Their construction is based on the same stages: determination of the severity of the health effect to be considered, determination of the dose of exposure, possible use of safety factors.

In accidental situation, three levels of protection are classically retained: moderate sanitary effects; severe sanitary effects; death. Whatever the nature of the situation, values were developed for one given substance, while the population can be simultaneously exposed to several pollutants.

This document presents the various existing toxicological values, their construction and purpose. This report is in no way an operational guide describing a method to determine choices in situations the assessor may face.

Citation suggérée:

Lecoq P, Dor F, Kairo C. Description des valeurs repères toxicologiques utilisées lors d'expositions aiguës par inhalation des populations – Septembre 2009. Saint-Maurice (Fra): Institut de veille sanitaire, janvier 2010, 68 p. Disponible sur: www.invs.sante.fr

INSTITUT DE VEILLE SANITAIRE

12 rue du Val d'Osne

94 415 Saint-Maurice Cedex France

Tél. : 33 (0)1 41 79 67 00

Fax : 33 (0)1 41 79 67 67

www.invs.sante.fr

ISSN : 1 958-9719

ISBN : 9 78-2-11-098842-3

ISBN-NET : 9 78-2-11-098809-6

Tirage : 120 exemplaires

Impression : France Repro –

Maisons-Alfort

Réalisé par Diadeis-Paris

Dépôt légal : janvier 2010