

# Mise en évidence d'effets à long terme lors d'expositions courtes (accidentelles)

*Perspectives méthodologiques pour les évaluations des risques*



C4H5O2\_5 2/ 9/99 THERMC 4H 50 2 0G 300.000 5000.000 1392.000 1  
1.64121890E+01 1.20184883E-02-4.40468566E-06 7.30124728E-10-4.42784365E-14 2

**MISE EN EVIDENCE D'EFFETS A LONG TERME LORS  
D'EXPOSITIONS COURTES (ACCIDENTELLES)**

**PERSPECTIVES METHODOLOGIQUES POUR LES  
EVALUATIONS DES RISQUES**

**RAPPORT FINAL**

janvier 2008

D. RIBERA - BIOTOX



Créée en 1989 à l'initiative du Ministère en charge de l'Environnement, l'association RECORD – REseau COopératif de Recherche sur les Déchets et l'Environnement – est le fruit d'une triple coopération entre industriels, pouvoirs publics et chercheurs. L'objectif principal de RECORD est le financement et la réalisation d'études et de recherches dans le domaine des déchets et des pollutions industrielles.

Les membres de ce réseau (groupes industriels et organismes publics) définissent collégalement des programmes d'études et de recherche adaptés à leurs besoins. Ces programmes sont ensuite confiés à des laboratoires publics ou privés.

**Avertissement :**

Les rapports ont été établis au vu des données scientifiques et techniques et d'un cadre réglementaire et normatif en vigueur à la date de l'édition des documents.

Ces documents comprennent des propositions ou des recommandations qui n'engagent que leurs auteurs. Sauf mention contraire, ils n'ont pas vocation à représenter l'avis des membres de RECORD.

- ✓ Pour toute reprise d'informations contenues dans ce document, l'utilisateur aura l'obligation de citer le rapport sous la référence :  
**RECORD**, Mise en évidence d'effets à long terme lors d'expositions courtes (accidentelles) - Perspectives méthodologiques pour les évaluations des risques, 2008, 61 p, n°06-0665/1A.
- ✓ Ces travaux ont reçu le soutien de l'ADEME (Agence de l'Environnement et de la Maîtrise de l'Energie)  
[www.ademe.fr](http://www.ademe.fr)

© RECORD, 2008

## **RÉSUMÉ**

Lors d'accidents industriels, les populations peuvent être exposées pendant de courtes durées à des polluants dont les effets peuvent apparaître à long terme, notamment des effets cancérigènes ou reprotoxiques. Ces situations accidentelles peuvent également se produire au sein des entreprises : fuite sur une conduite, employé qui se lave les mains avec un solvant ...

Les objectifs de cette étude sont (1) par une analyse de la littérature scientifique, d'identifier si de tels effets à long terme peuvent effectivement se produire lors d'expositions aiguës et (2) d'analyser les méthodologies d'évaluation de ce type de risque.

L'analyse de la base de données ARIA montre que des accidents impliquant des substances chimiques et induisant des effets sanitaires sont relativement fréquents. Ces accidents mettent en cause principalement des hydrocarbures connus pour induire des effets chroniques mais aucun suivi sanitaire à long terme des personnes exposées ne semble réalisé.

L'analyse de la littérature scientifique a montré qu'il existe des informations sur un certain nombre d'accidents industriels ayant contribué à exposer des populations à des substances à effets chroniques. Les substances incriminées sont des dioxines (Seveso), des PCB (Vénizel, Yusho, Taiwan), des hydrocarbures (Erika, Prestige), du Méthyl isocyanate (Bohpal), des Carbamates (Bâle), du Nitrate d'ammonium (AZF) ou du Méthyl mercure (Irak). Pour certains de ces accidents, des études ont bien mis en évidence des effets à long terme.

Les méthodologies d'évaluation des risques disponibles sont pertinentes y compris pour évaluer les risques à long terme lors d'expositions accidentelles. Toutefois, des Valeurs Toxicologiques de Références (VTR) devraient être élaborées spécifiquement pour ce type d'expositions. Ainsi les Acute Exposure Guideline Levels (AEGL) de l'US-EPA, les Acute Exposure Threshold Levels (AETL) proposés par le programme européen ACUTEX ou les SEL/SEI/SER françaises seraient intéressantes si elles étaient étendues aux voies orales et cutanées. En effet, ces VTR tiennent compte d'effets aigus, d'effets irréversibles et d'effets réversibles. Un effort est nécessaire pour estimer les expositions. Cet effort doit porter sur le développement de modèles qui tiennent compte de toutes les voies d'exposition. Cet effort devrait aussi favoriser la prise en compte de biomarqueurs dans l'évaluation des expositions ou des risques sanitaires.

## **MOTS CLÉS**

Emission accidentelle - Emission industrielle - Accident industriel - Exposition aiguë - Exposition unique - Effets à long terme - Cancérogenèse - Tératogenèse - Reprotoxicité - Evaluation des risques

-----

## **SUMMARY**

*Following an industrial accident, populations are exposed for a short time to pollutants that can have long term effects such as carcinogenicity or reprotoxicity. This was the case, for example, in Seveso for dioxins. These accidental exposures may also occur within facilities: leak on a duct, hand washing with a solvent, ...*

*The objectives of this study are firstly, by analysing the scientific literature, to identify if long term effects can occur subsequently to acute exposure and secondly to analyse the methodology to assess this kind of risks.*

*The industrial accidents databases analysis (ARIA) - which include road traffic accidents - show that accidents are relatively frequent and that people are mainly exposed to hydrocarbons. Whereas some of them are carcinogens, no health follow-up seems to be done.*

*The literature analysis showed that information are available on some industrial accidents that contributed to the exposure of populations to substances with chronic effects. The emitted substances are dioxin (Seveso), PCB (Vénizel, Yusho, Taiwan), hydrocarbons (Erika, Prestige), methyl isocyanate (Bhopal), carbamate pesticide (Bâle), ammonium nitrate (AZF) or methylmercury (Iraq). For some of these accidents, studies actually showed long term effects.*

*The available risk assessment methodologies are also relevant to assess long term effects following acute exposures. However, there is a need to develop or to strengthen specific reference doses such as the Acute Exposure Guideline Levels (AEGL) from the US-EPA, the Acute Exposure Threshold Levels (AETL) proposed by the European ACUTEX program or the French SEL/SEI/SER.*

*Because these doses take into account acute effects and reversible or irreversible effects, they could be useful if they were derived for all routes of exposure.*

*There is also a need to develop exposure assessment methods. These methods could be either mathematical models or the enforcement and validation of biomarkers.*

## **KEY WORDS**

*Industrial accident - Industrial release - Accidental release - Acute exposure - Single exposure - Chronic effect - Carcinogenesis - Teratogenesis - Toxicity for the reproduction - Risks assesment*

## **SOMMAIRE**

|          |                                                                                                              |           |
|----------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------|
| <b>1</b> | <b>Introduction</b> .....                                                                                    | <b>8</b>  |
| <b>2</b> | <b>Méthodologie générale</b> .....                                                                           | <b>8</b>  |
| <b>3</b> | <b>Analyse des données sur les accidents technologiques</b> .....                                            | <b>9</b>  |
| 3.1      | Objectifs .....                                                                                              | 9         |
| 3.2      | Méthodologie .....                                                                                           | 9         |
| 3.3      | Résultats .....                                                                                              | 9         |
| 3.4      | Bilan sur les accidents industriels .....                                                                    | 13        |
| <b>4</b> | <b>Etude rétrospective des accidents industriels</b> .....                                                   | <b>14</b> |
| 4.1      | Objectifs .....                                                                                              | 14        |
| 4.2      | Méthodologie.....                                                                                            | 14        |
| 4.3      | Cas des Hydrocarbures (marées noires 1999 et 2002).....                                                      | 15        |
| 4.4      | Cas du chlorure de vinyle monomère (CVM) (Allemagne, 1996).....                                              | 19        |
| 4.5      | Cas du nitrate d'ammonium (Toulouse, 2001).....                                                              | 20        |
| 4.6      | Cas de l'accident Sandoz (Bâle, 1986).....                                                                   | 21        |
| 4.7      | Cas du méthylmercure (Irak, 1971) .....                                                                      | 23        |
| 4.8      | Cas du méthylisocyanate (Bhopal, 1984).....                                                                  | 24        |
| 4.9      | Cas des polychlorobiphényles (Yusho 1968, Taiwan 1979, Reims 1985, Staten Island 1998, Vénizel 2001).....    | 26        |
| 4.10     | Cas des dioxines (Seveso, 1976) .....                                                                        | 30        |
| 4.11     | Bilan de l'analyse rétrospective .....                                                                       | 33        |
| <b>5</b> | <b>Méthodologies d'évaluation des risques</b> .....                                                          | <b>33</b> |
| 5.1      | Objectifs .....                                                                                              | 33        |
| 5.2      | Historique .....                                                                                             | 34        |
| 5.3      | Méthodologies d'évaluation des risques .....                                                                 | 34        |
| 5.4      | Bilan au regard des risques à long terme lors d'expositions accidentelles .....                              | 40        |
| <b>6</b> | <b>Valeurs toxicologiques de références lors d'expositions aiguës</b> .....                                  | <b>40</b> |
| 6.1      | Les valeurs de références aiguës aux Etats-Unis. ....                                                        | 41        |
| 6.2      | Les valeurs de références aiguës pour l'OMS.....                                                             | 43        |
| 6.3      | Les valeurs de références aiguës en Europe .....                                                             | 44        |
| 6.4      | Bilan sur les valeurs de références aiguës .....                                                             | 46        |
| <b>7</b> | <b>Evaluation des expositions en situation accidentelle</b> .....                                            | <b>48</b> |
| <b>8</b> | <b>Bilan et perspective pour l'évaluation des risques à long terme lors d'exposition accidentelles</b> ..... | <b>49</b> |
| 8.1      | Bilan général .....                                                                                          | 49        |
| 8.2      | Perspectives et besoins .....                                                                                | 50        |
| <b>9</b> | <b>Bibliographie</b> .....                                                                                   | <b>51</b> |

**Annexe 1** : Regroupement des substances émises en familles de composés (données issues de la base ARIA)

**Annexe 2** : Note sur les biomarqueurs

## **LISTE DES ILLUSTRATIONS**

|                                                                                                                                                               |    |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|
| Figure 1 : répartition des accidents par type (source ARIA) .....                                                                                             | 11 |
| Figure 2 : répartition des substances selon leur état (source ARIA).....                                                                                      | 11 |
| Figure 3 : répartition des émissions par catégories de substances (source ARIA) .....                                                                         | 11 |
| Figure 4 : nature des substances induisant des impacts sanitaires (source ARIA).....                                                                          | 12 |
| Figure 5 : quantités émises par catégorie de substances (source ARIA).....                                                                                    | 13 |
| Figure 6 : schéma conceptuel pour l'exposition des personnes lors d'émissions accidentelles (d'après Callahan et Harvey 1998).....                            | 49 |
| Figure 7 : conséquences sanitaires des expositions accidentelles : différents types d'effets possibles versus possibilité d'accumulation des substances ..... | 50 |
| <br>                                                                                                                                                          |    |
| Tableau 1 : accidents industriels retenus pour l'étude rétrospective. ....                                                                                    | 14 |
| Tableau 2 : risques pour les travailleurs ayant participé à la dépollution suite à la marée noire de l'Erika (source INERIS).....                             | 17 |
| Tableau 3 : comparaison de différentes valeurs de références aiguës .....                                                                                     | 46 |
| Tableau 4 : valeurs de références aiguës collectées sur le styrène (en ppm).....                                                                              | 47 |

## **GLOSSAIRE ET ABREVIATIONS**

|                   |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |
|-------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Accident :        | Événement aléatoire, fortuit, qui entraîne des dommages vis-à-vis des personnes, des biens ou de l'environnement (définition issue de l'encyclopédie en ligne Wikipedia).                                                                                                                                                           |
| AEGL :            | Acute Exposure Guideline Levels.                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |
| AETLs :           | Acute Exposure Threshold Limits                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |
| Aigüe :           | Soudain ou bref.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |
| ARIA :            | Analyse Recherche et Informations sur les Accidents. Base de données du BARPI référençant les événements accidentels depuis 1992, qui ont ou auraient pu porter atteinte à la santé ou sécurité publique, l'agriculture, la nature ou l'environnement ( <a href="http://www.aria.ecologie.gouv.fr">www.aria.ecologie.gouv.fr</a> ). |
| ATSDR :           | Agency for Toxic Substances and Disease Registry.                                                                                                                                                                                                                                                                                   |
| BARPI :           | Bureau d'Analyse des Risques et Pollutions Industrielles appartenant au ministère de l'écologie et du développement durable.                                                                                                                                                                                                        |
| Bioaccumulation : | Egalement nommée bioconcentration, la bioaccumulation est l'accumulation progressive d'une substance spécifique dans le corps d'un organisme vivant et ce, à partir du milieu ambiant.                                                                                                                                              |
| Cancérogène :     | Substance susceptible de favoriser ou d'induire l'apparition d'une tumeur maligne.                                                                                                                                                                                                                                                  |
| CAS :             | Chemical Abstract Service registry number.                                                                                                                                                                                                                                                                                          |
| CIRC :            | Centre International de Recherche sur le Cancer.                                                                                                                                                                                                                                                                                    |
| Chronique :       | A long terme ou prolongé.                                                                                                                                                                                                                                                                                                           |
| Danger :          | Propriété intrinsèque d'une substance dangereuse ou d'une situation physique de pouvoir provoquer des dommages pour la santé humaine et/ou l'environnement (définition issue de la directive 96/82/CE dite Seveso 2).                                                                                                               |
| DDASS :           | Direction Départementale des Affaires Sanitaires et Sociales.                                                                                                                                                                                                                                                                       |
| DJE :             | Dose Journalière d'Exposition (en mg/kg/j ou µg/kg/j).                                                                                                                                                                                                                                                                              |
| DRASS :           | Direction Régionale des Affaires Sanitaires et Sociales.                                                                                                                                                                                                                                                                            |
| Dompage :         | Blessure physique ou atteinte à la santé des personnes, ou atteinte aux biens ou à l'environnement (définition issue du guide ISO/CEI 51 : 1999).                                                                                                                                                                                   |
| DRIRE :           | Direction Régionale de l'Industrie, de la Recherche et de l'Environnement.                                                                                                                                                                                                                                                          |
| EPA :             | US Environmental Protection Agency (site Internet).                                                                                                                                                                                                                                                                                 |
| ERC :             | Excès de Risque Collectif.                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |
| ERI :             | Excès de Risque Individuel.                                                                                                                                                                                                                                                                                                         |
| ERPG :            | Emergency Response Planning Guidelines.                                                                                                                                                                                                                                                                                             |
| Exposition :      | Contact entre une substance et un individu ou une population (définition issue du site du GTGLC – Canada).                                                                                                                                                                                                                          |
| HAP :             | Hydrocarbures Aromatiques Polycycliques.                                                                                                                                                                                                                                                                                            |
| IDLH :            | Immediately Dangerous for Life or Health.                                                                                                                                                                                                                                                                                           |
| INERIS :          | Institut National de l'Environnement industriel et des RISques.                                                                                                                                                                                                                                                                     |
| INVS :            | Institut National Veille Sanitaire.                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |
| IR :              | Indice de Risque.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |
| IRIS :            | Integrated Risk Information System, base de données toxicologiques de l'EPA.                                                                                                                                                                                                                                                        |

|                    |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |
|--------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| ITER :             | International Toxicity Estimates for Risk, base de données TERA (Toxicology Excellence for Risk Assessment).                                                                                                                                                                                                                |
| LOAEL :            | Lowest Observed Adverse Effect Level, correspondant à la dose minimale entraînant un effet nocif observé.                                                                                                                                                                                                                   |
| NOAEL :            | No Observed Adverse Effect Level, correspondant à la dose où aucun effet nocif n'est observé.                                                                                                                                                                                                                               |
| OMS :              | Organisation Mondiale de la Santé (en anglais : World Health Organization : WHO).                                                                                                                                                                                                                                           |
| PBPK :             | Physiologically Based Pharmacokinetic.                                                                                                                                                                                                                                                                                      |
| PCB :              | Polychlorobiphényles (fiche toxicologique de l'INERIS sur les PBS).                                                                                                                                                                                                                                                         |
| Risque :           | La probabilité qu'un effet spécifique se produise dans une période donnée ou dans des circonstances déterminées (définition issue de la directive 96/82/CE dite Seveso 2).                                                                                                                                                  |
| Directive Seveso : | Directive européenne regroupant une série de dispositions dans le cadre de la maîtrise des accidents industriels majeurs impliquant des substances dangereuses. Adopté initialement en 1982 suite à la catastrophe de Seveso en 1976 (Italie), elle a évolué pour devenir actuellement la directive 96/82/CE dite Seveso 2. |
| Systémique :       | Qui concerne l'organisme dans son ensemble.                                                                                                                                                                                                                                                                                 |
| Tératogène :       | Substance pouvant provoquer un développement anormal de l'embryon et conduisant par là-même à des malformations.                                                                                                                                                                                                            |
| Toxicité :         | Capacité propre d'une substance de produire des effets biologiques nuisibles (définition issue du site du CCHST (Centre Canadien d'Hygiène et de Sécurité au Travail)).                                                                                                                                                     |
| VLE                | Valeur Limite d'Exposition                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |
| VSEI               | Volet Sanitaire des Etudes d'Impact                                                                                                                                                                                                                                                                                         |
| ESR                | Evaluation Simplifiée des Risques                                                                                                                                                                                                                                                                                           |
| VTR :              | Valeur Toxicologique de Référence                                                                                                                                                                                                                                                                                           |

# 1 Introduction

---

L'association RECORD a confié à la société Bio-Tox la réalisation d'une étude bibliographique et méthodologique sur les risques à long terme engendrés lors d'expositions aiguës, celles-ci se produisant généralement lors de situations accidentelles.

Cette situation, qui apparaît régulièrement dans les conditions de terrain, semble pourtant très peu envisagée dans l'évaluation des risques sanitaires.

L'objectif est de pouvoir proposer ou identifier des pistes de travail pour l'élaboration d'une méthodologie de prise en compte de ces expositions dans l'évaluation des risques des substances ayant des effets à long terme.

Pour répondre à cet objectif, nous avons décomposé la problématique en sous questions qui sont :

1. Quelles sont les substances impliquées dans les accidents et sont-elles à risques chroniques ?
2. Existe-t-il des retours d'expérience sur des effets sanitaires étant apparus longtemps après un accident industriel sur les travailleurs, les riverains ou les services de secours?
3. Les données toxicologiques disponibles permettraient-elles de prévoir ces effets chroniques ?
4. Existe-t-il des méthodologies de prise en compte de ces risques ?
5. Quelles procédures sont mises en œuvre par les responsables sanitaires dans de telles situations ?
6. Par une étude de cas avec deux composés modèles (chlorure de vinyle et solvants), comment pourrait-on évaluer ces risques ?

Cette étude n'a pas la prétention d'être totalement exhaustive. Notre choix s'est porté sur des cas bien documentés et parfaitement explicites pour illustrer cette problématique.

De plus, s'il n'était pas possible d'identifier ou de proposer une méthodologie d'évaluation de ces risques, nous avons pour mission d'identifier les limites et difficultés rencontrées et de dégager des perspectives d'approfondissement.

## 2 Méthodologie générale

---

Pour répondre à ces objectifs nous nous sommes essentiellement appuyés sur la bibliographie scientifique. Pour chacun des chapitres développés ci-dessous, les banques de données et les mots-clés utilisés sont identifiés.

Concernant les données toxicologiques, les méthodologies d'évaluation des risques ou l'analyse des accidents industriels, nous avons consulté des banques de données spécifiques. Là encore, pour chacune de nos actions, les sources documentaires sont identifiées dans les chapitres correspondants.

## 3 Analyse des données sur les accidents technologiques

---

### 3.1 Objectifs :

Comme nous l'avons indiqué, les risques qui nous intéressent sont ceux apparaissant à la suite d'expositions accidentelles.

Avant toute action, il nous a semblé pertinent de démontrer que de telles situations sont possibles.

L'objectif de ce chapitre est donc de recenser la fréquence, la gravité et la nature des substances émises lors des accidents industriels.

### 3.2 Méthodologie :

Nous avons consulté deux bases de données recensant les événements accidentels qui ont ou auraient pu porter atteinte à la santé ou la sécurité publique, l'agriculture, la nature ou l'environnement. Ce sont :

- ARIA. (Analyse Recherche et Informations sur les Accidents) exploitée par le BARPI (Bureau d'Analyse des Risques et Pollutions Industrielles) du Ministère de l'Ecologie, du Développement et de l'Aménagement Durable (MEDAD) ;
- EUCLIDE (Emission of Unwanted Compounds Linked to Industrial Disasters and Emergencies), créée à l'initiative du département d'ingénierie chimique de l'université de Pise (Italie) et du MAHB (Major Accident Hazards Bureau) de l'Union Européenne. Elle est issue d'un projet de recherche afin d'identifier les substances dangereuses rejetées suite à des conditions de « perte de contrôle » des processus chimiques. Cette base de données tire ses informations de différents organismes et notamment de la base ARIA.

Les données présentées ci-dessous ne proviennent que de la base ARIA. En effet, cette base de données dispose d'un moteur de recherche multicritères qui nous a permis de faire un tri préalable dans l'ensemble des accidents recensés.

La base Euclide ne dispose pas d'un tel système de tri, les données sont donc difficilement exploitables.

Sur ARIA, les critères retenus sont :

- La période : années entières 2001 à 2005
- La localisation géographique : France
- La typologie : rejet de matières dangereuses ou polluantes
- Les conséquences : morts, blessés, évacuation et/ou confinement des riverains, pollution des eaux de surface/souterraines, pollution de l'air, pollution des sols

A noter que seuls les accidents ayant au moins une des conséquences choisies, sont sélectionnés.

### 3.3 Résultats

L'analyse des données de la base ARIA, nous a permis d'identifier 2067 accidents répondant aux critères choisis. Grâce aux informations tirées des résumés de chaque accident, nous avons réalisé une analyse sur différents aspects :

- typologie des accidents ayant abouti au rejet de matières dangereuses ou polluantes
- état de la substance rejetée
- familles de substances impliquées
- conséquences pour la santé humaine
- tonnage mis en jeu

Les résultats sont synthétisés ci-après pour chacun de ces aspects.

### 3.3.1 Typologie des accidents

Différents types d'accident, aboutissant au rejet de matières dangereuses et/ou polluantes, ont pu être mis en évidence.

Le type « fuite » regroupe toutes les fuites de matières liquides, mais également toutes les émanations gazeuses.

Le type « accident » correspond à des situations où l'accident résulte d'une défaillance matérielle ou humaine (mélange inadéquat de substances chimiques par exemple).

Le type « accident circulation » regroupe les accidents de camion ou wagon citerne, mais aussi les rejets dus aux fuites de réservoir des véhicules accidentés.

Enfin le type « pollution » rassemble les pollutions issues d'actes humains volontaires (dégazage de navires) ou par négligence.

Il en résulte que le type « fuite » est le mode de rejet le plus courant (62%). L'incendie ainsi que l'accident de circulation, malgré leurs faibles proportions, représentent néanmoins une source d'exposition certaine, du fait des quantités de substance émises et de leurs impacts sur la santé humaine (cf. ci-dessous).

### 3.3.2 Etat physique des substances émises lors des accidents

L'état de la substance rejetée influence l'impact qu'elle aura sur la nature et sur l'homme. En effet, l'état va conditionner la voie d'exposition, par exemple un gaz exposera essentiellement par inhalation. De plus, il influencera les moyens de lutte et de suivis qui seront mis en place.

L'analyse des données montre que les substances émises sont essentiellement sous forme liquide (55%) ou gazeuse (45%).

### 3.3.3 Catégories de substances émises lors des accidents

Un des aspects les plus importants de notre analyse des données de la base ARIA est l'identification des substances mises en jeu. En effet, ces substances peuvent posséder des propriétés toxicologiques différentes et notre priorité portera sur celles pouvant induire des effets chroniques.

La base ARIA n'est pas très précise sur la nature des substances émises. C'est pourquoi nous avons fait le choix de les regrouper par catégories.

Nous avons donc distingué 7 catégories de substances :

- hydrocarbures (carburant, produits pétroliers, ...) ;
- solvants chlorés ;
- acides ;
- PCB (polychlorobiphényles) ;
- produits phytosanitaires ;
- plastiques (polymères, chlorure de vinyle, ...) ;
- les autres substances.

Le nom des substances ; ainsi que le nombre d'accidents correspondants pour chaque substance, est indiqué par catégories dans l'Annexe 1.

La catégorie « autres substances » regroupe toute une série de produits, n'entrant pas dans les autres catégories. Parmi ces « autres substances » nous avons mis : les produits chimiques de base ; détergents ; engrais ; peinture ; colle ; encre ; déchets solides et liquides ; produits manufacturés divers ; solvants oxygénés ...

L'analyse des résultats montre que 64% des accidents impliquent des hydrocarbures. Concernant les autres catégories, elles jouent des rôles secondaires hormis celle « autres substances » (24%).

Figure 1 : répartition des accidents par type (source ARIA)

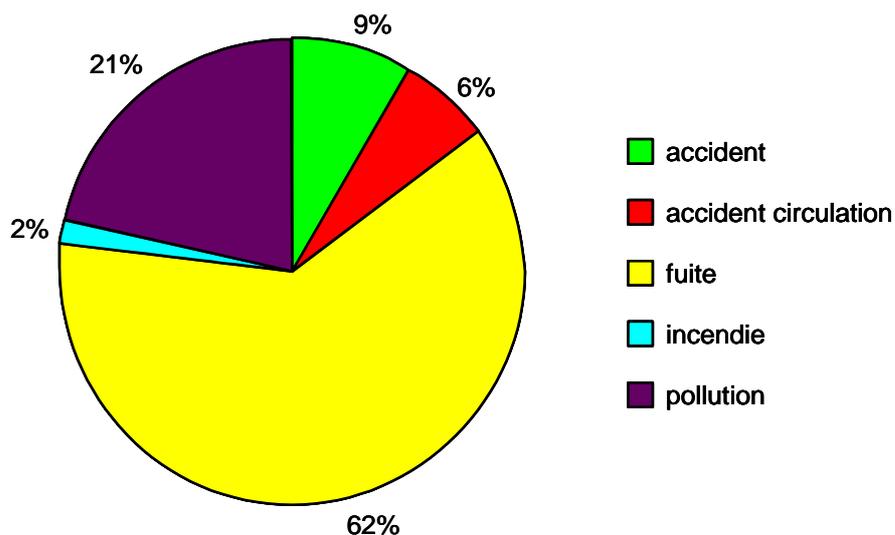


Figure 2 : répartition des substances selon leur état (source ARIA)

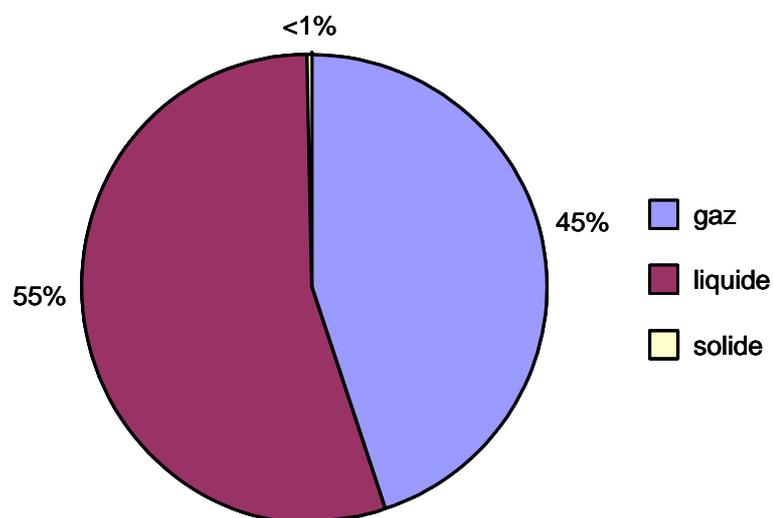
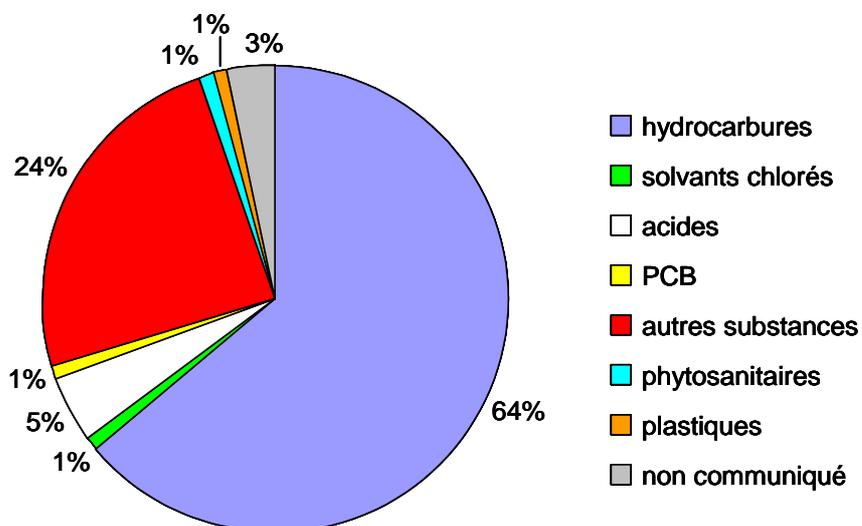


Figure 3 : répartition des émissions par catégories de substances (source ARIA)



### 3.3.4 Conséquences des émissions sur la santé humaine

Sur les 2067 accidents recensés, 15% ont eu un impact sur la santé humaine (blessés et/ou décès) Lors de ces 304 accidents, il a été dénombré un total de 1841 victimes.

Au regard de nos objectifs, il faut néanmoins nuancer ces chiffres, car ils ne reflètent pas seulement les effets des substances rejetées. En effet, parmi ces victimes nous trouvons également celles dues à la typologie de l'accident (accident de la circulation, incendie, ...).

Nous avons donc, pour cette analyse, uniquement pris en compte les victimes dues à la substance rejetée, soit un total de 1510 victimes.

L'analyse des données montre que 64% des victimes proviennent d'accidents impliquant des produits classés dans la catégorie « autres substances » alors que cette catégorie ne représentait qu'un quart des émissions.

Le taux de victimes liées aux autres catégories est significatif et notamment pour les catégories « acides » qui représentent 9% du total des victimes sur la période d'étude.

Il est également intéressant de noter que la catégorie « hydrocarbures », bien que très représentée en nombre d'accidents, n'a entraîné que peu de victimes.

### 3.3.5 Quantités de substances émises lors des accidents

La base ARIA permet d'identifier, quand celles-ci ont pu être mesurées, les quantités de substances émises (en tonnes, en litres ou en m<sup>3</sup>). Sur les 2067 accidents référencés initialement, les quantités émises sont connues dans seulement 21% des cas (443 accidents). Afin de faciliter la synthèse de ces informations, nous avons transformé ces données en proportion relative pour identifier les catégories de substances les plus rejetées.

Ces chiffres ne sont néanmoins que des approximations car nous avons dû transformer les différentes quantités en une unité unique (en litre). Pour cela nous avons considéré que la densité des produits était de 1 et que, de ce fait, 1m<sup>3</sup> = 1000l = 1 tonne.

Le traitement de ces données montre que les plus grandes quantités de substances déversées sont de la catégorie « hydrocarbures » suivies de la catégorie « autres substances » qui englobe par exemple détergents, engrais, peinture, colle ...

Figure 4 : nature des substances induisant des impacts sanitaires (source ARIA)

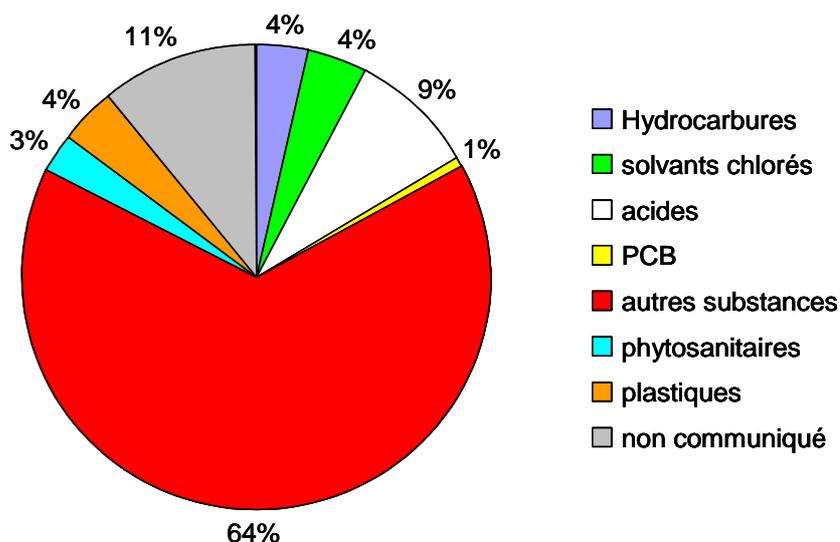
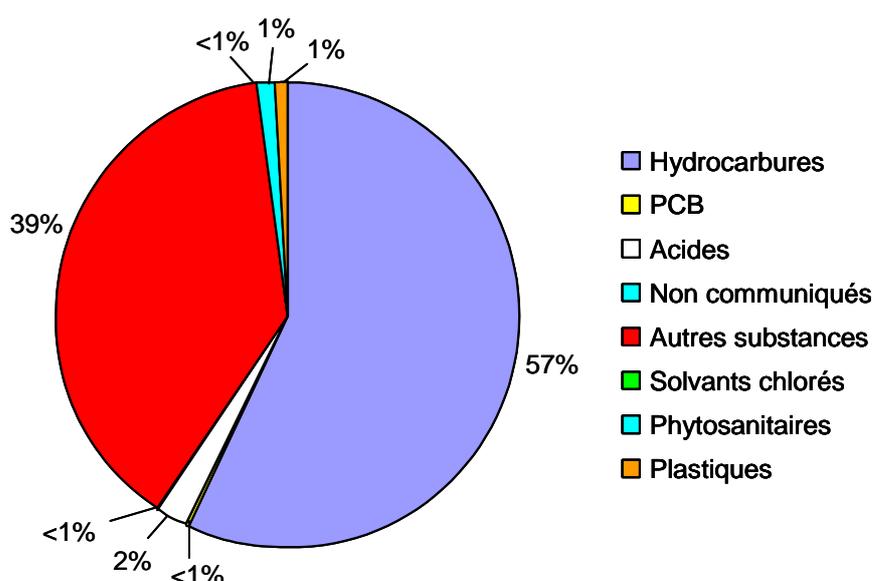


Figure 5 : quantités émises par catégories de substances (source ARIA)



### 3.4 Bilan sur les accidents industriels

Le traitement des données de la base ARIA est relativement délicat en raison du manque de précision dans les fiches des accidents, que ce soit sur la nature même de l'accident (i.e. une fuite est-elle due à un matériel défectueux ou à une mauvaise opération ?) ou sur la nature des substances émises.

Toutefois les regroupements que nous avons réalisés montrent que :

- L'essentiel des accidents est lié à des fuites et les émissions sont principalement sous formes gazeuses ou liquides. Ceci impactera directement le processus d'évaluation des risques car les transferts et les modes d'exposition des cibles seront très différents.
- La catégorie des hydrocarbures est la plus représentée en nombre d'accidents et en quantités émises. Mais, ces substances seraient peu responsables d'effets sur la santé humaine, tout au moins à court terme. La question des effets à long terme mérite d'être posée, tant pour la santé humaine que pour la faune (exemple des marées noires telles que l'accident Erika).
- La catégorie des « autres substances » représente un nombre relativement limité d'accidents, mais les quantités émises et les impacts sur la santé sont très significatifs. Il sera donc intéressant de pouvoir affiner les données de cette catégorie « autres substances ».

L'intérêt de la base ARIA pour notre étude sur des effets chroniques est limité. En effet, les impacts sanitaires recensés sont peu précis. Ainsi, pour un effet non léthal mentionné, il n'est pas précisé quelle est la nature de cet effet. Par exemple, l'effet est-il dû aux conditions de l'accident (i. e. brûlures lors d'un incendie), quelles pathologies ont été développées (i.e. atteintes pulmonaires vs cutanées) ?

Ces éléments seraient pourtant intéressants pour établir des diagnostics ou assurer des suivis médicaux lors d'accidents similaires.

La principale lacune de la base ARIA est qu'elle se limite « au moment » de l'accident. En effet, et au regard des 6 années de données que nous avons analysées, il n'est jamais fait mention d'effets retardés (de type chronique) ni même d'un éventuel suivi des blessés ou des personnes exposées.

Pour conclure, soulignons que la base ARIA est un outil très intéressant qui devrait être amélioré par l'élaboration d'une fiche-type standardisée, à compléter par les enquêteurs ou les pompiers lors des accidents. L'accent devrait être mis sur la nature exacte et les quantités des substances émises, les circonstances exactes, le type de pathologie, le suivi médical réalisé à court et long terme ....

## 4 Etude rétrospective des accidents industriels

### 4.1 Objectifs :

Afin d'identifier si des effets chroniques peuvent survenir suite à des expositions aiguës ou tout au moins à très court terme, nous avons réalisé une recherche bibliographique.

Cette recherche avait pour objectif (1) d'identifier des accidents industriels, (2) de caractériser les conditions de l'accident et (3) d'identifier et synthétiser les études ayant porté sur le suivi des personnes exposées.

Par souci de clarté, nous avons choisi de présenter les résultats de cette analyse en fonction de la nature des composés émis lors des accidents.

### 4.2 Méthodologie

La première étape d'identification d'accidents industriels a été réalisée sur les métamoteurs Google et Copernic avec pour mots clé : accidental release, industrial accident, chemical disaster, chemical accident, toxicological accident.

A noter que les articles sur les accidents industriels et technologiques des encyclopédies en ligne Wikipedia et Quid nous ont également été utiles.

Ceci nous a permis d'identifier dix-sept accidents ayant impliqué des substances présentant des potentiels d'effets chroniques. Ces résultats sont synthétisés dans le tableau 1.

**Tableau 1 : accidents industriels retenus pour l'étude rétrospective.**

| Lieu                | pays             | date            | substance émise                                  | cause de l'accident          |
|---------------------|------------------|-----------------|--------------------------------------------------|------------------------------|
| Bhopal              | Inde             | 03/12/1984      | Isocyanate de méthyle                            | Fuite usine pesticides       |
| Japon               | Japon            | 1968            | PCB                                              | Contamination d'huile de riz |
| Taiwan              | Taiwan           | 1979            | PCB                                              | Contamination d'huile de riz |
| Vénizel             | France           | 18/06/2001      | PCB                                              | Incendie Transformateurs     |
| Staten Island       | USA              | 07/09/1998      | PCB                                              | Incendie Transformateurs     |
| Reims               | France           | Janvier 1985    | PCB                                              | Incendie Transformateurs     |
| St-Basile le Grand  | Canada           | Août 1988       | PCB/PCDF/PCDD                                    | Incendie fûts de PCB         |
| littoral atlantique | Espagne - France | 13/11/2002      | Fuel lourd N°2                                   | Marée noire du Prestige      |
| littoral atlantique | France           | 11/12/1999      | Fuel lourd N°2                                   | Marée noire de l' Erika      |
| Bâle                | Suisse           | 01/11/1986      | Carbamates                                       | Incendie usine pesticides    |
| Toulouse            | France           | 21/09/2001      | Nitrate d'Ammonium                               | Explosion                    |
| Irak                | Irak             | Hiver 1971-1972 | fungicides organomercuriels                      | Alimentation contaminée      |
| Seveso              | Italie           | 10/07/1976      | dioxines                                         | Explosion                    |
| Schönebeck          | Allemagne        | 01/06/1996      | chlorure de vinyle                               | Accident ferroviaire         |
| Littoral Manche     | France           | 31/10/2000      | styrène, trichlorosilane et alcool isopropylique | Naufrage du levoli Sun       |
| Tchernobyl          | Ukraine          | 1986            | iode et Cesium radioactif                        | Explosion centrale nucléaire |
| New-York            | USA              | 11/09/2001      | HAP / PCB / dioxines                             | Attentat World Trade Center  |

L'accident de Minamata au Japon dans les années 50-60 n'a pas été retenu. En effet, bien que près de 400 tonnes de mercure aient été rejetées et que des effets chroniques liés à la contamination des poissons soient bien documentés, cet « accident » s'est produit entre 1932 et 1968 soit sur une période trop longue pour être considérée comme une exposition aiguë.

A partir de la liste du tableau 1, nous avons affiné la recherche bibliographique par consultation des bases de données factuelles et non-factuelles suivantes :

- ATSDR : <http://www.atsdr.cdc.gov/>
- HSDB : <http://toxnet.nlm.nih.gov/cgi-bin/sis/htmlgen?HSDB>
- INERIS : <http://www.ineris.fr/index.php>
- InVS : <http://www.invs.sante.fr/>
- IRIS : <http://www.epa.gov/iris/>
- ITER : <http://www.tera.org/iter/>
- OEHHA : <http://www.oehha.ca.gov/risk/ChemicalDB/index.asp>
- Pubmed : <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?DB=pubmed>
- RAIS : <http://rais.ornl.gov/>
- Toxnet : <http://toxnet.nlm.nih.gov/>
- US-EPA : <http://www.epa.gov/>

Les mots clés suivants ont été utilisés :

- Exposition : acute exposure, single exposure, accidental exposure, biomarker.
- Effets chroniques : chronic effects, chronic health.
- Risque cancérigène : cancer, cancerogen, cancerogenicity, carcinogen, leukemia, carcinoma, sarcoma.
- Risque reprotoxique : reproductive, fertility, pregnancy, teratology, teratogen, growth, fetal, foetus, prenatal
- Type d'étude : follow-up, epidemiology, toxicokinetics, risk assessment, biomonitoring.
- Nom de la ville ou du site de l'accident,
- Substance ou acronyme (ex. méthyl isocyanate et MIC) impliquée,

Cette recherche nous a permis de collecter des données sur certains accidents. Lorsque nous les avons jugées suffisantes pour illustrer notre propos, ces données sont résumées ci-après.

A noter que l'accident de Tchernobyl, qui a mis en jeu des produits radioactifs, n'est pas présenté dans cette synthèse. En effet, la littérature sur cet accident est très abondante mais ce type d'accident est exceptionnel car des procédures de maîtrise des risques draconiennes sont mises en œuvre. De plus, les mécanismes d'action toxique de ces produits sont très particuliers et les méthodologies d'évaluation des risques également. Nous invitons le lecteur intéressé à consulter, par exemple, les documents de l'Institut de radioprotection et de sûreté nucléaire ([www.IRSN.org](http://www.IRSN.org)).

### **4.3 Cas des Hydrocarbures (marées noires 1999 et 2002)**

#### **4.3.1 Contexte**

Comme indiqué dans le tableau 1, deux accidents ont mis en cause des hydrocarbures. Ce sont les marées noires suites aux naufrages des navires Erika et Prestige.

Dans ces deux cas, le produit incriminé est du fuel lourd n°2 qui contient des Hydrocarbures Aromatiques Polycycliques (HAP) dont certains sont classés par le CIRC<sup>1</sup> comme cancérigènes avérés. Ces substances sont donc susceptibles d'induire des effets chroniques. Elles sont très étudiées sur le plan de leur cinétique et de leurs effets métaboliques (i.e. induction enzymatique) et toxiques (i.e. effets cancérigènes et mutagènes, perturbateurs hormonaux).

---

<sup>1</sup> Centre International de Recherche sur le Cancer, Lyon, France

L'Erika était un pétrolier âgé de 24 ans transportant 37.000 tonnes de fuel lourd à destination de l'Italie. Le 11 décembre 1999, il se casse en deux et sombre, libérant près de 20.000 tonnes de fuel lourd (source Cedre). Une marée noire impacte les côtes françaises sur 450 km, allant du Finistère à la Charente-Maritime.

La dépollution a été principalement réalisée par des volontaires et par l'armée pendant une période de quelques mois.

Au regard des risques encourus pour ces personnes, des évaluations des risques sanitaires ont été réalisées par l'INERIS, l'InVS et le RIVM.

Le Prestige était un pétrolier à simple coque de 26 ans transportant du pétrole provenant de Russie à destination de Singapour. Le 13 novembre 2002, le Prestige, en pleine tempête au large des côtes de Galice (Espagne), lance un appel de détresse suite à l'apparition d'une brèche sur le flanc du bateau, d'où s'échappent des milliers de litres de fuel lourd. Après plusieurs tentatives de remorquage, le Prestige fera naufrage, déversant en 4 semaines, près de 60.000 tonnes de fuel lourd (source Cedre). La marée noire impactera des milliers de km de côtes espagnoles et françaises, de la Galice jusqu'au sud de la Bretagne.

#### 4.3.2 Données recueillies sur l'Erika

L'INERIS (Boudet et al. 2000) a mené une étude d'évaluation des risques chroniques selon la méthode d'évaluation codifiée par l'Académie des Sciences des Etats-Unis en 1983. Cette méthode est également préconisée par l'Union Européenne pour l'évaluation des risques sanitaires et environnementaux. Elle est couramment utilisée en France et détaillée dans Cicolella (2000).

Les dangers ont été identifiés suite à une analyse de la composition du fuel rejeté (Jullien 2000) et par une analyse de la toxicité des substances identifiées (Lafon et al. 2000). Les substances retenues comme traceurs du risque sont : les HAP (Hydrocarbures Aromatiques Polycycliques) ; les thiophènes (HAP soufrés) et les COV (Composés Organiques Volatils tel que le benzène).

L'estimation des relations dose – réponses a été réalisée par le recueil de données bibliographiques chez l'animal et parfois chez l'homme. Les effets systémiques (à seuil) et cancérogènes (sans seuil) ont été considérés.

Pour évaluer les expositions, une étude a été menée sur les populations exposées lors du nettoyage des plages (Blanchard 2000) et celles exposées lors du nettoyage des oiseaux (Lacroix 2000). Trois populations à risques ont ainsi été identifiées : nettoyeurs de plages de façon manuelle ; nettoyeurs de plages au jet haute pression et nettoyeurs d'oiseaux mazoutés.

Des mesures en laboratoire (Gonzalez-Flesca et Leoz-Garzandia 2000) et sur le terrain (Blanchard 2000) ont permis de fixer les paramètres d'exposition (durée, dose, voies d'exposition,...) des populations cibles.

Sur la base de ces informations, des scénarii d'exposition ont été établis. Les durées d'exposition vont de 1 jour (exposition aiguë) jusqu'à 2 mois (exposition subaiguë).

Les risques ont été caractérisés pour les effets avec et sans seuil, par comparaison des doses d'exposition aux valeurs toxicologiques de référence (VTR) ou à des valeurs réglementaires (valeurs limites professionnelles et valeurs limites environnementales).

Les résultats de cette étude sont rassemblés dans le tableau suivant.

Selon l'INERIS, l'évaluation du risque de cancer cutanée induit par une exposition topique aux HAP n'est pas évaluable car la dose absorbée (qui correspond à l'exposition) n'est pas connue. De même, l'évaluation du risque dû aux Thiophènes n'est pas possible du fait du manque de données sur ces substances.

Le RIVM (Institut National de Santé Publique et de l'Environnement hollandais) a été saisi par les pouvoirs publics français pour réaliser une évaluation des risques sanitaires chroniques suite au naufrage de l'ERIKA. Les conclusions du rapport du RIVM (Baars 2000) indiquent que les risques peuvent être qualifiés « d'acceptables » pour les populations exposées. Cela concerne également le risque pour la femme enceinte ainsi que le risque de cancer cutané suite à l'exposition aux HAP (des valeurs de référence issues de travaux internes au RIVM ont été utilisées).

Sur la base des études menées par l'INERIS et le RIVM, l'Institut National de Veille Sanitaire (INVS) a rendu un avis sur la pertinence d'un suivi sanitaire des populations exposées (InVS 2000).

Selon l'INVS, les méthodes d'évaluation des risques employées par l'INERIS et le RIVM, ont suivi des méthodologies reconnues et une démarche rigoureuse. Hormis pour le risque de cancer cutané, les conclusions des deux rapports sont convergentes, c'est-à-dire que les risques sont acceptables ou négligeables.

Les conclusions de l'INVS sont que seul le risque de cancer cutané pourrait motiver un suivi sanitaire des populations exposées. Or, il a été déterminé par le RIVM que l'excès de risque collectif de cancer cutané, chez les populations considérées, est faible. De plus, la fréquence élevée d'apparition de cancer cutané, indépendamment de l'exposition au fuel de l'ERIKA, est également élevée. Ainsi, un suivi sanitaire des populations exposées n'est pas justifié et pertinent. Il ne serait pas possible de mettre en place une étude assez poussée et fine pour différencier les cancers cutanés liés à l'exposition avec le fuel de l'ERIKA et ceux apparaissant en dehors de cette exposition.

**Tableau 2 : risques pour les travailleurs ayant participé à la dépollution suite à la marée noire de l'Erika (source INERIS)**

| Substance | Voie d'exposition            | Risque                                     | Conclusion de l'évaluation du risque |
|-----------|------------------------------|--------------------------------------------|--------------------------------------|
| HAP       | inhalation                   | Systémique<br>Cancérogène                  | Négligeable<br>Négligeable           |
|           | Contact cutané (hors cutané) | Systémique<br>Cancérogène                  | Négligeable<br>Négligeable           |
|           | Contact cutané               | Cancer cutané                              | Non évaluable                        |
|           | Contact cutané               | Développement fœtal chez la femme enceinte | Non négligeable                      |
| COV       | inhalation                   | Systémique<br>Cancérogène                  | Négligeable<br>Négligeable           |
| Thiophène | inhalation, Contact cutané   | Systémique<br>Cancérogène                  | Non évaluable                        |

La recherche bibliographique réalisée ne nous a permis d'identifier qu'un seul article pertinent pour l'Erika.

Baars (2002) présente une évaluation des risques cancérogènes pour les populations exposées au fuel dans le cadre du nettoyage des oiseaux et pour les personnes fréquentant les plages après nettoyage. Ses conclusions sont qu'à court terme, il existe un risque de développer des irritations réversibles de la peau en cas d'exposition cutanée avec le fuel. A plus long terme, il existe un risque de développer des tumeurs au niveau de la peau, mais ce risque est très limité compte tenu des faibles durées d'exposition.

#### 4.3.3 Données recueillies sur le Prestige

Une étude inter agences (INVS, INERIS, AFSSE. 2003) a été réalisée à la suite du naufrage du Prestige. Cette étude avait pour objectifs d'évaluer les risques sanitaires pour les personnes fréquentant, après nettoyage, les plages ayant été souillées par le fuel lourd.

Les méthodologies mises en œuvre sont celles employées lors du naufrage de l'Erika.

Les résultats indiquent qu'aucun risque significatif ne peut être mis en évidence pour les populations fréquentant les plages après nettoyage.

La littérature scientifique sur les effets sanitaires est plus abondante pour les impacts du Prestige que pour ceux de l'Erika. Deux articles ont retenu notre attention.

Perez-Cadahia et al (2006) ont réalisé une étude sur quatre groupes de personnes travaillant au nettoyage des plages : des volontaires (n=25), des travailleurs collectant à la main (n=20), des travailleurs nettoyant à la haute pression (n=23) et des témoins (n=42). Pour les personnes exposées les durées d'exposition variaient de 4 h par jour pendant 5 jours à 6.5 h par jour pendant 4 mois. L'objectif de cette étude était d'évaluer les dommages génétiques chez ces personnes, associés aux expositions aux COV (composés organiques volatiles) quantifiées par dosimétrie individuelle. Les tests d'échange des chromatides sœurs, du micronoyau et des comètes ont été réalisés sur les lymphocytes des volontaires. Les résultats montrent que les expositions aux COV par inhalation induisent des atteintes génotoxiques chez les populations exposées. Le sexe, l'âge et la tabagie influencent le taux de dommages à l'ADN. Les auteurs ont pu mettre en évidence un bénéfice modéré des équipements de protection individuelle utilisés.

Perez-Cadahiac et al. (2007) présentent des résultats sur un test cytogénétique d'échange des chromatides sœurs et sur des dosages plasmatiques des taux de prolactine et de cortisol en tant que biomarqueurs de la toxicité au niveau endocrinien. Ces essais ont été réalisés sur quatre groupes de personnes travaillant au nettoyage des plages: des volontaires (n=25), des travailleurs collectant à la main (n=20), des travailleurs nettoyant à la haute pression (n=23) et des témoins (n=42).

Parallèlement, les expositions ont été quantifiées par des dosages des COV atmosphériques et des métaux dans le sang des volontaires.

Les résultats indiquent que les personnes exposées au fuel du Prestige présentent une augmentation des effets cytogénétiques (également influencée par l'âge, le sexe et la tabagie). Ces expositions entraînent également des perturbations au niveau endocrinien.

Laffon et al. (2006) ont réalisé une étude sur les volontaires participant à l'autopsie et au nettoyage des oiseaux impactés par la marée noire du Prestige. L'objectif était d'identifier si cette pratique induisait des dommages génétiques et si le polymorphisme génétique influait sur l'apparition de ces dommages.

Les tests du micronoyau et des comètes ont été réalisés sur les lymphocytes de volontaires exposés (n=34) et non-exposés (n=35). Les expositions ont été évaluées par la mesure, dans l'atmosphère, des COV totaux et des BTEX (benzène, toluène, éthylbenzène et xylène).

Les résultats des tests de micronoyaux ne sont pas concluants. Ceux des tests des comètes témoignent d'atteinte de l'ADN chez les populations exposées. Ces atteintes sont proportionnelles à la durée de l'exposition. Le phénotype influencerait également sur l'ampleur de ces dommages.

#### 4.3.4 Bilan et discussion sur les expositions accidentelles aux HAP

Ces exemples montrent que les méthodes habituelles d'évaluation des risques sanitaires ont été utilisées par différents organismes comme l'INERIS, l'INVS ou le RIVM. Les conclusions de ces modélisations sont que les risques à long terme sont négligeables ou acceptables, y compris pour les personnes particulièrement exposées, comme les bénévoles ayant participé au nettoyage des plages.

Toutefois, Baars (2002) est moins catégorique sur le risque de cancer de la peau, même s'il reconnaît que les expositions sont faibles. Cette étude (Baars 2002) est la seule qui mentionne l'occurrence de risques aigus réversibles (irritations et dermatoses).

Les risques aigus ont été abordés par l'InVS et les directions départementales des affaires sanitaires et sociales (Schvoerer et al. 2000), qui ont réalisé une étude épidémiologique sur l'apparition de tels effets chez les volontaires et travailleurs. Elle conclut de nouveau à un risque acceptable.

Le peu de littérature disponible confirme les données du dossier toxicologique : les COV ou les HAP induisent des effets génotoxiques. Il est également intéressant de noter que les travaux de Perez-Cadahia et al (2006 et 2007) montrent que des atteintes de l'ADN ont été mesurées *in vivo* chez les personnes ayant participé au nettoyage des plages polluées par le Prestige.

L'apparition de tels effets, qui sont souvent associés à des processus de cancérogenèse, devrait induire pour ces populations un suivi sanitaire. Un tel suivi devrait montrer si les atteintes génotoxiques s'arrêtent avec l'exposition et si des cancers se développent.

Comme l'ont montré Perez-Cadahia et al (2006 et 2007) ou Laffon (2006), des mesures non invasives des atteintes de l'ADN pourraient être utilisées comme biomarqueurs d'effets.

L'interprétation des tests utilisés reste toutefois très discutée du fait de leur forte sensibilité et de leur prédictibilité mal connue quant au risque cancérogène réel.

La chimie analytique peut également apporter sa contribution. Ainsi, Jacob et al. (2007) présentent une méthodologie d'évaluation des expositions aux HAP par dosage des concentrations des métabolites dans les urines. Cette méthode, basée sur la chromatographie liquide couplée à la spectrophotométrie de masse, présente l'originalité d'une phase préparative consistant en une hydrolyse enzymatique des métabolites glucurono et sulfato-conjugués. Ceci permet d'identifier un grand nombre de composés parents

NB : Lors des marées noires, les animaux, notamment les oiseaux et la faune sous-marine, sont également exposés de façon aiguë. Outre les effets aigus et sub-aigus, bien connus (mortalités massives suite à des troubles respiratoires et digestifs, hypothermie chez les oiseaux mazoutés), il existe probablement des effets chroniques de type génotoxique et reprotoxique. Mais ils sont peu évoqués et étudiés.

Sur le plan environnemental, des études ont montré une recolonisation relativement rapide des milieux touchés par les marées noires, en relation avec une bio-dégradation des hydrocarbures, comme l'on montré les travaux du Réseau National d'Observation de la qualité du milieu marin (RNO, [www.ifremer.fr/envlit/surveillance/rno.htm](http://www.ifremer.fr/envlit/surveillance/rno.htm)) sur l'évolution des quantités accumulés chez les poissons et les mollusques bivalves.

#### **4.4 Cas du chlorure de vinyle monomère (CVM) (Allemagne, 1996)**

##### 4.4.1 Contexte

Le 1er Juin 1996 à 1 km de la station de Schonebeck en Allemagne, s'est produit un accident ferroviaire impliquant un train de marchandises transportant 18 wagons-citernes de chlorure de vinyle (CVM). Trois des wagons ont brûlé pendant plusieurs jours et un wagon a explosé.

Suite à l'accident, 350 victimes ont été dénombrées dont 25 ont nécessité une hospitalisation. Ces personnes sont principalement incommodées ou intoxiquées par les fumées issues de la combustion du chlorure de vinyle.

##### 4.4.2 Données recueillies

Les données sur les conséquences sanitaires de cet accident sont très parcellaires : nous n'avons identifié que 3 publications et aucune évaluation des risques sanitaires.

Thriene et al. (2000) ont réalisé des dosages d'un métabolite urinaire du chlorure de vinyle : l'acide thiodiacétique, sur 292 échantillons d'urine de sauveteurs et de riverains du lieu de l'accident. Les teneurs mesurées ont été comparées à des témoins. Sur ces 292 échantillons, seuls 3 cas ont montré des taux élevés d'acide thiodiacétique reflétant une réelle exposition au chlorure de vinyle. Cette étude montre que la concentration urinaire en acide thiodiacétique peut être utilisée comme marqueur d'exposition au CVM.

Huttner et Nikolova (1998) ont réalisé des mesures des taux d'aberrations chromosomiques sur des lymphocytes issus de prélèvements sanguins. Cette étude a été menée sur 29 sujets potentiellement exposés (dont 60% se plaignent de troubles associés à l'accident) et 29 sujets non-exposés.

Quel que soit le groupe (femmes, hommes, fumeurs ou non fumeurs), il a été constaté une augmentation significative des taux d'aberrations chromosomiques chez les sujets exposés. Toutefois, en comparaison avec des travailleurs de l'industrie du CVM, les taux d'aberrations chromosomiques sont moins élevés.

Considérant qu'il y a une bonne corrélation entre une augmentation des taux d'aberrations chromosomiques et l'apparition de cancers, les auteurs recommandaient un suivi de la population exposée.

La mesure des taux d'aberrations chromosomiques est un bon marqueur d'effet, utilisable pour les suivis des personnes ou populations exposées au CVM, avec les réserves mentionnées ci-dessus.

##### 4.4.3 Autre étude

Holzapfel et Hüttner (1996) ont présenté une étude réalisée sur une population de personnes (âgées d'environ 35 ans) exposées dans le cadre professionnel à des vapeurs de CVM. Ces expositions ne sont pas *stricto sensu* accidentelles car la présence de CVM dans l'atmosphère est une conséquence « normale » du procédé industriel.

Cette étude a été menée par comparaison à une population témoin non-exposée du même âge.

L'objectif était de mesurer et caractériser les mutations du gène hprt sur des lymphocytes (hprt lymphocyte clonal assay). Les résultats indiquent que si la fréquence des mutations est identique pour les 2 groupes, les spectres de mutation (nombre et type d'exon subissant une délétion) diffèrent significativement.

#### 4.4.4 Conclusion

Pour cet accident, nous n'avons pas trouvé de suivi épidémiologique ni d'ERS. Les études réalisées sur les personnes exposées montrent des atteintes de l'ADN lymphocytaire et la présence de métabolites du CVM dans les urines.

Ces deux paramètres pourraient être utilisés comme biomarqueurs d'exposition et d'effets.

Les aberrations chromosomiques observées nous interpellent. En effet, de tels effets peuvent aboutir à l'apparition de cancers. En l'absence d'un suivi, de telles conséquences ne seront pas mesurées.

### **4.5 Cas du nitrate d'ammonium (Toulouse, 2001)**

#### 4.5.1 Contexte

Le 21 Septembre 2001, s'est produite une explosion à l'usine AZF (Toulouse, France). Cette entreprise produit des engrais à partir de nitrate d'ammonium.

Le bilan humain fait état de 30 morts et 10.500 blessés dont 2.500 graves principalement liés au souffle de l'explosion (troubles auditifs, plaies, fractures, ...) ou indirectement après avoir été blessés par des objets portés par ce souffle.

#### 4.5.2 Données recueillies

La recherche bibliographique a montré que deux évaluations avaient été réalisées par l'InVS (Cassadou et al. 2003 ; Rivière et al. 2006). En complément, nous n'avons trouvé qu'une seule référence sur cet accident.

Cassadou et al. (2003) présentent une évaluation des risques sanitaires et les résultats des enquêtes épidémiologiques sur l'impact sanitaire, réalisées à la suite de l'explosion de l'usine AZF.

L'évaluation des risques a été menée selon les méthodologies classiques pour l'ensemble des substances ayant été rejetées lors de l'explosion.

Le suivi épidémiologique a été effectué pendant 18 mois. Il a porté sur plusieurs populations exposées (ouvriers de l'usine ; sauveteurs ; riverains).

Les différentes substances rejetées ont été identifiées et globalement quantifiées (acide nitrique, dioxyde d'azote, protoxyde d'azote, ammoniac, chlore, amiante, particules, arsenic, chrome, cuivre, plomb). Pour l'évaluation des risques liés à ces substances, les voies d'exposition par inhalation et par ingestion (eaux et sols, ingestions directe et indirecte) ont été retenues.

Les résultats de l'ERS permettent de conclure à des risques sanitaires à long terme négligeables. L'étude épidémiologique montre l'apparition d'effets aigus (signes irritatifs pulmonaires et ophtalmologiques dans la population), effets sans gravité particulière et disparaissant au bout de quelques jours. Aucune pathologie liée à un polluant non identifié n'a été mise en évidence.

Les résultats des deux volets de l'étude sont cohérents, tant sur le plan de la nature des effets observés que sur le plan de leur sévérité et de leur durée.

Bien que ces résultats soient rassurants, le dispositif de surveillance est maintenu : examen de santé des 5000 salariés de la cohorte AZF-COSET et analyse à plus long terme des causes de décès des salariés ayant donné leur accord.

Rivière et al. (2006) ont réalisé une étude épidémiologique sur les conséquences traumatiques et post-traumatiques de l'explosion de l'usine AZF. Un total de 1 191 personnes a été interrogé lors de l'enquête. Il s'agissait d'un questionnaire à questions fermées ou semi-ouvertes. Après avoir défini les caractéristiques sociales des populations étudiées, l'enquête a montré que les conséquences à court-terme sont principalement liées à l'effet de blast (blessures, troubles auditifs ...). Les conséquences à moyen terme observées portent sur des problèmes matériels et des effets psychologiques, même 18 mois après l'accident.

Guinard et al. (2006) ont réalisé une étude identique à celle de Rivière et al. (2006) mais spécifiquement sur les enfants. Seuls les effets traumatiques et psychologiques ont été abordés.

BEH (2004) et Lang et al. (2007) présentent un récapitulatif critique des actions entreprises suite à l'accident d'AZF. Leurs objectifs étaient (1) d'analyser les conséquences sanitaires à court-terme et à long terme de la pollution de l'air, de l'eau et des sols, (2) d'identifier les problèmes sanitaires nécessitant une attention particulière et (3) d'analyser les effets sur la santé humaine à court et long terme.

Les principales pathologies relevées sont des trachéo-bronchites, des conjonctivites et des troubles de la vision. Ces effets sont cohérents avec les évaluations des risques où principalement des substances irritantes étaient mises en cause. Des effets neurocomportementaux (Syndrome post-traumatique, symptômes dépressifs, consommation médicamenteuse...) ont été également recensés chez les populations exposées.

Ces auteurs ont conclu que même si les systèmes de surveillance ont des limites, ils fournissent des informations utiles d'aide à la décision et sont conformes aux résultats des études épidémiologiques.

#### 4.5.3 Conclusion

La documentation sur l'accident de Toulouse permet de présenter les résultats suivants :

Seuls des effets aigus liés au souffle de l'explosion ont été identifiés.

L'InVS a piloté une étude où une ESR et un suivi épidémiologique ont été réalisés. Les résultats sont cohérents à court terme (18 mois après l'accident) et concluent à des risques chroniques négligeables.

Un suivi épidémiologique, effectué par l'INVS sur le long terme est prévu. Ces résultats devraient contribuer à notre objectif d'identification des risques chroniques lors d'expositions aiguës.

## 4.6 Cas de l'accident Sandoz (Bâle, 1986)

### 4.6.1 Contexte

Le 1er novembre 1986, un incendie s'est déclaré dans un entrepôt de l'usine Sandoz située à Schweizerhalle (Suisse) au sud de Bâle et à proximité du Rhin. Dans cet entrepôt sont stockés des colorants, ainsi que des produits agrochimiques liquides (herbicides nitrophénols, fongicides organo-mercuriels et insecticides organochlorés, organophosphorés, carbamates). Près de 500 tonnes de produits chimiques, dont de nombreux composés toxiques aigus et chroniques, étaient stockés. Une grande proportion de ces substances avait été retirée du marché du fait de leur toxicité. Cet incendie a entraîné la formation d'un nuage toxique qui a nécessité le confinement des riverains. Le nuage a été vite dissipé grâce à des conditions météorologiques favorables.

Toutefois, l'eau utilisée pour éteindre l'incendie (environ 15.000m<sup>3</sup>) qui charrie des produits toxiques (produits issus de l'entrepôt incendié ou de décomposition due à l'incendie) va atteindre le Rhin. Cette pollution a entraîné une destruction de l'écosystème aquatique du Rhin sur près de 250km.

Les conséquences sanitaires pour l'homme sont des maux de têtes, troubles oculaires et respiratoires dus aux fumées et émanations. Aucune personne ne sera suivie pour des symptômes graves.

### 4.6.2 Données recueillies

Aucune évaluation des risques sanitaires n'a été recensée pour cet accident.

Les seules informations globales proviennent du dossier spécial du BARPI qui stipule que les fumées et autres émanations provoquent des céphalées, des irritations oculaires et respiratoires, mais aucun malade n'est hospitalisé pour des symptômes graves. Plus de 300 personnes (pompiers, policiers, employés...) ont été examinés par le service médical de l'entreprise.

La préoccupation majeure a été la pollution du Rhin et les atteintes de l'écosystème. De nombreuses et importantes études ont montré que la restauration de l'écosystème s'est effectuée relativement rapidement. Par ailleurs, d'importants aménagements pour diminuer les pollutions du Rhin ont conduit à un état écologique meilleur qu'avant l'accident.

L'organisation Mondiale de la Santé (WHO 1992) a fait une synthèse de la contribution de l'épidémiologie pour évaluer les conséquences sanitaires lors d'accidents industriels. En annexe, les auteurs présentent les résultats collectés sur l'accident Sandoz. Ils rapportent que les éléments suivants ont fait l'objet d'observations, afin de montrer un impact sanitaire sur les populations riveraines du lieu de l'accident : la mortalité, le nombre d'hospitalisation, le nombre de consultations médicales, l'apparition de signes cliniques, la surveillance des pompiers et la surveillance à long terme du nombre de malformations congénitales.

A court terme, des effets respiratoires, des nausées, des vomissements, des diarrhées, des maux de tête et des atteintes oculaires sont rapportés notamment chez les jeunes enfants. Le nombre de symptôme est supérieur chez les sujets directement exposés aux fumées. Le nombre de personnes ayant effectivement consulté un médecin est légèrement inférieur au nombre de personnes atteintes calculé par modélisation.

Par rapport à un groupe témoin, un échantillon de la population exposée ne présente pas de teneurs supérieures en mercure dans les urines ou les cheveux.

A l'exception d'un individu, aucun symptôme aigu ou persistant n'a été rapporté chez les pompiers exposés aux fumées.

Parmi les effets à long terme, les auteurs ont envisagé des cancers, des malformations congénitales ou une augmentation de la morbidité. Ils ont exclu les cancers en stipulant qu'une exposition unique ne peut entraîner de cancer sans que soient observés auparavant d'autres effets sévères<sup>2</sup>. En 1992, soit 6 ans après l'accident, aucune différence n'avait été notée entre les populations de Bâle (exposées) et de Zûrick (témoin) en ce qui concerne la morbidité, ou la fréquence des avortements et des malformations congénitales.

La littérature scientifique sur cet accident est relativement ancienne.

Suter (1988 ; 1989a et b) a réalisé des tests de mutation génique sur des particules émises dans l'atmosphère lors de l'incendie. Ces particules provenaient (1) des filtres du système de conditionnement d'air, (2) des masques des personnes étant intervenues pendant l'incendie. Ces résultats ont été comparés à des témoins non exposés.

Cet auteur conclut que le risque mutagène des particules présentes dans l'atmosphère n'a pas été accentué par l'incendie de l'usine Sandoz.

Zwanenburg. (1988) a recueilli des particules sur des filtres de systèmes d'air conditionné de bâtiments proches de l'incendie. Sur ces particules, il a effectué des tests de clastogénèse et de cytotoxicité sur des cellules d'hamster chinois V79 en culture.

Les conclusions de cette étude sont qu'aucun effet génotoxique et/ou cytotoxiques n'a pu être mis en évidence pour les particules émises lors de l'incendie.

#### 4.6.3 Conclusion

Bien qu'ayant impacté une population importante, il nous a été difficile de trouver beaucoup d'informations sur cet accident dans la littérature.

Les effets relevés sont essentiellement des effets aigus liés à des mécanismes d'irritation. Les résultats épidémiologiques ne permettent pas d'identifier d'effets à long terme, que ce soit au regard de la morbidité ou des malformations congénitales.

L'absence de suivi des cancers est surprenante si l'on considère les molécules impliquées dans cet accident. La justification par l'OMS de l'absence de ce suivi est encore plus surprenante.

---

<sup>2</sup> "Cancer can probably be excluded in this case because a single exposure is unlikely to lead to cancer without causing previous serious health effects"

## 4.7 Cas du méthylmercure (Irak, 1971)

### 4.7.1 Contexte

Durant l'hiver 1971-1972, des grains de blé destinés à être semés et contenant des fongicides organomercurels, ont été utilisés pour faire du pain. Ce pain a été consommé par des humains. Des grains traités ont également été distribués à des porcs.

L'exposition, bien que de courte durée, a été importante. Cette contamination fera près de 6530 victimes et entraînera le décès de près de 460 personnes.

### 4.7.2 Données recueillies

En 1976, l'OMS a publié les travaux présentés au colloque de Bagdad sur les intoxications dues aux traitements des semences par les composés alkylmercuriels en Iraq.

Il ressort de ce document qu'une période de latence d'environ 60 jours existe entre le moment de l'exposition et l'apparition des premiers symptômes.

Les enquêtes épidémiologiques réalisées ont montré deux types d'incapacités grave ou légère. Les signes cliniques étaient essentiellement des asthénies musculaires, des paresthésies, des difficultés à la marche allant jusqu'à des chutes ou des troubles mentaux pour les atteintes légères. Les cas les plus graves comprenaient cécité, surdité partielle, stupeurs, comas allant jusqu'à la mort.

Pour les cas légers, la plupart des symptômes sont réversibles et ont disparu après 2 ans.

Ces travaux indiquent une relation causale directe entre les symptômes observés et la consommation de pain contaminé. Une telle relation a également été mise en évidence entre symptômes et teneurs en mercure dans les cheveux.

Marsh et al. (1987) ont mesuré la concentration de méthylmercure au niveau des cheveux de femmes vivant en Irak et ayant consommé du pain contaminé. Ces résultats sont mis en relation avec l'incidence des anomalies au niveau neurologique chez les enfants des femmes étudiées. Ces auteurs ont mis en évidence une relation dose-réponse entre le taux de méthylmercure chez ces femmes et l'incidence d'anomalies neurologiques chez leurs enfants.

Myers et Davidson (2000) ont réalisé une analyse rétrospective des effets sur les nouveaux-nés exposés ou non *in utero* à du méthylmercure. Pour l'accident irakien, ces auteurs rapportent que des enfants ont été exposés *in utero* ou après la naissance et parfois ont subi les deux expositions. Les effets rapportés sont essentiellement associés à des troubles neurologiques (i.e. retard à la marche). Ils notent une relation directe entre les teneurs en mercure dans les cheveux, dans le lait ou dans le sang maternels et dans le sang des enfants. Ils montrent également, en utilisant un modèle dose-réponse à un compartiment, qu'une concentration de 7 à 10 ppm dans les cheveux de la mère peut entraîner un retard de développement du cerveau de l'enfant. Cette plus faible dose toxique n'est pas confirmée par les analyses de la population (des effets ont été observés pour des teneurs inférieures à 1 ppm).

Chez les porcs, des troubles neuro-moteurs (paralysie) marqués ont été observés, allant jusqu'à la mort, en relation avec les doses généralement plus élevées que chez les humains.

### 4.7.3 Conclusion

Cet accident montre que l'exposition accidentelle au méthylmercure provoque des troubles neurologiques. Les effets à plus long terme sont particulièrement délétères chez les fœtus ou les nouveaux-nés.

Le dosage de mercure dans les cheveux ou les fluides biologiques est un bon marqueur d'exposition : il existerait une relation directe entre ces concentrations chez la mère et les effets sur les enfants.

## 4.8 Cas du méthylisocyanate (Bhopal, 1984)

### 4.8.1 Contexte

La filiale indienne de la compagnie américaine Union Carbide produit à Bhopal un insecticide : le Sevin, à partir d'isocyanate de méthyle (MIC) et d' $\alpha$ -naphthol (Barpi 2005).

Dans la nuit du 2 au 3 décembre 1984, une fuite d'isocyanate de méthyle se produit, suite à une défaillance matérielle lors d'une opération de nettoyage des canalisations dans l'usine.

La fuite est estimée entre 23 et 42 tonnes de MIC émis dans l'atmosphère. Le nuage toxique, de près de 3km de long, touche une grande partie de la ville, notamment les bidonvilles où de nombreuses victimes ont été dénombrées.

Le 3 décembre 1984, il est fait état de près de 1750 morts et 170.000 personnes intoxiquées. En 2004, on estime que l'accident a été responsable de près de 22.000 décès et de 800.000 personnes affectées par des troubles résultant de cet accident. Les personnes souffrent de pathologies graves et diverses touchant les systèmes pulmonaire, neurologique, oculaire, de la reproduction, ...

### 4.8.2 Données recueillies

La littérature sur l'accident de Bhopal est abondante, que ce soit pour la recherche de biomarqueurs (cf. chapitre 4.8.3) ou pour l'identification d'effets par des études épidémiologiques. De plus, cet accident est très intéressant car, bien qu'il se soit produit en 1984, les articles les plus récents sont parus en 2005. Ceci témoigne que le suivi des populations a été réalisé sur une période suffisamment longue pour permettre la mise en évidence des effets à long-terme.

Varma (1987) a mené (1) une étude expérimentale chez la souris et (2) une étude épidémiologique, 9 mois après l'accident, chez 3270 familles vivant près de l'usine et donc fortement exposées. Une enquête rétrospective sur ces mêmes familles mais avant l'accident a servi de témoin.

L'étude sur souris par inhalation de faibles doses de MIC et sur une courte période aboutit à des taux d'avortement très élevés (75%) et à des diminutions du poids du placenta et des fœtus.

L'enquête épidémiologique a montré que 43% des grossesses n'ont pas abouti à la naissance d'un enfant viable (avortements spontanés, enfants mort-nés).

Selon cet auteur, il y a une bonne corrélation entre l'étude animale et les données épidémiologiques.

Ghosh et al. (1990) ont étudié les atteintes génotoxiques des lymphocytes provenant d'un groupe de 129 personnes de la région de Bhopal exposées (n=83) ou non (n=46) au nuage de MIC. Cette étude a été réalisée 3 ans après l'accident. Les aberrations chromosomiques, les échanges de chromatides soeurs et l'index de réplication ont été déterminés.

Les résultats montrent une augmentation de la fréquence des aberrations chromosomiques chez les femmes exposées au MIC (+ 25% par rapport aux non exposées), traduisant un effet persistant du MIC 3 ans après l'accident.

Varma (1991) a réalisé une étude sur 2622 familles vivant dans un rayon de 1km autour de l'usine de Bhopal afin d'évaluer l'impact de l'isocyanate de méthyle sur la fonction de reproduction. Les résultats indiquent que le taux de mortalité *in utero* et postnatale a été significativement supérieur suite à l'accident. Cette enquête indique qu'environ 50% des grossesses n'ont pas abouti et que 12% des nouveaux-nés sont décédés au cours du premier mois (la mortalité infantile était de l'ordre de 3% avant l'accident). Les femmes enceintes au moment de l'accident ont eu des enfants ayant des prédispositions aux maladies plus élevées que la moyenne. Toutefois, cet auteur précise que des analyses seraient nécessaires pour montrer si ces effets sont dus au MIC lui-même ou à ses dérivés métaboliques. Nous pensons que le stress lié à l'accident chez les femmes enceintes pourrait également être un facteur important dans ces résultats

Cullinan et al. (1996) ont réalisé, 10 ans après l'accident de Bhopal, une étude épidémiologique sur les conséquences sanitaires chez 474 personnes. L'étude a été menée sur des personnes exposées par comparaison à des cas témoins non-exposés.

Les principaux résultats sont chez les personnes exposées, une fréquence plus élevée de fièvres, de naissances prématurées, de troubles respiratoires, de troubles oculaires, d'atteintes neurologiques.

Sriramachari et Chandra (1997) ont recherché la présence de MIC, de cyanure ou d'oligomère de MIC dans le sang, les urines ou d'autres tissus de personnes exposées lors de l'accident de Bhopal. Ces analyses ont été réalisées à la suite des autopsies des personnes décédées ou sur des personnes vivantes. L'objectif était de démontrer l'exposition au MIC et à des produits de pyrolyse (issus de l'incendie) et de relier cette présence aux pathologies observées.

Ces travaux montrent que non seulement le MIC mais également des produits de dégradation ont participé à l'exposition des personnes. Les auteurs concluent à la nécessité d'évaluer toutes les substances contribuant au risque pour les populations.

Beckett (1998) a travaillé sur les relations causales entre le rejet de MIC lors de l'accident de Bhopal et les maladies respiratoires chroniques observées dans cette même région. Cette étude, réalisée 10 ans après l'accident, a porté sur les troubles respiratoires chez 454 hommes qui se situaient à différentes distances par rapport à l'usine en 1984 (entre 0 et plus de 10 km de distance). L'étude évalue les fonctions respiratoires par des mesures au spiromètre.

Il est constaté que des atteintes respiratoires persistent 10 ans après l'accident. La fréquence et la gravité des troubles respiratoires observés diminuent en fonction de l'éloignement des personnes lors de l'accident. Ces troubles respiratoires sont associés à des inflammations à macrophages des alvéoles pulmonaires. L'auteur conclut qu'une exposition aiguë à ce nuage de MIC a entraîné des effets aigus irréversibles ou partiellement réversibles qui contribuent à une augmentation de la morbidité de la population exposée.

Dikshit et Kanhere (1999) ont étudié l'impact de l'accident de Bhopal sur l'incidence d'apparition des cancers du poumon, de l'oropharynx et de la cavité buccale. Cette étude a été réalisée sur une population masculine de la région de Bhopal pour la période de 1987 à 1992. Une étude sur les effets du tabac dans la région a servi de témoin

Les auteurs concluent que le risque relatif est de 1.4, 1.3 et 0.7 respectivement pour les cancers des poumons, de l'oropharynx et de la cavité buccale. Toutefois, chez les témoins fumeurs, le risque relatif est de 0.9, 1.4 et 1.2 pour ces mêmes cancers. Les auteurs concluent que les excès de risques pour ces cancers ne sont pas manifestes sur une période de 15 à 20 ans après l'accident.

Cette étude devra être analysée avec soin pour savoir quelle est la part du tabac dans l'absence d'excès de risques.

Dhara et Dhara (2002) ont réalisé une synthèse des effets sanitaires chez les personnes exposées au nuage toxique de MIC. Cette synthèse porte sur l'évolution des effets en fonction du temps. A court terme, des effets létaux ont été observés. Si la mortalité diminue avec le temps, elle reste toutefois élevée chez les personnes les plus exposées. A moyen terme, l'exposition au MIC a entraîné des effets d'irritations oculaire et pulmonaire. Ces effets persistent dans le temps. Les études à long terme montrent des atteintes neurologiques ou sur les fonctions de reproduction.

Les auteurs concluent en pointant les limites des méthodologies des études utilisées dans cette synthèse. Mais, ils recommandent, dans de telles situations, un suivi à long terme des personnes exposées.

Dhara et al. (2002) ont évalué, 9 ans après l'accident, les relations entre les problèmes de santé et le niveau d'exposition chez les personnes exposées au nuage de MIC. Ces auteurs ont développé un indice individuel d'exposition basé sur le comportement des individus (fuite, protection du visage...), la durée de l'exposition et la distance à l'usine. Ils ont ensuite corrélé cet indice avec les atteintes pulmonaires recensées chez 252 personnes.

Ils concluent que plus l'indice d'exposition est fin (qui tient compte d'un grand nombre de variables), plus la corrélation avec les atteintes des voies respiratoire est bonne. Ce travail propose donc une méthodologie d'évaluation de l'exposition qui semble applicable pour l'évaluation des conséquences sanitaires des accidents industriels.

Acquilla et al. (2005) fait un bilan des actions entreprises et des manques sur le dossier de l'accident de Bhopal. Ces auteurs pointent fortement le manque de caractérisation chimique du nuage et la difficulté à estimer les expositions. Ils reprennent à leur compte les travaux de Dhara et al. (2002) sur le calcul d'un indice d'exposition.

Sriramachari (2005) fait la synthèse des effets pathologiques, toxicologiques et patho-physiologiques mesurés 10 ans après l'accident de Bhopal. Cet auteur rappelle que le MIC n'a pas été le seul produit ayant participé à l'exposition. Il décrit 3 phases successives : aiguë, sub-aiguë et chronique. Les atteintes progressives sont décrites pour le système respiratoire et le cerveau.

Il conclut en rappelant la nécessité d'une approche interdisciplinaire qui contribue à une meilleure compréhension (meilleur diagnostic) et à une plus grande efficacité des traitements.

#### 4.8.3 Autres études pertinentes

Tice et al. (1987) ont exposé des souris B6C3F1 à l'isocyanate de méthyle par inhalation (dans une première étude à 3, 10, et 30 ppm pendant 2 heures et dans une seconde étude à 1, 3 et 6ppm 6 heures/jours pendant 4 jours consécutifs). Des tests de cytotoxicité et de génotoxicité ont été effectués : aberration chromosomique et échanges de chromatides sœurs sur cellules en métaphase de la moelle osseuse, induction de micronoyaux sur érythrocytes polychromatiques, prolifération cellulaire et érythropoïèse dans la moelle osseuse. Les résultats indiquent que le MIC a des effets génotoxiques *in vivo* par inhalation. La gravité des effets est proportionnelle à la dose et à la durée de l'exposition.

Sriramachari et Jeevaratnam (1994) ont étudié chez le rat les effets à long terme sur les poumons, suite à une exposition unique au MIC. Cette étude montre que l'exposition au MIC ainsi qu'à la méthylamine (produit d'hydrolyse du MIC) entraîne des séquelles pulmonaires qui à long terme induisent des fibroses pulmonaires (maladie chronique du poumon). Ces observations sont à relier aux données cliniques obtenues chez les personnes exposées au MIC lors de l'accident de Bhopal.

Mraz et al. (2004) ont recherché si l'isocyanate de méthyle forme des adduits sur les protéines sanguines (globines) chez l'homme et le rat. Les résultats montrent que le MIC forme *in vitro* des adduits aux protéines du sang. Le dosage de ces adduits pourrait servir de biomarqueur d'exposition.

#### 4.8.4 Conclusion

L'accident de Bhopal est très bien documenté et amène les enseignements suivants :

Le méthyl isocyanate a été le premier composé incriminé mais des études expérimentales ont pu identifier également du cyanure et des tri- et dimères de MIC.

Pour cet accident, nous disposons d'observations sur les phases aiguë, sub-aiguë et chronique. Ces observations confirment que les effets observés ne sont pas seulement liés au MIC.

Nous pouvons également retenir que les effets à long terme sont principalement dus à des effets aigus non ou peu réversibles (i.e. atteintes pulmonaires).

Les conséquences des altérations génétiques sont à suivre également en termes de cancérogénèse. Des impacts liés au stress traumatique, notamment sur les troubles reproductifs, peuvent exister également.

Un des enseignements majeurs des études rétrospectives est l'outil développé par Dhara et al. (2002) pour estimer les expositions. Cette méthode tient compte du contexte socio-économique et du comportement des individus lors de l'accident. Elle a été validée par des études de corrélation avec les effets observés.

### **4.9 Cas des polychlorobiphényles (Yusho 1968, Taiwan 1979, Reims 1985, Staten Island 1998, Vénizel 2001)**

#### 4.9.1 Contexte

Comme indiqué dans le tableau 1, plusieurs accidents ont mis en cause des polychlorobiphényles (PCB). Nous distinguerons 2 types d'accident.

Le 1er type correspond aux incendies de transformateurs électriques contenant des PCB.

Le 18 juin 2001, un incendie se déclare sur un site de production de papier et de carton situé à Vénizel (Aisne, France). L'incendie implique 4 transformateurs électriques contenant des PCB. Une fuite de 600 kg de PCB sera constatée.

L'incendie n'a pas eu d'impacts sanitaires mais un suivi médical a été mis en place suite à cet accident.

Un incendie de transformateurs électriques contenant des PCB s'est également produit à Staten Island (New York, Etats-Unis) le 7 septembre 1998. Les transformateurs appartenaient à la société Con Edison. Suite à cet accident, plusieurs personnes appartenant aux services de secours se sont plaintes d'irritations (yeux, peau, gorge) et de divers troubles (maux de tête, fatigue,...).

En janvier 1985 a explosé un transformateur au pyralène implanté dans le sous-sol d'un immeuble d'habitation à Reims. Des PCB et du trichlorobenzène ont été dispersés dans l'immeuble. Des PCDF et PCDD ont vraisemblablement également été dispersés. 343 personnes ont été suivies pendant 5 ans. Dix ans après l'accident, une nouvelle étude épidémiologique a été réalisée sur 205 de ces personnes exposées.

D'autres accidents impliquant des PCB ont été identifiés comme ceux de Lyon Cusset ou de St-Basile le Grand. Mais les données sont trop lacunaires pour que nous les exploitions ici.

Le 2ème type d'accident est une exposition sub-aiguë et chronique par ingestion d'aliments contaminé par des PCB.

En 1968, une fuite de Kanechlor 400 (nom commercial d'un mélange de PCB utilisé comme liquide caloporteur dans le système de chauffage) s'est produite dans une usine de production d'huile de riz au Japon. L'huile contaminée a été commercialisée puis utilisée par les habitants.

Cette huile contaminée va intoxiquer près de 1.800 personnes, entraînant chez ces personnes des troubles graves de santé regroupés sous le terme de « maladie de Yusho » (chloracné, fatigue, céphalées, vertiges, amaigrissement, troubles respiratoires, ...). L'accident sera responsable de 149 décès répertoriés.

En 1979, un accident similaire s'est produit à Taiwan. Une huile de riz également contaminée au Kanechlor 400 va entraîner la contamination de près de 2000 personnes. Ces personnes présentent les mêmes symptômes que ceux observés à Yusho (maladie de Yu-cheng).

Notons que dans tous ces cas, outre l'exposition aux PCB eux-mêmes, il se produit une exposition variable mais relativement importante aux chlorofuranes (PCDF). Les PCDF résultent de l'oxydation des PCB. Ils sont soit présent en tant qu'impuretés au départ, soit issus de la combustion ou du vieillissement des PCB. La participation des PCDF aux effets toxiques des PCB existe probablement dans de nombreux cas, mais est difficile à préciser.

#### 4.9.2 Données recueillies sur les accidents de transformateurs (Vénizel et Staten Island)

La recherche bibliographique sur l'incendie de Vénizel, nous a permis d'identifier une évaluation des risques sanitaires menée par la DRASS du Nord Pas-de-Calais et l'INVS (Sarhou et al. 2002). Il n'a pas été trouvé d'autres références bibliographiques relatives à cet accident.

L'étude de Sarhou et al. (2002) présente l'évaluation des risques sanitaires suite à des expositions aiguës ou chroniques et les différentes mesures prises à la suite de l'incendie de Vénizel. Ces auteurs présentent également les résultats du suivi épidémiologique réalisé sur plusieurs populations exposées au moment de l'accident (ouvriers de l'usine, sauveteurs, riverains). L'évaluation des risques a été menée selon les méthodologies classiques. Les voies d'exposition par inhalation et par ingestion ont été retenues. Les résultats de l'ERS permettent de conclure à des risques sanitaires négligeables, compte tenu des scénarii d'expositions aiguës ou chroniques envisagés. Le suivi épidémiologique a été mené sur 6 mois après l'accident et n'a pas permis de mettre en évidence des troubles attribuables à l'accident.

La recherche bibliographique réalisée ne nous a permis d'identifier qu'une seule étude sur l'incendie de Staten Island (Kelly et al. 2002).

Kelly et al. (2002) ont réalisé une étude épidémiologique pendant 9 mois chez 58 secouristes (pompiers, ambulanciers,...) présents sur les lieux au moment de l'incendie. L'étude épidémiologique montre l'apparition d'effets aigus (signes irritatifs pulmonaires et ophtalmologiques, troubles neurologiques tel que maux de tête et fatigue), effets sans gravité particulière et disparaissant au bout de quelques jours. Il n'a pas été mis en évidence de signes cliniques (chloracné par exemple) témoignant d'une exposition importante aux PCB. L'étude ne montre pas de troubles à long terme suite à cet accident.

Concernant l'accident de Reims, Cordier et al. (1996) ont publié le résultat du suivi médical réalisé après 10 ans sur 205 personnes exposées. Quatre groupes ont été constitués selon le niveau d'exposition (faible, moyennement, nettement et fortement exposé). Aucune information n'est donnée sur la méthode utilisée pour réaliser ce classement.

Les données collectées 10 ans après l'accident montrent :

- qu'aucune corrélation n'a pu être établie pour les signes cliniques et les bilans sanguins, y compris pour le groupe des personnes fortement exposées,
- une incidence de cancer du rein chez les hommes et du cancer du sein chez les femmes exposées supérieure à celle de la population générale.

Les auteurs concluent que cette augmentation du nombre de cancers ne peut pas être directement reliée à l'exposition mais que cette hypothèse ne peut pas non plus être rejetée.

#### 4.9.3 Données recueillies sur les accidents par intoxication alimentaire (maladies de Yusho et Yu-cheng)

La littérature scientifique sur les accidents du Yusho et du Yu-Cheng est relativement abondante.

Des suivis épidémiologiques ont été réalisés sur des populations exposées. Ces suivis ont été effectués sur des périodes suffisamment longues pour observer des effets à long terme. D'autres études ont porté sur l'identification de biomarqueurs.

##### o Incidences sur la mortalité :

Kuratsune et al. (1987) ont mené une étude épidémiologique portant sur les causes de décès chez les personnes contaminées au Japon en 1968. Cette étude s'est intéressée à 1761 décès survenus sur une période de 15 ans après l'accident. Il n'a pas été mis en évidence d'augmentation des cancers de l'oesophage, de l'estomac, du rectum, du colon, du pancréas, des poumons ou de l'utérus. Par contre, chez les personnes exposées, il est relevé une fréquence plus élevée de décès dus à des cancers du foie (néoplasmes malins?). Cette augmentation est significative seulement chez les hommes.

Tsai et al. (2007) ont réalisé une étude de suivi épidémiologique sur 24 ans, après l'accident de Taiwan, afin d'étudier les causes de décès liés à la contamination par les PCB. Les données recueillies ont été comparées à celles de la population générale taiwanaise. Les résultats montrent une augmentation du taux de mortalité parmi la population masculine, due à des pathologies hépatiques, ceci dans les premières années suivant l'accident. A long terme, une augmentation significative du nombre de décès liés à des cas de SLE (lupus érythémateux disséminé : maladie inflammatoire chronique), a été observée parmi la population féminine. Aucune différence significative n'a pu être relevée concernant le taux d'incidence de cancers. Les auteurs concluent, face au nombre de cas de SLE, à la nécessité d'évaluer les effets immunologiques à long terme d'une exposition aux PCB, qui, expérimentalement présentent des effets immuno-toxiques avérés.

##### o Incidences sur le développement embryonnaire :

Rogan et al. (1988) ont réalisé une étude épidémiologique, 6 ans après la contamination aux PCB à Taiwan. L'étude a porté sur les anomalies observées chez les enfants exposés *in-utero* en comparaison à des témoins non-exposés. Ces auteurs montrent une fréquence plus élevée d'anomalies (dents, peau, gencives, ongles et poumons) chez les enfants exposés par rapport aux témoins. Ces résultats montrent que la contamination *in-utero* aux PCB induit des anomalies au niveau de l'ectoderme au cours du développement du fœtus.

Wang et al. (2003) ont recherché les effets de la contamination aux PCB du foetus *in-utero* ou de l'enfant par le lait maternel et son impact sur le développement dentaire chez l'enfant. Un groupe d'enfant (n=73) nés de mères contaminées lors de l'accident de Taiwan a été comparé avec un groupe contrôle (n=75). Ces auteurs montrent des anomalies au niveau dentaire chez les enfants exposés aux PCB. De plus, ils ont mis en évidence une relation entre l'augmentation significative de l'incidence d'anomalies dentaires et le taux de PCB dans le sang des mères et également en rapport avec la durée d'allaitement.

Guo et al. (2000) ont étudié l'impact de l'exposition *in-utéro* aux PCB sur les fonctions de reproduction masculine. L'étude a été menée 19 ans après l'accident de Taiwan, sur les spermatozoïdes d'hommes exposés *in-utero* aux PCB en comparaison à celui de témoins non-exposés. Les auteurs montrent une diminution de la mobilité, des anomalies morphologiques ainsi que des capacités de pénétration ovocytaire réduites pour les spermatozoïdes des sujets exposés *in-utéro* aux PCB.

Lai et al. (2001) ont réalisé une étude épidémiologique concernant l'impact de la contamination *in-utéro* par les PCB lors de l'accident de Taiwan, sur les capacités cognitives chez l'enfant. Cette étude menée pendant 13 ans, a porté sur un groupe de jeunes taiwanais exposés *in-utero* (n=118) ou non (n=118).

Différents tests ont été utilisés afin de déterminer les degrés de développement cognitif chez les sujets étudiés, afin d'identifier les possibles retards. L'étude permet de mettre en évidence un développement cognitif retardé chez les enfants exposés *in-utéro* par rapport aux sujets témoins. Les auteurs concluent que l'exposition prénatale aux PCB a des effets néfastes à long terme sur le développement cognitif chez l'homme.

- Incidences sur les fonctions de reproduction :

Yu et al. (2000) ont étudié l'impact de l'accident de Taiwan sur les fonctions de reproduction chez la femme. L'étude épidémiologique a été réalisée 15 ans après l'accident et menée sur un groupe de 668 femmes taiwanaises exposées (n=356) ou non (n=312) à l'huile de riz contaminée aux PCB. Les résultats montrent une fréquence plus élevée d'anomalies du cycle menstruel chez les femmes exposées. Il a été également montré une augmentation de la mortalité infantile chez les enfants des femmes exposées.

Hsu et al. (2005) ont travaillé sur les effets de l'exposition *in-utéro* aux PCB lors de l'accident de Taiwan, sur les taux d'hormones sexuelles chez le jeune homme. Une étude, 16 ans après l'accident, a été menée sur un groupe de jeunes hommes taiwanais exposés *in-utéro* (n=60) ou non (n=61). Les principaux résultats indiquent une augmentation significative des taux circulants d'oestradiol et de FSH (Follicle Stimulating Hormone) ainsi qu'une diminution du taux de testostérone chez les jeunes hommes pubères exposés *in-utéro* aux PCB.

Yang et al. (2005) ont réalisé une étude épidémiologique concernant les capacités reproductives chez des jeunes filles en âge de puberté nées de mères exposées aux PCB lors de l'accident de Taiwan. L'étude porte sur 48 filles exposées (n=27) ou non (n=21). Les résultats montrent des anomalies au niveau du cycle menstruel chez les femmes issues de mères exposées aux PCB, avec un cycle plus court que chez les sujets contrôles. De plus, une augmentation significative des taux d'hormones sexuelles (oestradiol et FSH) a été constatée chez les sujets exposés.

- Biomarqueurs d'exposition au PCB :

Lucier et al. (1990) ont effectué des mesures d'activité de deux enzymes placentaires (l'aryl hydrocarbure hydroxylase et l'éthoxyrésorufine O-dééthylase) chez les femmes enceintes exposées aux PCB lors de l'accident de Taiwan. L'activité de ces deux enzymes a été comparée à celle de sujets témoins. Les résultats montrent que l'activité de ces deux protéines est 100 fois supérieure chez les femmes exposées par rapport aux témoins. Cette étude montre que la mesure de l'activité de ces deux enzymes peut être utilisée comme marqueur d'exposition aux PCB.

Lambert et al. (2006) ont effectué des mesures d'activité d'une enzyme, le cytochrome P450 (CYP1A2), dans un groupe de sujets exposés aux PCB lors de l'accident de Taiwan (n=174) et par comparaison à des témoins non exposés (n=134). Les auteurs comparent les niveaux d'induction aux teneurs sériques en PCB et aux effets cliniques rapportés chez les personnes exposées. Ces auteurs montrent que l'activité de l'enzyme CYP1 est doublée (R<sup>2</sup>= 0.62) chez les sujets exposés aux PCB par rapport aux témoins. Ils indiquent également que la mesure de l'activité de cette enzyme peut être utilisée comme marqueur d'exposition aux PCB et aux dioxines.

#### 4.9.4 Conclusion

La littérature pertinente pour les accidents impliquant des PCB est abondante, notamment concernant les accidents du Yusho et du Yu-cheng, avec un recul assez important pour permettre d'évaluer aussi bien les effets aigus que chroniques.

Les données recueillies pour les incendies de transformateurs de Vénizel et de Staten Island n'indiquent pas d'effets à long terme. Au regard des observations réalisées pour les accidents du Yusho et du Yu-cheng, il semble que les suivis épidémiologiques étaient trop courts pour observer des effets à long terme : pour Vénizel, le suivi n'a duré que 6 mois, et 9 mois pour Staten Island. Toutefois, les doses d'exposition étaient beaucoup plus faibles.

Les données recueillies pour les expositions par voie alimentaire sont plus intéressantes car elles montrent que des effets sont observables bien après l'accident (19 ans pour l'étude de Guo et al. 2000). Ces effets à long terme portent essentiellement sur des altérations des fonctions de reproduction chez la femme et chez l'homme, des atteintes du développement embryonnaire mais également sur une augmentation de la mortalité par cancer ou maladies immunologiques.

Pour ces expositions aux PCB, des études réalisées sur les personnes exposées montrent que les enzymes de biotransformation liés au cytochrome P450 pourraient être utilisés comme biomarqueurs d'exposition.

Il est important de noter que les produits de pyrolyse des PCB peuvent être impliqués dans les effets sanitaires observés. Parmi ces produits de pyrolyse, on trouve les polychlorodibenzofuranes (PCDF) et les polychlorodibenzodioxines (PCDD). Ceci est particulièrement vrai pour les incendies de Vénizel et de Staten Island. Cette hypothèse peut être également avancée pour les accidents du Yusho et du Yu-cheng car l'huile de riz est communément utilisée comme huile de cuisson en Asie et les PCB étaient utilisés comme fluide caloporteur pour la fabrication de l'huile de riz.

Ceci démontre qu'il est nécessaire de bien caractériser la nature chimique de l'exposition avant d'étudier les corrélations à des effets observés.

## **4.10 Cas des dioxines (Seveso, 1976)**

### **4.10.1 Contexte**

L'usine chimique Icmesa était située à Seveso-Meda (Italie) et produisait des parfums ainsi que des produits pharmaceutiques. Le département B de l'usine assurait la production de TCP (2,4,5-trichlorophénol). Le TCP est une substance intervenant dans la fabrication d'herbicides ainsi que d'antiseptiques. Au cours de la réaction de synthèse du TCP se forme, sous l'action de la chaleur, un co-produit : la 2, 3, 7, 8-tétrachlorodibenzodioxine (TCDD ou dioxine dite de « Seveso »).

Le 10 juillet 1976, au niveau du réacteur où le TCP est produit, une défaillance matérielle a entraîné une augmentation de chaleur et de pression puis une explosion de ce réacteur. Un rejet gazeux contenant de la TCDD s'est produit pendant une heure, touchant les communes environnantes dont celle de Seveso. La fuite sera estimée, selon les études, de 200 g à 40 kg de TCDD rejetés dans l'atmosphère.

Le nuage toxique va entraîner de graves conséquences sur la faune (au total 81.000 animaux sont morts ou abattus suite à l'accident) et 2.000 ha de sols sont contaminés.

NB. En périphérie, une mortalité élevée de lapins a été observée les jours suivant l'accident, avec un syndrome hémorragique. Elle a pu être attribuée à une intoxication aiguë par la TCDD. Toutefois, cette mortalité sévissait en d'autres endroits et semble en fait liée à une maladie virale, bien identifiée depuis en Europe.

Suite à l'accident, le nombre de personnes exposées sera estimé à près de 220.000. Parmi celles-ci, 193 personnes, en majorité des enfants et adolescents, présenteront des lésions essentiellement au niveau de la peau (chloracné sur tout le corps). Un suivi médical sera mis en place par les autorités. Aucun décès n'a été observé.

### **4.10.2 Données recueillies**

Les données disponibles sur l'accident de Seveso sont très nombreuses. De plus, les suivis des populations exposées permettent d'identifier des effets sanitaires sur une longue période.

Mastroiacovo et al. (1988) ont mené une étude concernant le risque tératogène suite à l'accident de Seveso. L'attention s'est portée sur l'incidence des malformations observées chez le nouveau-né. Les auteurs ont étudié 15.291 naissances survenues sur une période de 5 ans après l'accident, dans la population présente ou non au moment de l'accident dans les zones exposées. Cette analyse n'a pas permis de mettre en évidence une augmentation significative du taux de malformations après l'accident.

Bertazzi (1991) fait la synthèse, 14 ans après l'accident, des effets sanitaires observés ainsi que les causes de mortalité observées chez les personnes exposées. Cet auteur met en évidence des séquelles liées à des effets aigus réversibles tels que la chloracnée ou des neuropathies et des modifications métaboliques au niveau du foie. La mortalité due à des maladies cardiovasculaires semble augmenter chez les personnes exposées. Par contre, il n'a pas été démontré une incidence de l'exposition sur la mortalité due aux cancers. Toutefois, cet auteur précise que des investigations supplémentaires semblent nécessaires pour certains types de cancers.

Bertazzi et al. (1992) ont étudié les causes de mortalité de 19 637 jeunes (de 1 à 19 ans) exposés à la TCDD, sur une période de 10 ans après l'accident. Ces données ont été comparées aux causes de 10 000 décès de personnes n'ayant pas été exposées et n'ayant pas vécu dans les zones contaminées. Les résultats collectés ne permettent pas de mettre en évidence de différences concernant les causes de décès chez les personnes exposées ou non. Les auteurs concluent en pointant les limites méthodologiques rencontrées lors de cette étude (nombre de décès étudiés insuffisant, temps de latence trop court, données concernant les causes de décès insuffisantes), et aborde la nécessité d'une étude plus longue.

Landi et al. (1998) ont évalué les taux plasmatiques en TCDD chez les personnes exposées (n=62) ou non (n=59) lors de l'accident de Seveso. Des dosages sanguins ont été effectués chez ces personnes 20 ans après l'accident. Les résultats montrent que le taux plasmatique de TCDD est supérieur chez les personnes exposées par rapport aux contrôles. De plus, ce taux décroît en fonction de l'éloignement du site de l'accident au moment de l'exposition au nuage toxique de TCDD. Enfin, il est constaté des taux supérieurs chez les femmes que chez les hommes. Cette différence ne s'explique pas par des différences au niveau de l'exposition mais serait liée au métabolisme et à l'élimination de la TCDD dans l'organisme. Les auteurs concluent que le taux élevé de TCDD chez les femmes explique les effets observés sur les fonctions de reproduction, le développement de leurs enfants et certains cancers.

Mocarelli et al. (2000) ont recherché si l'accident de Seveso a eu un impact sur le sexe ratio des enfants nés de parents exposés à la TCDD. Cette étude a été menée sur une période de 20 ans après l'accident. Les dosages sanguins de la TCDD effectués chez les parents (239 hommes et 296 femmes) dans les mois après l'accident ont été utilisés. Les résultats indiquent une diminution du sexe ratio homme/femme chez les enfants nés de parents exposés à la TCDD (diminution du nombre de naissances masculines). Cet effet persiste des années après l'exposition. La diminution du nombre de naissances masculines a été mise en relation avec un taux sanguin élevé de TCDD chez le père. De plus, cet effet est accentué lorsque le père a été exposé à la TCDD avant ses 19 ans. Les auteurs concluent que la période avant et pendant la puberté est très sensible à l'exposition aux dioxines chez l'homme, et que celle-ci a un impact sur les capacités reproductives.

A l'analyse rétrospectives des études épidémiologique, Bertazzi et al. (1999, 2001) ont montré une augmentation des cancers lymphopoiétiques avec un séquençage dans le temps. Les risques de maladie de Hodgkin sont supérieurs au cours des dix premières années après l'exposition, alors que les risques de cancers non-Hodgkiniens et de leucémie myeloïde sont supérieurs après 15 ans.

Warner et al. (2002) ont étudié l'incidence de survenue de cancer du sein chez les femmes exposées à la TCDD lors de l'accident de Seveso. Cette étude a été menée, 20 ans après l'accident (de 1996 à 1998), sur 981 femmes ayant été exposées à la TCDD. Des dosages sanguins de la TCDD réalisés chez ces mêmes femmes dans les mois suivant l'accident ont servi à établir, si elles existent, des relations causales entre exposition et incidence de survenue du cancer du sein. Les résultats indiquent que 15 cas de cancers du sein sont recensés. Les dosages sanguins chez ces 15 femmes permettent d'établir une relation dose-réponse entre l'exposition à la TCDD et l'augmentation du risque de survenue du cancer du sein. Toutefois, les auteurs nuancent ces résultats comme étant des données préliminaires sur la relation de l'exposition à la TCDD et le risque de cancer du sein, ceci du fait de l'âge des femmes participant à l'étude (moyenne d'âge de 40 ans). En effet, les différentes études épidémiologiques sur le cancer du sein, montrent une augmentation du risque de ce cancer avec l'âge et pour la période 40-55 ans. Il est donc souligné la nécessité de poursuivre le suivi de ces femmes.

Eskenazi et al. (2002) ont évalué l'incidence de survenue de cas d'endométriose, 1<sup>ère</sup> cause d'infertilité féminine, chez les femmes exposées à la TCDD. Cette étude a été menée 20 ans après l'accident sur 601 femmes âgées de moins de 30 ans au moment de l'accident. L'enquête épidémiologique a montré une augmentation, mais non-significative, du nombre de cas d'endométriose chez ces femmes. Les auteurs concluent en la nécessité d'études supplémentaires utilisant des techniques d'analyse moins invasives.

Pesatori et al. (2003) ont réalisé une synthèse des résultats de différentes études afin d'évaluer l'évolution des effets sanitaires chez les personnes exposées lors de l'accident de Seveso, en fonction du temps (jusqu'à 20 ans après l'accident).

A court et moyen terme, les principaux effets liés à l'accident sont des atteintes cutanées (chloracné). Toutefois, les auteurs précisent que l'identification d'autres effets liés à la contamination a été limitée par différents facteurs (manque de données, difficultés d'investigation sur la zone de l'accident, ...).

A long terme, il a été constaté une augmentation de la mortalité liée à des maladies cardiovasculaires et pulmonaires. Les auteurs nuancent également ces résultats mettant en avant une implication certaine de la contamination à la TCDD dans l'augmentation de la mortalité, mais couplée à d'autres facteurs tel que le stress post-traumatique de l'accident ou le comportement tabagique des personnes exposées. L'augmentation de l'incidence de certains types de cancers, digestifs, lymphopoiétique et hématopoiétique, semble être liée à l'exposition à la TCDD.

Des limites méthodologiques ont été également soulignées, tel que le manque de recul (temps après l'accident trop court) ou encore la taille limitée de la population exposée. Les auteurs concluent que les résultats présentés ne sont pas des conclusions définitives mais permettent d'envisager d'autres études complémentaires, notamment avec un suivi plus long.

Eskenazi et al. (2003) ont étudié, 20 ans après, les problèmes de grossesse chez 510 femmes (n=888 grossesses) ayant été exposées à la TCDD lors de l'accident de Seveso. Différents aspects ont été évalués, tels que la taille et le poids du nouveau-né par rapport au temps de gestation ou le nombre de cas d'avortements spontanés. Les principaux résultats ne permettent pas de mettre en évidence un lien entre l'exposition à la TCDD et l'incidence de problèmes durant la grossesse. Toutefois, les auteurs précisent que les effets de l'exposition à la TCDD sur la grossesse ne sont peut être pas encore visibles. En effet, il a été montré que plus le sujet est jeune au moment de l'exposition, plus il sera sensible à cette exposition. Or, les femmes étant très jeunes au moment de l'accident n'ont, pour la plupart, pas encore été enceintes. Cette hypothèse nécessite donc la poursuite du suivi sanitaire.

Alaluusua et al. (2004) ont étudié l'impact de l'accident de Seveso sur l'incidence d'apparition d'anomalies au niveau dentaire. Cette étude a été menée, 25 ans après l'accident, sur 113 personnes exposées à la TCDD (n=48 ; âgées de moins de 10 ans au moment de l'accident) ou non (n=65). Il est constaté une augmentation du nombre d'aberrations dentaires chez les sujets exposés. Elle est positivement et significativement corrélée avec le taux sanguin de TCDD chez ces personnes. Les auteurs concluent en un effet néfaste de la TCDD au cours de l'organogenèse dentaire. Ceci est d'autant plus vrai que le sujet est jeune au moment de l'exposition.

#### 4.10.3 Autre étude

Hurst et al. (2000) ont étudié, chez le rat en gestation, les effets tératogènes suite à une exposition unique par voie orale à la TCDD. Les résultats indiquent que la TCDD a des effets tératogènes *in vivo* pour une exposition *in-utéro*.

#### 4.10.4 Conclusion

L'accident de Seveso est particulièrement intéressant car l'exposition était typiquement aiguë et un suivi épidémiologique à long terme a été réalisé.

Des données sur des effets à court, moyen et long terme sont disponibles. De plus, les teneurs sanguines, bien qu'ayant été estimées *a posteriori* longtemps après l'accident, permettent de déterminer les degrés d'exposition et ainsi d'établir des relations causales avec les effets sanitaires observés.

Les tissus lymphatiques et hématopoiétiques semblent être les cibles principales des dioxines. Ceci est également observé par d'autres études comme celles sur l'incinération (Viel et al 2000, Floret et al. 2003, INVS 2006, Floret et al. 2007).

Les travaux réalisés à Seveso ont mis en évidence des différences d'effets en fonction du sexe de la personne exposée. L'âge au moment de l'exposition semble également un facteur important : les périodes *in-utero* et infantiles semblent être des périodes très sensibles.

De nombreux auteurs mentionnent également l'existence d'un temps de latence pour l'observation d'effets à long terme (15 à 20 ans pour certains cancers).

## **4.11 Bilan de l'analyse rétrospective**

A l'issue de cette analyse des données de la littérature, les principaux résultats de l'étude rétrospective sont les suivants :

1. L'analyse de la littérature scientifique indique que :
  - le nombre d'accidents industriels bien documentés est faible,
  - les substances émises sont variées ; on trouve des HAP, du CVM, des pesticides, des PCB ou de la dioxine. Toutes ces substances peuvent déclencher des effets à long-terme, survenant plus ou moins longtemps après des effets aigus (effets cancérogènes ou reprotoxiques par exemple),
  - bien que ces accidents aient contribué à exposer un nombre très important de personnes, les évaluations des risques sanitaires sont généralement rares ou partielles, celles que nous avons identifiées concluent pour la plupart à des risques chroniques négligeables ou acceptables ;
  - de plus, peu d'études épidémiologiques rétrospectives ont été réalisées ; les accidents ayant entraîné un suivi sont essentiellement ceux de Bhopal et de Seveso. Pour l'accident d'AZF, un suivi est prévu mais nous n'aurons les résultats que dans quelques années.
2. Les données collectées montrent également que quelle que soit la substance émise, il serait possible d'utiliser des biomarqueurs d'exposition (i.e. dosages de métabolites urinaires ou d'activités enzymatiques spécifiques) ou des biomarqueurs d'effets (i.e. adduits ou aberrations chromosomiques) pour évaluer les effets et les expositions et éventuellement assurer un suivi des populations exposées.

A ce jour, nous pouvons donc conclure que des expositions aiguës peuvent entraîner des conséquences sanitaires à long terme. Ces effets sont soit les conséquences des effets aigus (i.e. atteintes pulmonaires irréversibles), soit l'apparition de maladies chroniques (i.e. cancers, troubles de la reproduction ou du développement).

## **5 Méthodologies d'évaluation des risques**

---

### **5.1 Objectifs :**

Depuis plusieurs années, aux niveaux national et international, des méthodes d'évaluation des risques sanitaires ont été développées pour évaluer les impacts des émissions industrielles. De manière simplifiée, ces méthodes sont basées sur du calcul (ESR, VSEI<sup>3</sup>), sur des enquêtes (épidémiologie) ou sur de l'analyse chimique (biomonitoring).

Dans une optique de prévention des risques, nous nous sommes exclusivement intéressés aux méthodes basées sur le calcul car, par modélisation des expositions, il est possible de conclure à des risques acceptables ou inacceptables.

De plus, nous n'avons pas prétention à fixer une méthodologie d'évaluation des risques à long terme associés à des expositions aiguës.

Notre objectif dans ce chapitre est prioritairement de recenser et comparer les méthodologies existantes, afin d'identifier s'il existe déjà des outils de prise en compte des risques qui nous concernent dans ce travail.

---

<sup>3</sup> ESR : Evaluation simplifiée des risques (site et sols pollués), VSEI : volet sanitaire des études d'impact (dossier ICPE)

Dans un second temps et si nécessaire, notre objectif est de proposer des pistes d'amélioration ou de développement des outils existants qui tiennent compte de la particularité des expositions qui nous intéressent.

## **5.2 Historique**

Comme rappelé dans Record (2005), l'évaluation des risques est née aux Etats Unis, au début des années 1980, des travaux du *Scientific Committee On Problems of the Environment*. Elle a été développée par le *National Research Council (NRC)* et la *United States Environmental Protection Agency (US-EPA)*. Selon la définition donnée par le NRC en 1983, l'évaluation des risques sanitaires est « ...l'utilisation de faits [scientifiques] pour définir les effets sur la santé d'une exposition d'individus ou de populations à des matériaux ou à des situations dangereuses ».

L'intention était de développer un cadre méthodologique permettant d'utiliser des résultats de recherche dans des stratégies de gestion du risque sanitaire scientifiquement fondées : définition de valeurs limites d'exposition humaine, de normes d'émission ou de dépollution, mais aussi établissement de priorités dans le calendrier des réglementations et des programmes de recherche. Ce type d'analyse permet de traiter tant des situations génériques, à l'échelle d'une population entière indéfinie (par exemple pour déterminer des concentrations maximales autorisées de certaines substances dans des produits de consommation), que des cas spécifiques ou ponctuels d'exposition d'une population locale en lien avec une activité ou source de nuisance particulière (par exemple une installation industrielle).

Cette démarche a été reprise au niveau de l'Union Européenne (Directive 93/67/CEE de la commission du 20 juillet 1993 établissant les principes d'évaluation des risques pour l'homme et pour l'accroissement des substances nouvelles et le règlement CE n°1488/94 de la commission du 28 juin 1994 établissant les principes d'évaluation des risques pour l'homme et pour l'environnement présentés par les substances existantes).

En France, l'article 19 de la loi sur l'air du 30 décembre 1996 exige que les effets sur la santé soient inclus explicitement dans les études d'impact réalisées dans le cadre des installations classées pour la protection de l'environnement (industrielles et agricoles) ou lors de projets d'aménagement (projets routiers, ferroviaires,...). L'objectif est l'évaluation quantitative des risques sanitaires (conséquences éventuelles sur la santé des populations) liés à la future installation en situation de fonctionnement normal. Elle a pour but d'identifier les effets imputables au projet vis-à-vis de l'homme dans le cadre d'une exposition chronique. L'évaluation des risques est menée sur la base des connaissances techniques et scientifiques du moment.

## **5.3 Méthodologies d'évaluation des risques**

En France, la méthodologie d'évaluation des risques s'appuie sur deux référentiels principaux :

- Celui de l'INERIS (Institut National de l'Environnement et des risques) : Évaluation des risques sanitaires dans les études d'impact des installations classées – Risques dus aux substances chimiques. Version définitive, 2003. Institut National de l'Environnement et des risques. 152 pages
- Celui de l'InVS (Institut de Veille Sanitaire) Guide pour l'analyse du volet sanitaire des études d'impact, 2000, 49 pages

Dans un premier temps, il est nécessaire de cadrer l'étude et d'en fixer les limites. Ceci est réalisé au cas par cas, par l'analyse des données existantes en terme d'occupation de la zone (identification des populations riveraines, des activités humaines ...) et en terme de choix des polluants traceurs du risque.

Puis, la méthode d'évaluation des risques sanitaires se décompose classiquement en quatre étapes principales auxquelles s'ajoute une discussion sur les incertitudes. Ces quatre étapes sont présentées ci-dessous.

### **5.3.1 L'identification des dangers**

Un danger est un effet sanitaire indésirable. Il peut s'agir du changement de l'aspect d'un organe ou d'une altération transitoire ou définitive d'une ou plusieurs de ses fonctions, de troubles du comportement, d'une malformation fœtale ou d'un retard de croissance, d'une mutation génétique, d'une tumeur bénigne ou maligne, au pire d'un décès. Concernant les pollutions chimiques, le danger est un effet toxique lié à l'action d'une ou plusieurs molécules sur l'organisme humain.

On distingue deux grands types d'effets en fonction de l'intensité et de la durée du contact : les effets aigus et les effets chroniques.

Les effets aigus sont des troubles liés à une exposition courte mais à forte dose. Généralement, ils sont immédiats ou surviennent à court terme (quelques heures à quelques jours) et disparaissent spontanément quand cesse l'exposition, si celle-ci n'a pas occasionné de désordres irréversibles. Les effets chroniques sont des troubles en rapport avec une exposition faible et prolongée. Ils surviennent en général avec un temps de latence qui peut atteindre plusieurs mois, voire des décennies, et sont habituellement irréversibles en l'absence de traitement.

Le danger est identifié à partir d'études ayant permis d'établir une relation causale entre la survenue d'un ou plusieurs effets toxiques sur un organisme vivant, et l'exposition à une substance chimique, selon le type de contact (voie d'exposition, intensité, durée) considéré dans l'évaluation.

Les informations utiles sur les dangers liés à une exposition à un agent chimique sont pour l'heure essentiellement issues d'expérimentations animales ou, plus rarement, d'études réalisées chez l'homme. L'épidémiologie présente l'avantage d'éviter l'incertitude liée à la transposition à l'espèce humaine d'une toxicité uniquement prouvée chez d'autres espèces, et concerne des voies et des modalités d'exposition réellement observées en population humaine. Elle est souvent issue d'observations réalisées en milieu professionnel, où les expositions sont plus fortes, moins composites et mieux renseignées qu'en situation environnementale. Toutefois, les données épidémiologiques peuvent être insuffisantes en raison de la taille réduite des effectifs de sujets exposés, du manque d'information sur les covariables (variables qu'il est nécessaire de prendre en compte dans l'étude de la relation entre un facteur de risque et une maladie ; par exemple, le tabagisme pour l'étude de la relation entre l'exposition à un agent toxique et la survenue de cancer de poumon), ou encore sur les voies d'exposition. Quand elles font défaut, l'attitude qui prévaut est de suspecter un effet nocif sur l'être humain si la substance s'est avérée dangereuse lors d'études animales. Ces données sont en général recueillies pour des expositions expérimentales beaucoup plus intenses que celles mesurées en exposition environnementale, afin de remédier au problème de puissance statistique (capacité d'une étude de déceler une différence donnée entre deux groupes lorsque cette différence existe vraiment dans la population) rencontré dans la plage des faibles doses et des faibles risques qui leur sont associés.

### **5.3.2 Les relations dose-réponse**

La relation dose-réponse, spécifique d'une voie d'exposition, établit un lien entre la dose de substance mise en contact avec l'organisme et l'occurrence d'un effet toxique jugé critique. Cette fonction est synthétisée par une entité numérique appelée Valeur Toxicologique de Référence (VTR).

Deux catégories de relation dose-réponse sont considérées en évaluation des risques, selon des hypothèses conventionnelles sur les mécanismes mis en jeu dans la survenue des effets toxiques.

- Effets toxiques à seuil (« déterministes »)

Ils correspondent aux effets aigus et à certains effets chroniques non cancérogènes, non génotoxiques et non mutagènes, dont la gravité est proportionnelle à la dose. Selon cette approche classique de la toxicologie, les effets ne surviennent que si une certaine dose est atteinte et dépasse les capacités de détoxification, de réparation ou de compensation de l'organisme : il existe donc une dose limite en-dessous de laquelle le danger ne peut apparaître. Le danger n'a théoriquement pas lieu de survenir si ces seuils ne sont pas dépassés.

↳ Pour une exposition par voie orale (ou cutanée), la VTR est appelée dose journalière admissible (DJA) et s'exprime en mg/kg.j (milligramme de substance chimique par kilogramme de poids corporel et par jour). La DJA correspond à la quantité de toxique, rapportée au poids corporel, qui peut être administrée à un individu sans provoquer d'effet nuisible, en l'état actuel des connaissances.

On peut également trouver d'autres expressions de la VTR par voie orale : Oral Reference Doses (US-EPA), Minimal Risk Levels (ATSDR), Tolerable Daily Intakes (OMS, RIVM).

↳ Pour la voie respiratoire, il est convenu d'utiliser la concentration admissible dans l'air (CAA), encore appelée concentration tolérable (CT), qui s'exprime en  $\text{mg}/\text{m}^3$  ou en  $\mu\text{g}/\text{m}^3$  (milligramme ou microgramme de substance chimique par mètre cube d'air ambiant). Elle définit la teneur maximale théorique en composé toxique de l'air ambiant qu'un individu peut inhaler sans s'exposer à un effet nuisible.

D'autres expressions de cette VTR existent également : Reference Concentrations (US-EPA), Minimal Risk Levels (ATSDR), Tolerable Daily Intakes (OMS, RIVM).

Les VTR des effets à seuil sont généralement établies selon la méthode dite « DSENO<sup>4</sup>/facteurs d'incertitude ». La DSENO (dose sans effet nocif observé) est le plus fort niveau d'exposition n'ayant pas provoqué d'effet observable au cours d'un essai expérimental ou d'une étude épidémiologique. Cette dose – ou cette concentration dans l'air – est divisée par le produit de plusieurs facteurs d'incertitude qui tiennent compte de :

- la variabilité inter-espèce (transposition animal-homme de données expérimentales) ;
- la variabilité intra-espèce (sensibilité particulière de certains individus) ;
- l'inadéquation de la durée de l'étude (si la période d'observation est insuffisante) ;
- l'usage d'une DMENO<sup>5</sup> (dose – ou concentration – minimale avec effet nocif observé) plutôt qu'une DSENO ;
- l'inadéquation de la voie d'exposition (par exemple transposition à la voie orale des données observées par voie respiratoire) ;
- et d'éventuels défauts d'information sur un effet toxique particulier ou insuffisances méthodologiques de l'étude.

Le nombre de facteurs d'incertitudes – ou de sécurité – et leur poids respectif sont variables d'une équipe de scientifiques à une autre, si bien qu'il peut exister des VTR numériquement différentes pour une même substance et une même voie d'exposition, en fonction des organismes qui les établissent.

Les VTR sont définies pour un temps d'exposition donné : exposition aiguë (quelques heures à quelques jours), subchronique (quelques jours à quelques mois) ou chronique (une à plusieurs années). Il convient de vérifier l'adéquation des VTR utilisées dans l'évaluation des risques avec la durée d'exposition considérée dans l'étude.

- Effets toxiques sans seuil (« stochastiques »)

Il s'agit, pour l'essentiel, des effets cancérigènes génotoxiques (et des mutations génétiques), pour lesquels la fréquence – mais non la gravité – est proportionnelle à la dose. Ces effets réputés sans seuil pourraient apparaître quelle que soit la dose reçue par l'organisme.

La VTR est alors un excès de risque unitaire (ERU) de cancer. Spécifique d'une voie d'exposition et d'un effet, l'ERU<sup>6</sup> est la probabilité supplémentaire – par rapport à un sujet non exposé – qu'un individu contracte un cancer s'il est exposé toute sa vie à une unité de dose du composé chimique cancérigène.

↳ Pour la voie orale (et cutanée), l'ERU est l'inverse d'une dose et s'exprime en  $(\text{mg}/\text{kg}\cdot\text{j})^{-1}$ . Il fournit la probabilité individuelle, théorique, de contracter un cancer pour une exposition vie entière égale à 1  $\text{mg}/\text{kg}\cdot\text{j}$  de produit toxique.

↳ Pour la voie respiratoire, l'ERU<sup>7</sup> est l'inverse d'une concentration dans l'air et s'exprime en  $(\mu\text{g}/\text{m}^3)^{-1}$ . Il représente la probabilité individuelle de contracter un cancer pour une concentration de produit toxique de 1  $\mu\text{g}/\text{m}^3$  dans l'air inhalé par un sujet. Pour le cancer, l'estimation s'applique conventionnellement pour une échelle de temps dite « vie entière » (en pratique, 70 ans).

Comme pour les DJA ou les CAA, les excès de risque unitaire sont établis à partir des relations dose-réponse observées chez l'animal de laboratoire ou, parfois, chez l'homme. Dans la plupart des cas, les études expérimentales ou épidémiologiques (habituellement en situations professionnelles très exposées) portent sur de fortes doses de produit chimique, les probabilités de survenue d'un cancer au niveau d'exposition environnementale étant d'ordinaire trop faibles pour avoir une signification statistique : il faudrait pour cela disposer de milliers de sujets exposés.

---

<sup>4</sup> Traduction française du NOAEL : no observed adverse effect level

<sup>5</sup> Traduction française du LOAEL : lowest observed adverse effect level

<sup>6</sup> En anglais : cancer potency factor ou slope factor

<sup>7</sup> En anglais : IUR : inhalation unit risk

En outre, au problème de la transposition animal-homme, s'ajoute celui de l'extrapolation haute dose-basse dose des données observées. Les risques encourus aux faibles et très faibles doses sont ainsi estimés à l'aide de modèles d'extrapolation. Le modèle le plus souvent utilisé est le modèle multi-étape linéarisé, considéré comme l'un des modèles mécanistiques les plus conservatoires pour la santé publique. Ce modèle linéaire est régulièrement remis en cause notamment grâce à l'amélioration des connaissances sur les mécanismes d'action des toxiques.

- Bilan sur les valeurs toxicologiques de référence

Il n'existe de VTR que pour quelques centaines de substances chimiques et, parmi elles, on ne dispose pas de VTR pour toutes les voies et durées d'exposition pertinentes.

Des dérivations de voie à voie restent possibles selon des formulations précises qu'il convient d'explicitier quand elles sont appliquées.

A l'inverse, il peut exister plusieurs VTR pour une même substance, une même voie d'exposition et un danger identique.

Des critères explicites de sélection d'une VTR plutôt qu'une autre doivent alors guider le choix de l'évaluateur.

Enfin, lorsque pour une substance, aucune VTR n'est disponible aussi bien directement que de voie à voie, mais qu'il existe une valeur limite d'exposition professionnelle (VLEP), l'Ineris propose de prendre en compte cette substance dans le processus d'évaluation des risques, par le biais d'une valeur toxicologique issue d'une VLEP selon une formulation précise qu'il convient d'explicitier quand elle est appliquée.

### **5.3.3 Evaluation des expositions**

L'exposition à une substance toxique dépend :

- de sa concentration dans les compartiments environnementaux et de son comportement physico-chimique ;
- des voies et des conditions d'exposition des individus en contact avec cette substance.

- Schéma conceptuel

A partir des rejets du site étudié, il s'agit d'établir un schéma qui décrive les voies de passage des polluants dans les différents compartiments environnementaux vers les populations cibles.

On identifie alors :

- les points d'exposition et les voies de pénétration des polluants pour les différentes cibles identifiées et potentiellement exposées. Les points d'exposition correspondent aux points de contact entre l'homme et les compartiments environnementaux contaminés (air extérieur/intérieur, eau de distribution au robinet, etc...). Les voies de pénétration des polluants dans l'organisme sont de trois types : inhalation, ingestion et contact cutané.
- Les modes de transfert des polluants dans les différents compartiments environnementaux. Le devenir d'une substance est gouverné par ses propriétés physico-chimiques et par les conditions environnementales. A partir d'un compartiment, le polluant peut :
  - être dispersé, transporté vers un autre compartiment,
  - être transformé,
  - s'accumuler.

- Détermination des niveaux d'exposition

Cette étape fait appel à la mesure et/ou à la modélisation.

La mesure directe dans les conditions du site permet d'intégrer la complexité de tous les phénomènes physiques, chimiques et biologiques mais pose des problèmes de limite de détection, d'extraction, de représentativité de l'échantillonnage et d'incertitude. En outre, elle fournit une indication globale qui intègre la pollution historique du site ou les apports des autres sources de pollution ; elle ne permet donc pas d'évaluer la part strictement attribuable au fonctionnement de l'installation étudiée.

La modélisation quand à elle, constitue toujours une approche simplifiée de la réalité, même si les modèles s'appuient sur des mesures pour être calés. En revanche, elle peut permettre de représenter les phénomènes sur le long terme et de tester des situations fictives. Elle seule permet de faire de la prédiction et donc d'étudier un impact potentiel avant la mise en fonctionnement d'une installation.

- Durée et fréquence d'exposition

Il s'agit de définir, pour les cibles et voies d'exposition identifiées, des scénarios d'exposition cohérents visant à considérer essentiellement soit les expositions de type chronique, soit des expositions récurrentes ou continues correspondant à une fraction de la durée de vie significative.

Pour autant, les cas relevant de circonstances accidentelles font partie du champ d'application de l'étude des dangers.

- Quantification de l'exposition

D'une manière générale, les quantités de polluant administrées, exprimées en Dose Journalière d'Exposition (en mg/kg/j), peuvent se définir de la façon suivante :

$$DJE_{ij} = \frac{C_i \times Q_{ij} \times F}{P} \times \frac{T}{T_m}$$

avec :

- $DJE_{ij}$  : Dose journalière d'exposition, liée à une exposition au milieu i par la voie d'exposition j (en mg/kg/j),
- $C_i$  : concentration d'exposition relative au milieu i (eau superficielle, air, sol, aliments...), exprimée en mg/kg, mg/m<sup>3</sup> ou mg/l,
- $Q_{ij}$  : quantité de milieu i, c'est-à-dire de sol, d'eau...administrée par la voie j par unité de temps d'exposition, exprimée en kg/j pour les milieux solides et en m<sup>3</sup>/j ou l/j pour les milieux gazeux ou liquides,
- $F$  : fréquence ou taux d'exposition : fraction du nombre annuel d'unités de temps d'exposition (heures ou jours) sur le nombre d'unités de temps de l'année. ( $F$  est sans dimension)
- $P$  : masse corporelle de la cible (kg),
- $T$  : nombre d'années d'exposition (années),
- $T_m$  : période de temps sur laquelle l'exposition est moyennée (années).

Pour la voie respiratoire, la dose journalière d'exposition est remplacée par la concentration inhalée. Lorsque l'on considère des expositions de longue durée, on s'intéresse à la concentration moyenne inhalée par jour :

$$CI = \left( \sum_i (C_i \times t_i) \right) \times F \times \frac{T}{T_m}$$

- $CI$  : concentration moyenne inhalée (µg/m<sup>3</sup>),
- $C_i$  : concentration de polluant dans l'air inhalé pendant la fraction de temps  $t_i$  (en µg/m<sup>3</sup>),
- $t_i$  : fraction du temps d'exposition à la concentration  $C_i$  pendant une journée,
- $F$  : fréquence ou taux d'exposition : nombre annuel d'heures ou de jours d'exposition ramené au nombre total annuel d'heures ou de jours (sans dimension),
- $T$  : durée d'exposition (en années),
- $T_m$  : période de temps sur laquelle l'exposition est moyennée (en années).

Pour les polluants avec effets à seuil, l'exposition moyenne est calculée sur la durée effective d'exposition, soit  $T = T_m$ .

Pour les polluants avec effets sans seuil,  $T_m$  sera assimilé à la durée de la vie entière (prise conventionnellement égale à 70 ans, soit  $T_m = 70$ ).

### 5.3.4 Caractérisation du risque

- Effets toxiques à seuil

L'expression déterministe de la survenue d'un effet toxique dépend du dépassement d'une valeur. On calcule donc un indice de risque (IR) :

$$IR = \frac{DJE}{DJA} \quad \text{ou} \quad IR = \frac{CI}{CAA}$$

- DJE : Dose journalière d'exposition (en mg/kg/j),
- DJA : Dose journalière admissible ou dose de référence (en mg/kg/j),
- CI : Concentration moyenne inhalée (en mg/m<sup>3</sup> ou µg/m<sup>3</sup>),
- CAA : Concentration admissible dans l'air, ou concentration tolérable, ou encore concentration de référence (en mg/m<sup>3</sup> ou µg/m<sup>3</sup>).

Lorsque IR est inférieur à 1, cela signifie que la population exposée est théoriquement hors de danger (même pour les populations sensibles du fait des facteurs de sécurité adoptés). Si l'IR calculé est supérieur à 1, cela signifie que l'effet toxique peut se déclarer, sans qu'il soit possible de prédire la probabilité de survenue de cet événement.

Ces formules s'appliquent à chaque substance prise individuellement et pour le seul effet critique, et ne renseignent pas sur l'effet résultant de l'exposition à un mélange de substances. Les connaissances dans ce domaine sont extrêmement limitées et on ne dispose pas de règles générales de prise en compte d'effets combinés. La pratique la plus courante est, au moins dans un premier temps, d'additionner les indices de risques liés aux différentes substances et aux différentes voies d'exposition pour une même durée d'exposition.

- Effets toxiques sans seuil

Pour les effets sans seuil, un Excès de Risque Individuel (ERI) est calculé comme suit :

$$ERI = DJE \times ERU_o \quad \text{ou} \quad ERI = CI \times ERU_i$$

- DJE : Dose journalière d'exposition (en mg/kg/j),
- ERU<sub>o</sub> : Excès de risque unitaire par voie orale,
- CI : Concentration moyenne inhalée (en mg/m<sup>3</sup> ou µg/m<sup>3</sup>),
- ERU<sub>i</sub> : Excès de risque unitaire par inhalation.

L'ERI représente donc la probabilité qu'a un individu de développer l'effet associé à la substance sa vie durant.

Pour les dangers cancérogènes, l'US EPA recommande d'additionner tous les excès de risque individuels (ERI) quelque soient le type de cancer et l'organe touché, de manière à apprécier le risque cancérogène global qui pèse sur la population exposée.

Enfin, le produit de l'excès de risque individuel par l'effectif de la population qui est soumise à ce risque est appelé impact ou encore Excès de Risque Collectif (ERC). Il fournit une estimation du nombre de cancers en excès, liée à l'exposition étudiée, qui devrait survenir au cours de la vie de ce groupe d'individus.

$$ERC = ERI \times n$$

- ERI : Excès de risque individuel,
- n : effectif de la population concernée.

### 5.3.5 Incertitudes

A l'issue de ces quatre étapes, les incertitudes seront présentées. Ces incertitudes sont fonction, par exemple, des connaissances scientifiques au moment de l'étude ou des modèles utilisés. S'il y a lieu, des recommandations seront émises afin de limiter les impacts.

## **5.4 Bilan au regard des risques à long terme lors d'expositions accidentelles**

Les méthodes « classiques » d'évaluation des risques sanitaires sont utilisables pour caractériser les risques à long terme lors d'expositions accidentelles car elles intègrent :

- les différents types d'effets : systémiques aigus et chroniques et stochastiques ;
- le comportement physico-chimique de la substance ;
- les différentes voies d'exposition ;
- la durée de l'exposition.

Toutefois, la caractérisation du risque passe par la comparaison de la dose d'exposition à la Valeur toxicologique de référence. Ces méthodologies ne sont donc utilisables que si l'on dispose de VTR pour chacun des types d'effets recensés.

Concernant les effets chroniques, sur les 30 000 substances chimiques commercialisées à plus d'une tonne/an, seul un faible nombre dispose de VTR.

Hors comme stipulé dans la circulaire N° DGS/SD7B/2006/234 du 30 mai 2006 : « En l'absence de VTR ..., une quantification des risques n'est pas envisageable même si les données d'exposition sont exploitables ».

Cette même circulaire précise également, d'une part, que la VTR doit être appropriée à la situation pour être utilisée, c'est à dire qu'elle doit correspondre à la durée et à la voie d'exposition auxquelles la population est confrontée. Mais, d'autre part, il est clairement indiqué que l'on ne peut utiliser une valeur toxicologique aiguë pour une exposition chronique **et vice versa** ; ou qu'en l'absence de procédures établies pour la construction de VTR pour la voie cutanée, il n'est pas envisageable de transposer à cette voie des VTR disponibles pour les voies orale ou respiratoire.

Au bilan, les risques ne peuvent être caractérisés que s'il existe une VTR officielle pour la voie d'exposition étudiée et pour l'effet recherché.

De même, en situation accidentelle, une des difficultés pour caractériser les risques sera d'estimer les expositions. Comme nous l'avons vu dans le chapitre consacré à l'analyse rétrospective d'accident, le comportement des personnes exposées (fuite, confinement...) va être un facteur déterminant sur le niveau d'exposition.

## **6 Valeurs toxicologiques de références lors d'expositions aiguës**

La recherche bibliographique réalisée nous a permis d'identifier l'existence d'un certain nombre de valeurs de références aiguës. Ces valeurs peuvent être des valeurs limites d'exposition pour les travailleurs ou des valeurs toxicologiques de références (VTR) qui concernent donc les travailleurs mais également les personnes non directement exposées (i. e. riverains).

La VTR aiguë peut être définie comme la dose d'une substance chimique à laquelle une personne peut être exposée pendant une courte période sans que cela entraîne d'effets indésirables pour sa santé. A partir de cette définition, nous avons recherché auprès d'organismes nationaux et internationaux l'existence de valeurs pouvant servir de référence. Les organismes interrogés sont :

- ATSDR (Agency for Toxic Substances and Disease Registry - USA),
- EPA (Environmental Protection Agency - USA),
- OEHHA (Office of Environmental Health Hazard Assessment - USA),
- OMS (Organisation Mondiale de la santé),
- Santé Canada,

- RIVM (Rijksinstituut voor Volksgezondheid en Milieu - Institut National de Santé Publique et de l'Environnement hollandais),
- INERIS (Institut National de l'Environnement et des Risques Industriels, France).
- INRS (INSTITUT NATIONAL DE RECHERCHE ET DE SÉCURITÉ pour la prévention des accidents du travail et des maladies professionnelles)

Les principaux résultats obtenus sont détaillés ci-après.

Pour ne pas alourdir le présent rapport, nous ne détaillerons pas les méthodes de calcul de ces valeurs seuils. Nous invitons le lecteur intéressé à consulter la bibliographie rapportée au chapitre 9.

## **6.1 Les valeurs de référence aiguës aux Etats-Unis.**

L'établissement de doses de référence aiguës aux USA est une préoccupation qui a débuté à la fin de années 1970. Selon l'organisme fédéral et la cible à protéger, différentes valeurs de références existent.

### 6.1.1 Acute Reference Exposure (ARE)

L'ARE a été développée par le Bureau de l'Air et des Radiations de l'US EPA.

Cette valeur de référence ne porte que sur des expositions par inhalation et pour des durées d'exposition inférieures à 24h.

De plus, seuls les effets systémiques sont considérés.

L'ARE a été élaborée pour évaluer les risques associés à une exposition accidentelle ou à des expositions plus régulières mais à fortes doses.

### 6.1.2 Health Advisories (HAs)

Les HAs sont développées par le Bureau de l'eau de l'US-EPA

Cette valeur ne porte que sur les expositions au travers de l'eau de boisson. Seuls les effets non cancérogènes (systémiques) sont considérés. La durée d'exposition aiguë est de 1 jour.

Les HAs ne sont pas des valeurs guides ou normatives. Elles sont utilisées pour réaliser des évaluations préliminaires en cas d'accident.

### 6.1.3 Acute Reference Dose (ARfD)

Les ARfD sont développées par le Bureau des Pesticides de l'US-EPA. Ces valeurs ont été élaborées pour réaliser des évaluations des risques professionnels ou non (résidentiels).

Initialement les ARfD portaient exclusivement pour des expositions par voie orale. Depuis quelques années, des doses de référence sont établies pour des expositions cutanées et par inhalation.

Les Référence Doses sont associées à des expositions courtes (inférieures à 24h) et pour des effets non-cancérogènes.

Selon la définition donnée par l'EPA, elles sont censées couvrir les risques à long terme : « An estimate (with uncertainty spanning perhaps an order of magnitude) of a daily oral exposure for an acute duration (24 hours or less) to the human population (including sensitive subgroups) that is likely to be without an appreciable risk of deleterious effects during a lifetime (<http://www.epa.gov/IRIS/gloss8.htm>) ».

#### 6.1.4 Acute Exposure Guideline Levels AEGLs - USA)

A la demande des autorités américaines, l'EPA a été mandaté pour développer des valeurs limites d'expositions aiguës à des substances très dangereuses. Ces valeurs sont les Acute Exposure Guideline Levels (AEGLs). Elles ont été élaborées pour prévenir ou répondre en cas d'accident industriel. Dans leur définition il est clairement établi que ces valeurs portent pour une exposition unique : une seule fois dans sa vie.

Pour chaque composé chimique évalué, des limites d'exposition sont établies pour un minimum de 5 durées d'exposition (10 minutes, 30 minutes, 1 h, 4 h et 8 h). De plus, pour chaque durée d'exposition, trois niveaux sont établis, correspondant à différents degrés de gravité des effets toxiques :

- **AEGL-1** est la concentration dans l'air (en ppm ou en  $\text{mg}/\text{m}^3$  d'air) d'une substance au-delà de laquelle une personne pourrait éprouver de l'inconfort de façon notable.
- **AEGL-2** est la concentration dans l'air (en ppm ou en  $\text{mg}/\text{m}^3$  d'air) d'une substance au-delà de laquelle une personne pourrait éprouver des effets irréversibles ou d'autres effets nocifs, graves et de longue durée, ou encore éprouver de la difficulté à s'éloigner.
- **AEGL-3** est la concentration dans l'air (en ppm ou en  $\text{mg}/\text{m}^3$  d'air) d'une substance au-delà de laquelle une personne pourrait éprouver des effets susceptibles d'être létaux, ou encore perdre la vie.

Ces valeurs sont établies pour la population générale et ne prennent pas en compte les vulnérabilités individuelles pouvant exister.

La méthodologie pour établir ces AELG est décrite dans NRC (2001) et Mielke et al (2005).

En 2007, des AELG sont disponibles pour environ 220 substances. Elles sont communiquées à l'adresse : <http://www.epa.gov/oppt/aegl/pubs/chemlist.htm>.

#### 6.1.5 Acute Minimal Risk Levels (MRL)

Les MRL sont élaborées par l'ATSDR (Agency for Toxic Substances and Disease Registry).

Elles portent pour des expositions par inhalation ou par voie orale. Les MRL ne prennent en compte que les effets systémiques (non cancérigènes).

La méthode de calcul de ces MRL est détaillée dans Chou et al. (1998).

En 2006, des MRLs avaient été fixées pour 180 substances (US - ATSDR - Acute MRL - Liste valeurs 2006.pdf)

#### 6.1.6 Autres valeurs intéressantes

- ERPGs

Les Emergency Response Planning Guidelines (ERPGs) sont élaborées par l'AIHA (American Industrial Hygienists Association). Elles permettent l'estimation du danger pour les personnes exposées par inhalation à court terme (1 heure) à des substances chimiques présentant une toxicité aiguë.

Il existe trois niveaux d'ERPG. Le niveau 1, le plus bas, correspond à des effets mineurs et transitoires, le niveau 3 correspond à des effets graves, mais sans menace pour la vie humaine.

**ERPG-1** : concentration atmosphérique maximale en deçà de laquelle les personnes exposées pendant 1h ne manifestent pas d'effets autres que passagers.

**ERPG-2** concentration atmosphérique maximale en deçà de laquelle les personnes exposées pendant 1h ne manifestent pas d'effets irréversibles ou graves ni de symptômes les empêchant de prendre des mesures de protection.

**ERPG-3** concentration atmosphérique maximale en deçà de laquelle les personnes exposées pendant 1h ne manifestent pas de signes pathologiques.

La méthodologie d'élaboration des ERPG est présentée dans AIHA (2006).

En 2006, les ERPGs avaient été établies pour environ 120 substances.

- IDLH

Les IDLH (Immediately Dangerous to Life or Health) sont des concentrations établies par le NIOSH (National Institute for Occupational Safety and Health).

L'IDLH est la concentration atmosphérique maximale correspondant au seuil des effets irréversibles pendant 30mn d'exposition.

La méthodologie d'élaboration des IDLH est disponible à l'adresse : [www.cdc.gov/niosh/idlh/idlhintr.html#BKD](http://www.cdc.gov/niosh/idlh/idlhintr.html#BKD).

Aujourd'hui, les IDLH ont été définies pour environ 80 substances

- REL

Les RELs sont établies par l'Office of Environmental Health Hazard Assessment (OEHHA).

Ce sont des valeurs de concentration atmosphérique pour lesquelles aucun effet adverse n'est attendu lors d'une exposition inférieure à 1 h.

Ces valeurs sont utilisées pour caractériser les risques systémiques lors d'accidents.

La méthodologie d'établissement des RELs est décrite dans OEHHA (1999).

- TLV-TWA et STEL

Les Threshold Limit Value-Time Weighted Average (TLV-TWA) et Short-Term Exposure Limit (STEL) sont développées par l'American Conference of Governmental Industrial Hygienists (ACGIH, 1991).

La TLV-TWA est la concentration atmosphérique moyenne sur 8h ou 40h en deçà de laquelle aucun effet n'est attendu chez les travailleurs exposés.

La STEL est la concentration moyenne pendant 15 min qui ne doit pas être dépassée au poste de travail.

Ces valeurs ne sont pas établies pour évaluer les risques pour la population générale.

- EEGL et SPEGL

L'Emergency Exposure Guidance Level (EEGL) et Short-term Public Emergency Guidance Level (SPEGL) ont été élaborées par l'US-National Academy of Sciences.

Ce sont des concentrations atmosphériques maximales pour des durées d'exposition courtes mais à des produits d'intérêt pour la défense américaine.

## **6.2 Les valeurs de référence aiguës pour l'OMS.**

La notion de dose de référence aiguë (Acute Reference Dose : ARfD) a été développée par le Joint FAO/WHO Meeting on Pesticide Residues (JMPR) dans les années 1990.

Ces ARfD portent donc exclusivement sur les pesticides et leurs résidus présents dans les aliments.

L'ARfD est la quantité d'une substance qui peut être ingérée pendant au maximum 24h sans risque quantifiable pour le consommateur.

L'ARfD s'exprime comme la Dose Journalière admissible en quantité par kg de poids corporel.

La méthodologie pour fixer l'ARfD est décrite dans Solecki et al. (2005)

Les ARfD ne prennent en compte que les effets systémiques (non cancérigènes) à court terme.

## 6.3 Les valeurs de référence aiguës en Europe

### 6.3.1 Les acutes références doses (ARfD) pour les pesticides

L'Union Européenne s'est inspirée des travaux de l'OMS et de l'US-EPA pour prendre en considération les effets lors d'expositions à court terme et élaborer des doses de référence aiguës (EU 2001). Cette valeur de référence est également dénommée Acute Reference Dose (ARfD).

Ces ARfD se limitent au cas des pesticides et de leurs résidus dans les aliments ou les eaux de boisson.

L'ARfD Européenne ne couvre que les expositions par voie orale et ne concerne que les substances pour lesquelles une dose sans effet adverse (NOAEL) a pu être déterminée expérimentalement. Les cancérogènes génotoxiques sont donc exclus du champ de l'ARfD.

Les ARfD sont utilisées aux Pays-Bas (van Raaij 2001) ou en Grande-Bretagne (Coggon 2005) pour évaluer les risques associés aux pesticides en cas de dépassement de la Dose Journalière Admissible. Seuls les dépassements uniques et ponctuels sont considérés.

### 6.3.2 La démarche française

L'INERIS a été mandaté afin d'élaborer des seuils de toxicité aiguë de certaines substances dangereuses afin d'améliorer les études de dangers. Parallèlement, l'INERIS a développé la méthodologie de détermination de ces seuils de toxicité aiguë (INERIS 2003).

La méthodologie employée s'inspire des AEGLs de l'US-EPA ou des ERPGs de l'US-AHIA.

Quatre seuils sont définis tels que :

- SEL : pour un délai d'exposition donné, concentration au-dessus de laquelle on peut observer une mortalité parmi la population exposée.
- SEI : pour un délai d'exposition donné, concentration au-dessus de laquelle on peut observer des effets irréversibles parmi la population exposée.
- SER : pour un délai d'exposition donné, concentration au-dessus de laquelle on peut observer des effets réversibles parmi la population exposée.
- SP : correspond à la concentration à partir de laquelle la substance chimique peut être détectée (détection visuelle et/ou olfactive) par la population exposée ; le SP n'est pas un seuil réglementaire *stricto sensu*.

Ces seuils ne concernent que des expositions accidentelles par inhalation. Ils sont établis pour différentes durées d'exposition : 1, 10, 20, 30 et 60 minutes, 2, 4 et 8 heures.

Seuls les effets systémiques sont pris en considération.

Cette démarche est intéressante car elle distingue trois types d'effets toxiques aigus :

- les "effets létaux" qui correspondent à la survenue de décès,
- les "effets irréversibles" qui correspondent à la persistance dans le temps d'une atteinte lésionnelle ou fonctionnelle, directement consécutive à une exposition,
- les "effets réversibles" qui correspondent à un retour à l'état de santé antérieur à l'exposition.

Ces seuils et les données ayant servi à les calculer sont présentés pour chaque substance évaluée sous forme de fiches intitulées "Émissions accidentelles de substances chimiques dangereuses dans l'atmosphère - Seuils de toxicité aiguë" et disponibles en ligne à l'adresse : [http://www.ineris.fr/index.php?module=cms&action=getContent&id\\_heading\\_object=107](http://www.ineris.fr/index.php?module=cms&action=getContent&id_heading_object=107).

### 6.3.3 Le programme ACUTEX

Coordonné par l'INERIS (France), le programme ACUTEX (ACUte EXposure) est un programme de recherche européen qui s'est déroulé de 2002 à 2005. Son objectif était de développer une méthodologie afin d'établir des seuils européens d'exposition aiguë par inhalation en cas d'émission accidentelle : les AETLs (Acute Exposure Threshold Levels).

En effet, dans le cadre de la directive Seveso 2 (Directive 96/82/EC), il était demandé de déterminer des valeurs seuils d'exposition aiguë communes aux différents pays de l'Union Européenne.

Les résultats de ce programme sont présentés dans Wood et al. (2006) et Trainor et al. (2006). Un guide méthodologique complet a été élaboré (Acutex 2006), ainsi qu'une version simplifiée, tous deux disponibles sur le site de l'INERIS :

[www.ineris.fr/index.php?module=doc&action=getDoc&id\\_doc\\_object=2618](http://www.ineris.fr/index.php?module=doc&action=getDoc&id_doc_object=2618).

Un logiciel de calcul des AETLs a également été élaboré et mis à disposition à l'adresse : <http://toxi.ineris.fr/programmes/acutex/acutex.php>

L'intérêt de ce programme est double :

1. les participants ont examiné les valeurs existantes au niveau international ainsi que les méthodologies utilisées pour les calculer, afin d'en identifier les limites et de proposer une méthode consensuelle ;
2. les participants ne se sont pas limité aux risques systémiques mais ont également considéré les risques cancérigènes.

La principale limite est que les AETLs n'ont aujourd'hui aucune valeur réglementaire.

Concernant les effets pris en compte, les participants au programme rapportent que pour déterminer les AETLs, ils ont considéré l'ensemble des études sur animaux mais également les données disponibles chez l'homme, afin de mettre en évidence l'ensemble des effets toxicologiques possibles et d'en déterminer la gravité au regard de la durée de l'exposition (Acutex2006).

Cette démarche exhaustive a permis de prendre en compte les effets cancérigènes qui ne sont jamais abordés dans le calcul des autres VTR aiguës.

Pourtant, les auteurs citent un certain nombre d'études montrant l'existence de substances qui sont tumorigènes chez l'homme ou chez l'animal, même après une exposition aiguë. Ils ont notamment porté une grande attention à la publication de Calabrese et Blain (1999) qui ont étudié plus de 800 substances administrées par différentes voies (orale, cutanée, inhalation, intrapéritonéale ...) et ont montré que des effets cancérigènes peuvent se produire même après une exposition unique.

### 6.3.4 Autres valeurs intéressantes

En France et conformément à la directive 98/24/CE, des valeurs limites d'exposition professionnelle (VLEP) sont fixées pour environ 400 substances (INRS 2006).

Ce sont des valeurs de concentrations atmosphériques au poste de travail ; elles sont indicatives et doivent être considérées comme des objectifs minimaux.

L'INRS distingue deux types de valeurs :

- o valeurs limites d'exposition à court terme (VLCT) : ce sont des valeurs mesurées sur une durée maximale de 15 minutes. Leur respect prévient les risques d'effets toxiques immédiats ou à court terme,
- o valeurs limites de moyenne d'exposition (VME) : mesurées ou estimées sur la durée d'un poste de travail de 8 heures, elles sont destinées à protéger les travailleurs des effets à moyen ou long terme. La VME peut être dépassée sur de courtes périodes, à condition de ne pas dépasser la VLCT (si elle existe).

Ces valeurs sont présentées dans les fiches de l'INRS pour chaque substance évaluée. Ces fiches sont disponibles en ligne à l'adresse : <http://www.inrs.fr/> onglet « bases de données – Fiches toxicologiques »

## 6.4 Bilan sur les valeurs de référence aiguës

Dans le cadre du programme ACUTEX, les différentes valeurs de référence aiguës ont été comparées (Acutex 2006, Wood et al. 2006). Cette comparaison a montré que la durée de l'exposition considérée peut être très variable. De plus, elle est rarement pour de très courtes périodes (environ 5 minutes). Cette comparaison indique également que selon la méthodologie choisie, il peut exister ou non des seuils de gravité (i.e. effets réversibles vs effets irréversibles).

Notre analyse de l'existant est résumée dans les tableaux 3 et 4.

**Tableau 3 : comparaison de différentes valeurs de références aiguës**

| Acronyme  | source                    | effet considéré |             | voie d'exposition |       |         | durée d'exposition |
|-----------|---------------------------|-----------------|-------------|-------------------|-------|---------|--------------------|
|           |                           | systémique      | cancérogène | inhalation        | orale | cutanée |                    |
| Acute MRL | ARSDR - USA               | oui             | non         | oui               | oui   | non     | < 14 jours         |
| ARfD/ARfC | EPA - USA                 | oui             | non         | oui               | oui   | oui     | < 24 heures        |
| AEGL      | EPA - USA                 | oui             | non         | oui               | non   | non     | < 8 heures         |
| ARE       | EPA - USA                 | oui             | non         | oui               | non   | non     | 1 jour             |
| HA        | EPA - USA                 | oui             | non         | non               | oui   | non     | 1 jour             |
| ERPG      | AHIA - USA                | oui             | non         | oui               | oui   | non     | 1 jour             |
| IDLH      | Niosh - USA               | oui             | non         | oui               | non   | non     | 1 heure            |
| TLV-TWA   | ACGIH - USA               | oui             | non         | oui               | non   | non     | < 8 ou 40 heures   |
| STEL      | ACGIH - USA               | oui             | non         | oui               | non   | non     | < 15 minutes       |
| ARfD      | OMS                       | oui             | non         | non               | oui   | non     | 1 jour             |
| REL       | OEHHA - USA               | oui             | non         | oui               | non   | non     | < 1 heure          |
| ARfD      | EU                        | oui             | non         | non               | oui   | non     | 1 jour             |
| SEI/SEL   | Fr                        | oui             | non         | oui               | non   | non     | < 8 heures         |
| AETL      | Programme de recherche EU | oui             | oui         | oui               | non   | non     | < 8 heures         |

Il ressort de ce tableau 3, deux points essentiels :

1. à l'exception de l'acutée référence dose de l'US-EPA, aucune des valeurs de référence n'a été élaborée pour l'ensemble des voies d'exposition ; la voie cutanée est particulièrement négligée ;
2. aucune des valeurs officielles ne tient compte de possibles effets cancérogènes ; seul le programme ACUTEX considère que même une exposition unique peut entraîner de tels effets.

Pourtant, comme indiqué dans ACUTEX (2006), il existe un certain nombre de substances connues pour induire des tumeurs, y compris lors d'expositions uniques. Ainsi Calabresse et Blain (1999) ont montré par analyse de la littérature qu'environ 420 substances pouvaient induire expérimentalement des cancers lors d'expositions aiguës. Cet effet est observé quel que soit le mode d'exposition (alimentation, gavage, inhalation, contact cutané, injection ...).

Dans le tableau 4, nous avons compilé les valeurs de références que nous avons pu trouver pour le styrène. Pour chacune de ces valeurs nous avons indiqué quelle était l'étude pivot ayant servi à son calcul.

Il ressort de ce tableau une très grande hétérogénéité, que ce soit sur la valeur elle-même, sur la durée d'exposition considérée ou même sur l'étude pivot.

Ceci indique la nécessité d'un consensus international sur l'élaboration des valeurs de référence.

**Tableau 4 : Valeurs de références aiguës collectées sur le styrène (en ppm)**

| Durée d'exposition | SER                                                            | SEI                                                                          | SEL                            | AEGL-1 | AEGL-2            | AEGL-3 | IDLH                                                                                | ERPG-1                                                                                                          | ERPG-2                                                                                                                | ERPG-3                                                                                                                                                                          | VME               | REL                                                                                   |
|--------------------|----------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------|--------|-------------------|--------|-------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------|---------------------------------------------------------------------------------------|
| 10 mn              | -                                                              | -                                                                            | -                              | 20     | 230               | 1900   | -                                                                                   | -                                                                                                               | -                                                                                                                     | -                                                                                                                                                                               | -                 | -                                                                                     |
| 15 mn              | 200                                                            | 800                                                                          | 5000                           | -      | -                 | -      | -                                                                                   | -                                                                                                               | -                                                                                                                     | -                                                                                                                                                                               | -                 | -                                                                                     |
| 30 mn              | 100                                                            | 500                                                                          | 2500                           | 20     | 160               | 1900   | -                                                                                   | -                                                                                                               | -                                                                                                                     | -                                                                                                                                                                               | -                 | -                                                                                     |
| 60 mn              | 50                                                             | 250                                                                          | 1000                           | 20     | 130               | 1100   | 700                                                                                 | -                                                                                                               | -                                                                                                                     | -                                                                                                                                                                               | -                 | 5.1                                                                                   |
| 3 h                | 50                                                             | 200                                                                          | 500                            | -      | -                 | -      | -                                                                                   | -                                                                                                               | -                                                                                                                     | -                                                                                                                                                                               | -                 | -                                                                                     |
| 4 h                | 20                                                             | 100                                                                          | 250                            | 20     | 130               | 340    | -                                                                                   | -                                                                                                               | -                                                                                                                     | -                                                                                                                                                                               | -                 | -                                                                                     |
| 8 h                | 20                                                             | 100                                                                          | 250                            | 20     | 130               | 340    | -                                                                                   | -                                                                                                               | -                                                                                                                     | -                                                                                                                                                                               | 20                | -                                                                                     |
| 24 h               | -                                                              | -                                                                            | -                              | -      | -                 | -      | -                                                                                   | 50                                                                                                              | 250                                                                                                                   | 1000                                                                                                                                                                            | -                 | -                                                                                     |
| étude pivot        | étude sur les effets aigus chez l'homme (Oltamare et al, 1974) | étude sur le système nerveux central chez l'homme (Vainio et Hietanen, 1987) | issus des travaux de l'US-AIHA |        | pas d'information |        | Etude chez volontaires humains exposés à 376 ppm pendant 7 h (Stewart et al. 1968). | 2 études chez volontaires humains exposés à 50 ppm pendant au moins 1h (Wolf et al. 1956 ; Stewart et al. 1968) | études chez volontaires humains exposés à 200 et 375 ppm de 1 à 3 heures (Stewart et al. 1968, Gamberale et al. 1974) | Etude de toxicité aiguë chez l'animal (Spencer et al. 1942 ; Shugaev, 1969) et effets cliniques chez 2 volontaires humains exposés pendant 4h à 800 ppm (Carpenter et al. 1944) | pas d'information | OEHHA - 1999 ; dérivé du LOAEL obtenu chez volontaires humains (Stewart et al. 1968). |

## 7 Evaluation des expositions en situation accidentelle.

---

Pour une évaluation *a priori* des risques sanitaires, il est généralement utilisé des modèles de dispersion atmosphérique et de retombées. Nous ne discuterons pas la validité et la pertinence des différents modèles disponibles. Nous invitons le lecteur à consulter la littérature très abondante sur ce sujet et notamment le document de l'INERIS (2002) consacré aux situations accidentelles.

L'étude rétrospective des accidents montre que l'évaluation des expositions est un point hautement critique en situation réelle (*a posteriori*).

La criticité porte essentiellement sur :

- La nature des polluants cause des dangers
- La quantité de substance participant à l'exposition.

Sur l'aspect qualitatif, la plupart des études ne portent que sur le composé parent alors que, lorsque des analyses ont été effectuées, d'autres composés sont généralement présents (i.e. dioxines et furannes lors d'incendies de PCBs, cyanure et oligomères d'isocyanates avec le méthyl isocyanate à Bhopal ...).

Pour résoudre partiellement ce problème, il semble que les bases de données des accidents devraient comporter des informations sur la présence possible de tels coproduits. De plus, une bonne connaissance des conditions de l'accident est nécessaire (nature exacte des produits impliqués, températures, pression ...). Des spécialistes de chimie réactionnelle pourraient alors éventuellement prévoir le type de composé susceptible de participer à l'exposition.

Sur l'aspect quantitatif, la plupart des études font un classement des niveaux d'exposition en fonction de la proximité à la source de l'accident.

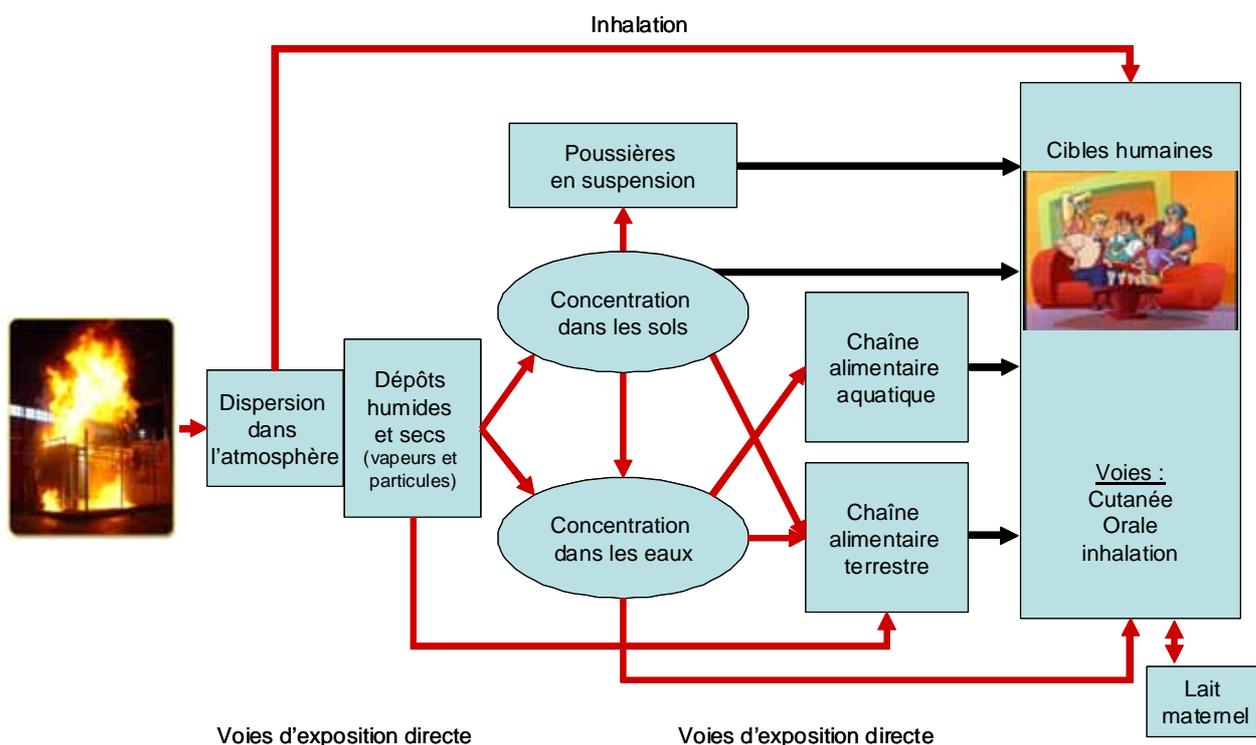
Pourtant comme il l'a été démontré lors de l'accident de Bhopal, le contexte socio-économique et le comportement des individus lors de l'accident sont des facteurs impactant fortement les niveaux d'exposition. Par exemple, Mielke et al (2005) rappellent que l'activité physique conditionne la ventilation pulmonaire et influe donc directement sur l'exposition.

De plus, selon la durée de l'exposition ou selon qu'elle se produise en une ou plusieurs fois (pics successifs), les paramètres toxicocinétiques (i.e. vitesse de métabolisation) sont à considérer pour quantifier la dose d'exposition (van Raaij 2001, Wood et al. 2006).

Callahan et Harvey (1998), à propos de l'évaluation des risques sanitaires lors d'expositions par différentes voies, précisent que des efforts doivent être réalisés pour améliorer les méthodes d'extrapolation d'une voie d'exposition à une autre (i.e. inhalation vers orale). Par ailleurs, ils stipulent que lorsque les risques sont évalués indépendamment voie par voie d'exposition, ils sont généralement moindres que lorsqu'ils sont évalués pour toutes les voies ensembles. Pour ce faire, ils proposent d'exprimer les expositions en termes de dose interne ou de dose externe par voie orale. Cette dernière présente l'avantage de pouvoir être directement comparée aux VTR par voie orale qui sont les plus abondantes.

Ces auteurs mentionnent par ailleurs que l'extrapolation d'une voie à l'autre est directement conditionnée par la capacité d'absorption du tissu mais également par les autres paramètres toxicocinétiques (distribution, métabolisme et excrétion). Ceci est particulièrement important pour l'extrapolation de doses lors d'exposition par voie cutanée. Ils proposent enfin des méthodologies de calcul des doses d'exposition.

**Figure 6 : Schéma conceptuel pour l'exposition des personnes lors d'émissions accidentelles (d'après Callahan et Harvey 1998)**



## 8 Bilan et perspective pour l'évaluation des risques à long terme lors d'expositions accidentelles

### 8.1 Bilan général

Les travaux réalisés dans le cadre de cette étude ont apporté un certain nombre d'enseignements.

Comme le montre la base de données ARIA, les accidents sont relativement nombreux. Ce sont essentiellement des fuites de gaz ou de liquides. Les substances mises en jeu sont principalement des hydrocarbures. Mais la base ARIA est d'un intérêt limité en raison du manque de précision sur les impacts sanitaires observés (gravité, durée) et du manque d'information sur le devenir à terme des victimes (aucun effet à long terme n'est décrit).

La recherche bibliographique réalisée montre que le nombre d'accidents industriels bien documentés est faible.

L'analyse de ces données indique que les substances émises sont variées ; on trouve des HAP, du CVM, des pesticides, des PCB ou de la dioxine. Toutes ces substances peuvent déclencher des effets à long-terme.

Bien que concernant un nombre très important de personnes, les évaluations des risques sanitaires sont rares ou partielles. De même, peu d'études épidémiologiques rétrospectives ont été réalisées. Les données collectées montrent également que quelle que soit la substance émise, il serait possible d'utiliser des biomarqueurs d'exposition (i.e. dosages de métabolites urinaires) ou des biomarqueurs d'effets (i.e. aduits ou aberrations chromosomiques) pour évaluer les effets et expositions et éventuellement assurer un suivi des populations exposées.

Les méthodes « classiques » d'évaluation des risques sanitaires sont utilisables pour caractériser les risques à long terme lors d'expositions accidentelles car elles intègrent : les différents types d'effets (stochastiques, systémiques aigus et systémiques chroniques), le comportement physico-chimique de la substance, les différentes voies d'exposition, la durée de l'exposition.

Toutefois, pour caractériser le risque, il est nécessaire de disposer de valeurs toxicologiques de référence et de données d'exposition fiables.

Concernant les situations accidentelles, on trouve dans la littérature des VTR aiguës fixées par des organismes officiels. Mais ces VTR concernent essentiellement les risques par inhalation (les risques par transfert cutané sont particulièrement négligés). De plus, aucune des valeurs officielles ne tient compte de possibles effets cancérogènes lors d'expositions accidentelles.

Pour une substance donnée, le nombre de VTR aiguës peut être important et, en valeur absolue, elles peuvent différer fortement. Ceci témoigne de la nécessité d'un consensus international sur l'élaboration de ces valeurs de référence.

Dans ce contexte, le programme de recherche européen Acutex apporte un certain nombre de réponses, notamment sur la méthodologie de calcul des VTR aiguës.

Concernant la mesure des expositions, deux points ont retenu notre attention.

L'aspect qualitatif : la plupart des études ne portent que sur le composé parent alors qu'en situation accidentelle, d'autres composés sont généralement émis (i.e. dioxines et furannes lors d'incendies de PCBs).

L'aspect quantitatif : la gravité de l'exposition est généralement reliée à la proximité de la source d'émission. Ceci ne tient pas compte du comportement des individus lors de l'accident (course et hyperventilation par exemple) ni de la durée de l'exposition.

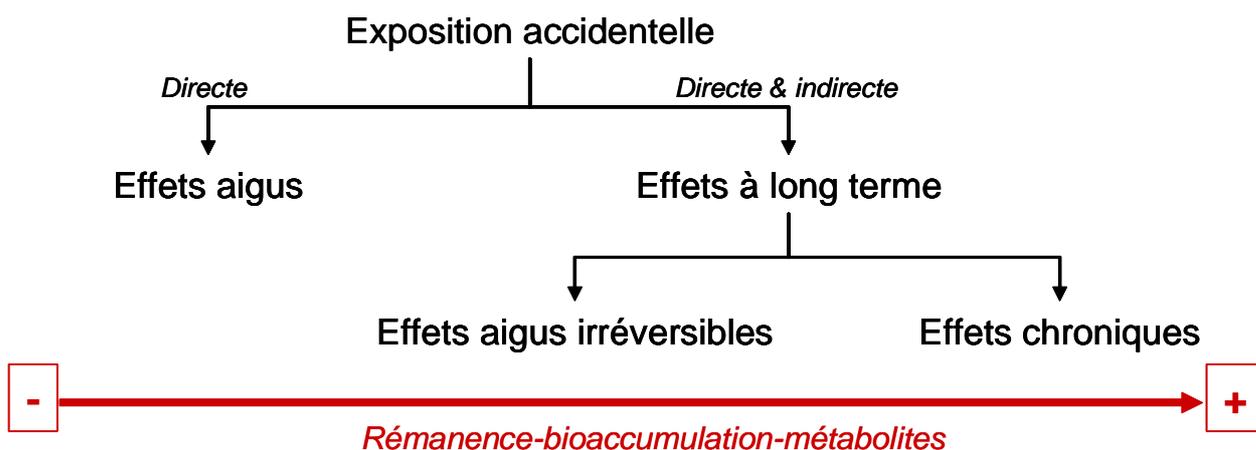
Enfin, comme l'on mentionné Callahan et Harvey (1998) ou Auger et al. (2005), il est nécessaire de quantifier les risques pour l'ensemble des voies d'exposition, aucune ne doit être négligée.

## 8.2 Perspectives et besoins

L'analyse de la littérature scientifique permet de conclure que des expositions aiguës peuvent entraîner des conséquences sanitaires à long terme. Ces effets sont soit les conséquences d'effets aigus irréversibles (i.e. atteintes pulmonaires), soit l'apparition de maladies chroniques (i.e. cancers).

La séquence d'effets possible suite à un accident est présentée dans la Figure 7.

**Figure 7 : conséquences sanitaires des expositions accidentelles : différents types d'effets possibles versus possibilité d'accumulation des substances**



Comme nous l'avons indiqué, il n'y a pas de frein méthodologique pour évaluer ces risques sanitaires à long terme. Mais, des besoins sont apparus.

Les priorités sont la fixation de VTR aiguës pour toutes les voies d'expositions et tous les types d'effets et la mise en œuvre de méthodes d'estimation des expositions.

La surveillance biologique semble être un complément pertinent aux mesures environnementales car elle permet d'intégrer les différentes voies d'absorption (inhalation, contact cutané, ingestion) et de tenir compte de facteurs individuels tels que le port d'équipement de protection, le sexe, l'activité physique, les capacités métaboliques ...

Cette surveillance biologique peut être réalisée aussi bien par la mesure de biomarqueurs d'exposition (i.e. métabolites de la substance) que par la mesure de biomarqueurs d'effets (i.e. comètes ou micronoyaux sur cellules sanguines). De plus, l'utilisation de méthodes non invasives permet de réaliser un suivi personnalisé.

Parmi les autres besoins apparaît la nécessité de développer de nouveaux tests de toxicité sur animaux, afin de pouvoir intégrer la notion de réversibilité des effets. Des propositions ont été faites dans le cadre du programme ACUTEX ; elles mériteraient de trouver un écho en termes de normalisation et de prise en compte pour le calcul des VTR aiguës.

Enfin, il ressort un véritable besoin d'études épidémiologiques rétrospectives qui devraient, selon Auger et al. (2005), grandement contribuer à une meilleure prise en compte et évaluation de ces risques. Dans ce contexte, en 2003, l'OCDE a édité un document sur l'évaluation des conséquences des accidents chimiques. Ce travail présente un certain nombre de considérations à prendre en compte pour que ces évaluations soient améliorées.

Parmi les recommandations faites par l'OCDE, celles sur les efforts nécessaires à une amélioration de la compréhension des conséquences des accidents ont particulièrement retenu notre attention. Nous notons que l'OCDE souhaiterait que :

1. Les résultats des impacts des accidents sanitaires et environnementaux soient publiés ;
2. Des programmes de surveillance soient mis en œuvre pour identifier des effets différés ou à long terme, conséquences de ces expositions aiguës ;
3. Les données collectées soient transmises à un organisme international pour être partagées, analysées et mises à disposition.

Concernant le suivi médical des populations, l'OCDE recommande que des suivis épidémiologiques soient mis en œuvre pour les personnes exposées. Ces suivis doivent débuter dans les heures suivant l'accident et doivent inclure la prise d'échantillons biologiques afin d'affiner les diagnostics et les évaluations *a posteriori*.

L'OCDE demande également que des efforts soient faits pour identifier et communiquer les effets à long terme lors d'expositions accidentelles.

## 9 Bibliographie

---

Ackermann-Liebrich UA, Braun C, Rapp RC. (1992) Epidemiologic analysis of an environmental disaster: the Schweizerhalle experience. *Environmental Research*. 58 : 1-14.

Acquilla S, Bertell R, Dhara VR, Tognoni G (2005) Aftermath of the world's worst chemical disaster Bhopal, December 1984. *Journal of Loss Prevention in the Process Industries* 18: 268–273

Acutex (2006) methodology to develop AETLs. 163 pages

AIHA (2006) ERPG Procedures and Responsibilities. American Industrial Hygienists Association. Emergency Response Planning. 39 pages.

Alaluusua S, Calderara P, Gerthoux PM, Lukinmaa PL, Kovero O, Needham L, Patterson DG Jr, Tuomisto J, Mocarelli P (2004) Developmental dental aberrations after the dioxin accident in Seveso. *Environmental health perspectives*. 112 : 1313-1318.

Auger PL, Verger P, Dab W, Guerrier P, Lachance A, Lajoie P, Leroux R, Rhainds M, Roy L-A (2005) Sinistres naturels et accidents technologiques. Dans : Environnement et santé publique : fondements et pratiques. M Gérin, P Gosselin, S Cordier, C Viau, P Quénel et E Dewailly Editeurs. Editions Tec&Doc, Paris, France. Pages 517-535.

Baars AJ (2000) Risk assessment for humans cleaning the oil spillage and cleaning the birds on the coast of Brittany (France) following the wreckage of the maltese oil tanker "Erika" in December 1999. RIVM, Center for substances and risks assessment, Bilthoven, The Netherlands. 10 pages.

Baars BJ. (2002) The wreckage of the oil tanker 'Erika'--human health risk assessment of beach cleaning, sunbathing and swimming. Toxicology letters. 128 : 55-68.

BARPI (2002) Dossier N°ARIA 20493. Pollution atmosphérique après un incendie de transformateurs contenant des PCB, Le 18 juin 2001, Vénizel (02) – France Ministère chargé de l'environnement - DPPR / SEI / BARPI / Inspection des installations classées. Date d'actualisation de la fiche : juin 2002. 4 pages.

BARPI (2005) Dossier N°ARIA 7022. La catastrophe de Bhopal, Nuit du 2 au 3 décembre 1984, Inde Ministère chargé de l'environnement - DPPR / SEI / BARPI. Date d'actualisation de la fiche : mars 2005. 12 pages.

BARPI (2006) Dossier n° 5187. Pollution du Rhin par des pesticides Le 1er novembre 1986, Schweizerhalle, Suisse. Ministère chargé de l'environnement - DPPR / SEI / BARPI. Date d'actualisation de la fiche : Octobre 2006. 13 pages.

BARPI (2006) Dossier N°ARIA 5620. L'accident de Seveso : rejet à l'atmosphère de dioxines dans une usine chimique, Le 10 juillet 1976, Meda – [Lombardie], Italie. Ministère chargé de l'environnement - DPPR / SEI / BARPI. Date d'actualisation de la fiche : mars 2006. 7 pages.

Beckett WS. (1998) Persistent respiratory effects in survivors of the Bhopal disaster. Thorax. 53 : 543-546.

Bertazzi PA (1991) Long-term effects of chemical disasters. Lessons and results from Seveso. The Science of the total environment. 106 : 5-20.

Bertazzi PA, Consonni D., Bachetti S., Rubagotti M. Baccarelli A., Zocchetti C., and. Pesatori A. (2001) Health Effects of Dioxin Exposure: A 20-Year Mortality Study. Am J Epidemiol Vol. 153(11): 1031-1044.

Bertazzi PA, Pesatori AC, I Bernucci I, Landi MT and Consonni D (1999) Dioxin exposure and human leukemias and lymphomas. Lessons from the Seveso accident and studies on industrial workers. Leukemia. 13(suppl. 1) : S72-S74

Bertazzi PA, Zocchetti C, Pesatori AC, Guercilena S, Consonni D, Tironi A, Landi MT (1992) Mortality of a young population after accidental exposure to 2,3,7,8-tetrachlorodibenzodioxin. International journal of epidemiology. 21 : 118-123.

Blanchard O. (2000) Dossier ERIKA Rapport n°5 « Evaluation des expositions au produit pétrolier de l'ERIKA sur la zone de dépollution ». Institut National de l'environnement et des risques (INERIS). 18 pages.

Boudet C, Chemin F, Bois F. (2000) Dossier ERIKA Rapport n°6 « Evaluation du risque sanitaire de la marée noire consécutive au naufrage de l'ERIKA ». Institut National de l'environnement et des risques (INERIS). 44 pages.

Calabrese E, Blain RB (1999) The single exposure carcinogen database: assessing the circumstances under which a single exposure to a carcinogen can cause cancer. Toxicol. Sci. 50 :169-185.

Calabrese E.J. and Blain R.B. (1999) The Single Exposure Carcinogen Database: assessing the circumstances under which a single exposure to a carcinogen can cause cancer. Toxicological Science. 50(2):169-85

Callahan M., Harvey T.D.V.M. (1998) Methodology for assessing health risks associated with multiple pathways of exposure to combustor emissions. National Center for Environmental Assessment. U.S. Environmental Protection Agency. Report number EPA 600/R-98/137. 613 pages.

Callahan M., Harvey T.D.V.M. (1998) Methodology for assessing health risks associated with multiple pathways of exposure to combustor emissions. National Center for Environmental Assessment. U.S. Environmental Protection Agency. Report number EPA 600/R-98/137. 613 pages.

Cassadou S, Ricoux C, Gourier-Fréry C, Schwoebel V, Guinard A. (2003) Conséquences sanitaires de l'explosion survenue à l'usine «AZF» de Toulouse le 21 septembre 2001 – Conséquences des expositions environnementales. Institut de Veille Sanitaire (INVS). 112 pages.

Chou C-H.S.J., Holler J. and De Rosa C.T. (1998) Minimal Risk levels (MRLs) for hazardous substances. *J. Clea, Technol. Environ. Toxicol. & Occup. Med.* 7(1): 1-24.

Cicolella (2000) Dossier ERIKA Rapport n°8 "Evaluation des risques sanitaires et environnementaux résultant du naufrage de l'ERIKA et des opérations de nettoyage des côtes. Rapport de synthèse. Institut National de l'environnement et des risques (INERIS). 32 pages.

CIRCULAIRE N° DGS/SD7B/2006/234 du 30 mai 2006 relative aux modalités de sélection des substances chimiques et de choix des valeurs toxicologiques de référence pour mener les évaluations des risques sanitaires dans le cadre des études d'impact

Coggon D. (2005) A Guide to Pesticide Regulation in the UK and the role of The Advisory Committee On Pesticides. Department For Environment, Food & Rural Affairs Health & Safety Executive. ACP 19 (311/2005). 33 pages

Commission Européenne (2001) Guidance for the setting of an acute reference dose (ARfD). 7199/VI/99 rev. 5 05/07/2001. European Commission Health & Consumer Protection Directorate-General Directorate E - Food Safety: plant health, animal health and welfare, international questions E1 - Plant health

Cordier S., Fréry N., Le Goaster C. et Marquis M. (1996) Accident au pyralène : suivi médical 10 ans après. *Bulletin épidémiologique hebdomadaire*, n°40/96 : 175-177.

Cullinan P, Acquilla SD, Dhara VR. (1996) Long term morbidity in survivors of the 1984 Bhopal gas leak. *The National medical journal of India.* 9 : 5-10.

Dhara VR, Dhara R, Acquilla SD, Cullinan P. (2002) Personal exposure and long-term health effects in survivors of the Union Carbide disaster at Bhopal. *Environmental Health Perspectives.* 110 : 487-500.

Dhara VR, Dhara R. (2002) The Union Carbide disaster in Bhopal: a review of health effects. *Archives of Environmental Health.* 57 : 391-407.

Dikshit RP, Kanhere S. (1999) Cancer patterns of lung, oropharynx and oral cavity cancer in relation to gas exposure at Bhopal. *Cancer causes & control.* 10 : 627-636.

Directive 93/67/CEE de la commission du 20 juillet 1993 établissant les principes d'évaluation des risques pour l'homme et pour l'accroissement des substances nouvelles

Directive 96/82/EC of December 9, 1996 on the control of major-accident hazards involving dangerous substances. *Official Journal of the European Communities*, vol. L 10, January 14, 1997

Directive 98/24/CE du Conseil du 7 avril 1998 concernant la protection de la santé et de la sécurité des travailleurs contre les risques liés à des agents chimiques sur le lieu de travail (quatorzième directive particulière au sens de l'article 16, paragraphe 1, de la directive 89/391/CEE). *Journal officiel des Communautés européennes* L 131 : 11-23.

Dor F, Gourier-Frery C, Zmirou D, Cicolella A, Bonnard R, Dujardin R. (2000) Evaluation du risque sanitaire résiduel pour les populations fréquentant les plages polluées par le fuel rejeté par l'ERIKA, après dépollution. INVS – INERIS.

Eskenazi B, Mocarelli P, Warner M, Chee WY, Gerthoux PM, Samuels S, Needham LL, Patterson DG Jr (2003) Maternal serum dioxin levels and birth outcomes in women of Seveso, Italy. *Environmental health perspectives.* 111 : 947-953.

Eskenazi B, Mocarelli P, Warner M, Samuels S, Vercellini P, Olive D, Needham LL, Patterson DG Jr, Brambilla P, Gavoni N, Casalini S, Panazza S, Turner W, Gerthoux PM (2002) Serum dioxin concentrations and endometriosis: a cohort study in Seveso, Italy. *Environmental health perspectives.* 110 : 629-634.

EU (2001) Draft Guidance Document : guidance for the setting of an acute reference dose (ARfD) European Commission. Health & Consumer Protection Directorate-General. Directorate E - Food Safety: plant health, animal health and welfare, international questions. E1 - Plant health. Référence: 7199/VI/99 rev. 5 05/07/2001. 27 pages.

Floret N, Lucot E, Badot PM, Mauny F, Viel JF. (2007) A municipal solid waste incinerator as the single dominant point source of PCDD/Fs in an area of increased non-Hodgkin's lymphoma incidence. *Chemosphere* 68: 1419–1426.

- Floret N, Mauny F, Challier B, Arveux P, Cahn JY, Viel JF. (2003) Dioxin emissions from a solid waste incinerator and risk of non-Hodgkin lymphoma. *Epidemiology*;14(4):392-8.
- Ghosh BB, Sengupta S, Roy A, Maity S, Ghosh S, Talukder G, Sharma A. (1990) Cytogenetic studies in human populations exposed to gas leak at Bhopal, India. *Environmental Health Perspectives*. 86 : 323-326.
- Gonzalez-Flesca N, Leoz-Garziandia E. (2000) Dossier ERIKA Rapport n°4 « Evaluation des émissions de COV et de HAP par des résidus pétroliers prélevés sur la zone de dépollution ». Institut National de l'environnement et des risques (INERIS). 14 pages.
- Guinard A, Godeau E, Schwoebel V (2006) Conséquences sanitaires de l'explosion survenue à l'usine "AZF" le 21 septembre 2001. Rapport final sur les conséquences sanitaires chez les enfants toulousains. Institut de Veille Sanitaire (INVS). 104 pages.
- Guo YL, Hsu PC, Hsu CC, Lambert GH. (2000) Semen quality after prenatal exposure to polychlorinated biphenyls and dibenzofurans. *Lancet*. 356 : 1240-1241.
- Holzappel B and Hüttner E (1996) Detection of deletion mutations in the hprt gene of T-lymphocytes from healthy and vinylchloride exposed workers by multiplex PCR analysis. *Mutation Research* 360: 201-300
- Hsu PC, Lai TJ, Guo NW, Lambert GH, Leon Guo Y. (2005). Serum hormones in boys prenatally exposed to polychlorinated biphenyls and dibenzofurans. *Journal of toxicology and environmental health Part A*. 68 : 1447-1456.
- Huttner E, Nikolova T. (1998) Cytogenetic analysis of peripheral lymphocytes in a population exposed to vinyl chloride through an accidental release into the environment. *Toxicology letters*. 96-97 : 143-148.
- INERIS (2002) Méthodes pour l'évaluation et la prévention des risques accidentels (DRA-006). Ω-12, dispersion atmosphérique (mécanismes et outils de calcul). Institut National de l'Environnement et des risques. INERIS-DRA-2002-25427. 64 pages
- INERIS (2003) Évaluation des risques sanitaires dans les études d'impact des installations classées – Risques dus aux substances chimiques. Version définitive. Institut National de l'Environnement et des risques. 152 pages
- INERIS (2003) Méthodologie de détermination des seuils des effets létaux, des effets irréversibles, des effets réversibles et de perception. Seuils de toxicité aiguë. Institut National de l'Environnement et des risques. INERIS – 03DR171.doc/20novembre2003 18 pages.
- INRS (2006) Introduction aux valeurs limites d'exposition professionnelle, 3 pages
- INRS (2006). Valeurs limites d'exposition professionnelle aux agents chimiques en France. Ref ED 984. 20 pages
- InVS (2000) ERIKA : évaluation des risques sanitaires résiduels liés à la fréquentation des plages après dépollution. Institut de veille sanitaire. 6 pages. (<http://www.invs.sante.fr/publications/erika-2/index.html>)
- InVS (2000) Guide pour l'analyse du volet sanitaire des études d'impact. Institut de Veille Sanitaire. 49 pages
- InVS (2000) Impact sanitaire des opérations de nettoyage consécutives à la pollution engendrée par le naufrage de l'Erika : évaluation et prévention. Synthèse des données disponibles et recommandations. Institut de veille sanitaire. 9 pages (<http://www.invs.sante.fr/publications/erika3/synthese.html>)
- INVS (2006) Etude d'incidence des cancers à proximité des usines d'incinération d'ordures ménagères. Institut de veille sanitaire. Département santé environnement. Note de synthèse sur les résultats préliminaires. 11 pages ([www.invs.sante.fr](http://www.invs.sante.fr))
- InVS, AFSSE, Ineris (2003) Naufrage du Prestige : Evaluation quantitative des risques sanitaires dans le cadre de l'ouverture, après nettoyage, des plages et des zones de baignade souillées par des produits pétroliers. Saisine DGS du 18 février 2003. Note de réponse saisine DGS 18 février 2003. Institut de Veille Sanitaire / Agence Française de sécurité Sanitaire environnementale / Institut National de l'Environnement et des risques. 9 pages.

InVS/Afsset (2005) Estimation de l'impact sanitaire d'une pollution environnementale et évaluation quantitative des risques sanitaires Synthèse InVS/Afsset – Version provisoire soumise à révision publique - Septembre 2005, 10 page

Jacob P, Wilson M, Benowitz NL. (2007). Determination of phenolic metabolites of polycyclic aromatic hydrocarbons in human urine as their pentafluorobenzyl ether derivatives using liquid chromatography-tandem mass spectrometry. *Analytical chemistry*. 79 : 587-598.

Jullien D. (2000) Dossier ERIKA Rapport n°1 « Analyses de rejets de fuel rejetés sur la plage de la Baule le 15 février 2000 ». Institut National de l'environnement et des risques (INERIS). 7 pages.

Kelly KJ, Connelly E, Reinhold GA, Byrne M, Prezant DJ. (2002) Assessment of health effects in New York City firefighters after exposure to polychlorinated biphenyls (PCBs) and polychlorinated dibenzofurans (PCDFs): the Staten Island Transformer Fire Health Surveillance Project. *Archives of environmental health*. 57 : 282-293.

Kuratsune M, Ikeda M, Nakamura Y, Hirohata T. (1987) A cohort study on mortality of "yusho" patients: a preliminary report. *Princess Takamatsu symposia*. 18 : 61-66.

Lacroix G. (2000) Dossier ERIKA Rapport n°2 « Evaluation initiale des risques lors des soins apportés aux oiseaux mazoutés ». Institut National de l'environnement et des risques (INERIS). 27 pages.

Laffon B, Fraga-Iriso R, Perez-Cadahı B, Mendez J (2006) Genotoxicity associated to exposure to Prestige oil during autopsies and cleaning of oil-contaminated birds. *Food and Chemical Toxicology* 44 : 1714–1723.

Lafon D, Pichard A, Bisson M (2000) Dossier ERIKA Rapport n°3 « Evaluation du danger toxicologique du fuel rejeté sur les côtes ». Institut National de l'environnement et des risques (INERIS). 31 pages.

Lai TJ, Guo YL, Guo NW, Hsu CC. (2001). Effect of prenatal exposure to polychlorinated biphenyls on cognitive development in children: a longitudinal study in Taiwan. *The british journal of psychiatry*. 178 : 49-52.

Lambert GH, Needham LL, Turner W, Lai TJ, Patterson DG Jr, Guo YL. (2006) Induced CYP1A2 activity as a phenotypic biomarker in humans highly exposed to certain PCBs/PCDFs. *Environmental science & technology*. 40 : 6176-6180.

Landi MT, Consonni D, Patterson DG Jr, Needham LL, Lucier G, Brambilla P, Cazzaniga MA, Mocarelli P, Pesatori AC, Bertazzi PA, Caporaso NE (1998) 2,3,7,8-Tetrachlorodibenzo-p-dioxin plasma levels in Seveso 20 years after the accident. *Environmental health perspectives*. 106 : 273-277.

Lang T, Schwoebel V, Diene E, Bauvin E, Garrigue E, Lapierre-Duval K, Guinard A, Cassadou S. (2007) Assessing post-disaster consequences for health at the population level: experience from the AZF factory explosion in Toulouse. *Journal of epidemiology and community health*. 61 : 103-107.

Loi n° 96-1236 du 30 décembre 1996 sur l'air et l'utilisation rationnelle de l'énergie. *Journal Officiel de la République Française* du 1er janvier 1997

Lucier GW, Sunahara GI, Wong TK. (1990) Placental markers of human exposure to polychlorinated dibenzofurans and polychlorinated biphenyls: implications for risk assessment. *IARC scientific publications*. 104 : 55-62.

Marsh DO, Clarkson TW, Cox C, Myers GJ, Amin-Zaki L, Al-Tikriti S. (1987) Fetal methylmercury poisoning. Relationship between concentration in single strands of maternal hair and child effects. *Archives of neurology*. 44 : 1017-1022.

Mastroiacovo P, Spagnolo A, Marni E, Meazza L, Bertollini R, Segni G, Borgna-Pignatti C (1988) Birth defects in the Seveso area after TCDD contamination. *JAMA - the journal of the American Medical Association*. 259 : 1668-1672.

Mielke H., Gundert A., Abraham K. and Gundert-Remy U. (2005) Acute inhalative exposure assessment: Derivation of guideline levels with special regard to sensitive subpopulations and time scaling. *Toxicology* 214: 256–267

Mocarelli P, Gerthoux PM, Ferrari E, Patterson DG Jr, Kieszak SM, Brambilla P, Vincoli N, Signorini S, Tramacere P, Carreri V, Sampson EJ, Turner WE, Needham LL (2000) Paternal concentrations of dioxin and sex ratio of offspring. *The Lancet*. 355 : 1858-1863.

- Mraz J, Simek P, Chvalova D, Nohova H, Smigolova P. (2004) Studies on the methyl isocyanate adducts with globin. *Chemico-biological interactions*. 148 : 1-10.
- Myers GJ and Davidson PW (2000) Does Methylmercury Have a Role in Causing Developmental Disabilities in Children? *Environmental Health Perspectives*. 108(3): 413-420.
- NRC (2001) National Research Council, Commission on Life Sciences, Board on Environmental Studies and Toxicology, Committee on Toxicology, Subcommittee on Acute Exposure Guideline Levels. *Standing Operating Procedures for Developing Acute Exposure Guideline Levels for Hazardous Chemicals*
- OECD (2003) *OECD Guiding Principles for Chemical Accident Prevention, Preparedness and Response. Guidance for Industry (including Management and Labour), Public Authorities, Communities, and other Stakeholders - Second edition - OECD Environment, Health and Safety Publications Series on Chemical Accidents, No. 10. Organisation for Economic Co-operation and Development, Paris. 190 pages.*
- OEHHA (1999) *Air Toxics Hot Spots Program. Risk Assessment Guidelines. Part I: The Determination of Acute Reference Exposure Levels for Airborne Toxicants. Office of Environmental Health Hazard Assessment. California Environmental Protection Agency. Secretary for Environmental Protection. 89 pages*
- OMS (1976) *Conférence sur les intoxications dues aux traitements des semences par les composés alkylmercuriels. Bagdad, Iraq, septembre 1974. Organisation Mondiale de la Santé, Genève. 138 pages.*
- Perez-Cadahia B, Laffon B, Pasaro E, Mendez J. (2006) Genetic damage induced by accidental environmental pollutants. *The Scientific World Journal* 25 : 1221-1237.
- Perez-Cadahia B, Lafuente A, Cabaleiro T, Pasaro E, Mendez J, Laffon B. (2007). Initial study on the effects of Prestige oil on human health. *Environment international* 33 : 176-185.
- Pesatori AC, Consonni D, Bachetti S, Zocchetti C, Bonzini M, Baccarelli A, Bertazzi PA. (2003) Short- and long-term morbidity and mortality in the population exposed to dioxin after the "Seveso accident". *Industrial health*. 41 : 127-138.
- Pohl H.R., Hansen H., Chou C-H.S.J. (1997) Public health guidance values for chemical mixtures: current practices and future directions. *Regulatory toxicology and pharmacology*. 26: 322-329.
- Record (2005) *Typologie des enjeux environnementaux et usage des différentes méthodes d'évaluation environnementale, notamment dans le domaine des déchets et des installation industrielles. B. de Caevel et M. Ooms, Record étude n°03-1011/1A. 89 pages (disponible à l'adresse : www.record-net.org).*
- Règlement CE n°1488/94 de la commission du 28 juin 1994 établissant les principes d'évaluation des risques pour l'homme et pour l'environnement présentés par les substances existantes
- Risk Assessment Forum (2002) *A review of the reference dose and reference concentration processes. U.S. Environmental Protection Agency. EPA/630/P-02/002F. December 2002. Final Report. 192 pages.*
- Rivière S, Lapierre-Duval K, Albessard A, Gardette V, Guinard A, Schwoebel V. (2006) *Conséquences sanitaires de l'explosion survenue à l'usine «AZF», le 21 septembre 2001 : Rapport final sur les conséquences sanitaires dans la population toulousaine. Institut de Veille Sanitaire (INVS). 105 pages.*
- Rogan WJ, Gladen BC, Hung KL, Koong SL, Shih LY, Taylor JS, Wu YC, Yang D, Ragan NB, Hsu CC. (1988) *Congenital poisoning by polychlorinated biphenyls and their contaminants in Taiwan. Science*. 241 : 334-336.
- Sarthou S, Heyman C, Pisson C, Ille D, Lheureux C, Signolet M, Goux F, Debaisieux F. (2002). *Risques toxiques liés à l'exposition aux polychlorobiphényles Modalités de l'intervention, dispositif de surveillance médicale, évaluation des risques. Etude de l'incendie de la papeterie de Venizel. DRASS - INVS.*
- Schvoerer C, Gourier-Frery C, Ledrans M, Germonneau P (2000) *Etude épidémiologique des troubles de santé survenus à court terme chez les personnes ayant participé au nettoyage des sites pollués par le fuel de l'Erika. Juin 2000. 56 pages (<http://www.invs.sante.fr/publications/>)*

- Solecki R., Davies L., Dellarco V., Dewhurst I., van Raaij M. and Tritscher A. (2005) Guidance on setting of acute reference dose (ARfD) for pesticides. *Food and Chemical Toxicology*, 43: 1569-1593
- Sriramachari S (2005). Bhopal gas tragedy: scientific challenges and lessons for future. *Journal of Loss Prevention in the Process Industries* 18 : 264–267
- Sriramachari S, Chandra H. (1997). The lessons of Bhopal [toxic] MIC gas disaster scope for expanding global bio monitoring and environmental specimen banking. *Chemosphere*. 34 : 2237-2250.
- Sriramachari S, Jeevaratnam K. (1994) Comparative toxicity of methyl isocyanate and its hydrolytic derivatives in rats. II. Pulmonary histopathology in the subacute and chronic phases. *Archives of Toxicology*. 69 : 45-51
- Suter W. (1988) Ames test: mutagenic activity of airborne particles collected on airconditioner filters during the fire at a Sandoz storehouse in Schweizerhalle on November 1, 1986. *Mutation Research*. 206 : 411-427.
- Suter W. (1989a) Ames test: Mutagenic activity of airborne particulate matter from fire-exposed and non fire-exposed building ventilation filters. *Chemosphere*, 19(7): 1077-1087.
- Suter W. (1989b) Ames test: Mutagenicity determination of material extracted from respiratory masks worn at the site of the fire. *Chemosphere*, 19(7): 1068-1076.
- Thriene B, Benkwitz F, Willer H, Neske P, Bilsing H. (2000) Chemical accident in Schonbeck--an assessment of the risk to health and environment. *Gesundheitswesen*. 62 : 34-38.
- Tice RR, Luke CA, Shelby MD. (1987) Methyl isocyanate: an evaluation of in vivo cytogenetic activity. *Environmental mutagenesis*. 9 : 37-58.
- Trainor M.T., Ridgway P., Macbeth R.W., Wilday A.J., Balmforth H.F. (2006) Substance prioritisation for the development of EU Acute Exposure Toxicity Thresholds (AETLs). *Journal of Hazardous Materials A133*: 16–23
- Tsai PC, Ko YC, Huang W, Liu HS, Guo YL. (2007) Increased liver and lupus mortalities in 24-year follow-up of the Taiwanese people highly exposed to polychlorinated biphenyls and dibenzofurans. *The Science of the total environment*. (En cours d'impression).
- UNEP/MAP/MED POL (2007) Proceedings of the Workshop on the MED POL Biological Effects Programme: Achievements and Future Orientations (Alessandria, Italy, 20-21 December 2006). MAP Technical Report Series No. 166. UNEP/MAP: Athens, 2007.
- Van Raaij M.T.M. (2001) Guidance document on setting an acute reference dose in Dutch national pesticide evaluations. RIVM: national institute of public health and the environment. RIVM report 620555 002. 34 pages.
- Varma DR. (1987) Epidemiological and experimental studies on the effects of methyl isocyanate on the course of pregnancy. *Environmental Health Perspectives*. 72 : 153-157.
- Varma DR. (1991) Pregnancy complications in Bhopal women exposed to methyl isocyanate vapor. *Journal of Environmental Science and Health*. 26 : 1437-1447.
- Viel JF, Arveux P, Baverel J, Cahn JY. Soft-tissue sarcoma and non-Hodgkin's lymphoma clusters around a municipal solid waste incinerator with high dioxin emission levels. *Am J Epidemiol* 2000 Jul 1;152(1):13-19.
- Wang SL, Chen TT, Hsu JF, Hsu CC, Chang LW, Ryan JJ, Guo YL, Lambert GH. (2003) Neonatal and childhood teeth in relation to perinatal exposure to polychlorinated biphenyls and dibenzofurans: observations of the Yucheng children in Taiwan. *Environmental research*. 93 : 131-137.
- Warner M, Eskenazi B, Mocarelli P, Gerthoux PM, Samuels S, Needham L, Patterson D, Brambilla P (2002) Serum dioxin concentrations and breast cancer risk in the Seveso Women's Health Study. *Environmental health perspectives*. 110 : 625-628.
- Wood M., Pichard A., Gundert-Remy U., de Rooij C., Tissot S.M. (2006) The AETL methodology as a potential solution to current challenges associated with the development and use of acute exposure levels in Seveso II applications. *Journal of Hazardous Materials A133* 8–15
- Woodall G. M. (2005) Acute Health Reference Values: Overview, Perspective, and Current Forecast of Needs *Journal of Toxicology and Environmental Health, Part A*, 68(11 & 12): 901 - 926

Yang CY, Yu ML, Guo HR, Lai TJ, Hsu CC, Lambert G, Guo YL. (2005) The endocrine and reproductive function of the female Yucheng adolescents prenatally exposed to PCBs/PCDFs. *Chemosphere*. 61 : 355-360.

Yu ML, Guo YL, Hsu CC, Rogan WJ. (2000) Menstruation and reproduction in women with polychlorinated biphenyl (PCB) poisoning: long-term follow-up interviews of the women from the Taiwan Yucheng cohort. *International journal of epidemiology*. 29 : 672-677.

Zwanenburg TS. (1988) Comparative analysis of the clastogenicity and cytotoxicity of airborne particulate matter generated during the fire at Schweizerhalle on November 1, 1986. *Mutation Research*. 206 : 395-409.

# ANNEXES

# ANNEXE 1

## Regroupement des substances émises en famille de composés (données issues de la base ARIA).

| familles                 | Substances dans la base ARIA                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |
|--------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Solvants chlorés</b>  | chloroforme / perchloroéthylène / chlorure de méthyle / chlorure de méthylène / trichloéthylène / tétrachloroéthylène / solvants chlorés                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         |
| <b>Plastiques</b>        | polyéthylène / plastiques / n-butylacrylate / chlorure de vinyle / polymères / styrène / résine en solution / résine époxyde / méthyltertiobuthylether                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           |
| <b>Phytosanitaires</b>   | phytosanitaires / 1,3-dichloropropène / pesticides / herbicides / diméthachlore / insecticides / chloropicrine / biocide                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         |
| <b>Hydrocarbures</b>     | hydrocarbures / essence / gazole / kérosène / GPL / huile de vidange / mazout / GNL / alkylats / bitume / fuel / goudron / pétrole / gaz / butane / propane / dichlorométhane / benzène / acétylène / éthylène / toluène / xylène / white-spirit                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |
| <b>PCB</b>               | Pyralène / PCB                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |
| <b>Acides</b>            | acide / acide bromhydrique / acide chlorhydrique / acide cyanhydrique / acide fluorhydrique / acide nitrique / acide phosphorique / acide sulfonique / acide sulfurique / oléum / vapeurs acides                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |
| <b>Autres substances</b> | 2-méthyl-1,3-pentadiène / acétate d'éthyle / acétone / acide acrylique / acide naphthénique / acide peracétique / acide thioglycolique / acrylate d'éthyle / acrylonitrile / alcool isobutylique / aluminium en fusion / ammoniac / anhydride acétique / anhydride sulfureux / aniline / antigel / argon / azote / bisulfite de sodium / butadiène / brome / bromure de méthyle / carbonate de sodium / carbure de calcium / catalyseur / celsure / chlore / chloroacétophénone / chlorodifluorométhane / chloropicrine / chlorure d'aluminium / chlorure de fer / chlorure d'hydrogène / chlorure de méthylène / chlorure d'éthyle / chlorure de zinc / chlorure de triméthyle acétyle / chlorure ferrique / chrome / citral / collodion / colorant à base d'acide acétique / colorant organique / CO2 / cyanure / cyanure de potassium / cyclohexane / cyclohexylamine / cyclorophényle / degoudronnant / dégraissant / deptal / détergent / diacétone alcool / diélectrique / diéthylamine / diisocyanate de diphénylamine / dioxyde de soufre / dioxyde de carbone / dioxyde de chlore / dioxine / diphényle / diuron / DPAN / eau oxygénée / encre / engrais / éthylmorpholine / fénitrothion / fluide caloporteur / fluide fluoré / fluorure d'hydrogène / fluorure de vinylène / fluor / formaldéhyde / formol / fréon / fluorure d'ammonium / gaz réfrigérant fluoré / gaz sulfuré / glycol / halon / hexane / hexylène glycol / huile / hydrate d'alumine / hydrogenosulfate de nitrosyle / hydrogenosulfure / hydroxyde de potassium / hypochlorite de sodium / iodure d'hydrogène / kymène / latex / lessive / lignosulfonate / lubrizol / mélasse / mercure / métacrylate de méthyle / métacrylate de N-butyl / méthanol / méthyl-éthyl-cétone / méthylmercaptan / monoxyde de carbone / monopropylène glycol / nitrates / nitrate d'ammonium / nitrate de cérium / O <sub>2</sub> / orthochlorophénol / oxyde d'azote / oxyde d'azote / oxyde de carbone / oxyde d'éthylène / oxyde de fer / oxyde de styrène / oxyde de titane / parfum / peinture / pentanol / pentène / perchlorure de fer / permanganate de potassium / phénol / phosgène / phosphates / phosphore / phtalate de dibutyle / polyamines / polybutène / polychlorure d'aluminium / polyfluorure de vinylidène / poussières de coke + oxyde de zinc / produits organiques chlorés / propylène / pyridine / résine alkyde / résine colophane / sels de cyanure de sodium / silicate de plomb / silicone / solutions azotées / solution sodée / solvant / soude / soufre / sulfate d'acide de nitrosyle / sulfure d'hydrogène / sulfure de méthyle / teinture / tertibutylmercaptan / tétrachlorure de carbone / tétrachlorure d'étain / tétrachlorure de titane / tétrahydrothiophène / therminol / thioglycolate de 2 ethol-hexyle / trichlorométhylbenzène / trichlorure de phosphore / triméthylamine / trincinate / trioxyde de soufre / vapeurs sulfuro-nitrés / vernis / zinc alcalin cyanuré |

## ANNEXE 2

### Note sur les biomarqueurs

Le biomarqueur reflète la réponse biologique (adverse ou non) à une exposition. Une définition générale du biomarqueur peut être énoncée comme suit : un changement observable et/ou mesurable au niveau moléculaire, biochimique, cellulaire, physiologique ou comportemental, qui révèle l'exposition présente ou passée d'un individu à au moins une substance chimique à caractère polluant.

On définit également plusieurs types de biomarqueurs : d'exposition, d'effets et de susceptibilité.

Le biomarqueur d'exposition peut être le xénobiotique lui-même ou ses métabolites, dans l'organisme, isolé ou associé à un élément de l'organisme.

Celui d'effet est un composé endogène, une mesure d'une capacité fonctionnelle ou encore un indicateur d'état ou d'équilibre de l'organisme ou d'un organe, modifié par l'exposition.

Le biomarqueur de susceptibilité est un indicateur de la sensibilité (induite ou héréditaire) de l'individu à l'effet du xénobiotique.

Les biomarqueurs ont été particulièrement développés pour l'évaluation de la qualité des écosystèmes.

En 2007 à l'initiative des Nations Unies, un atelier de travail a été organisé à Athènes pour présenter les résultats du programme Med Pol. Des actes ont été publiés (UNEP/MAP/MED POL, 2007<sup>8</sup>) et nous recommandons leur consultation au lecteur qui serait intéressé par cette problématique. Les actes de cet atelier sont disponibles en ligne.

Chez l'homme, les recherches sur l'utilisation de biomarqueurs sont très actives et notamment dans le champ du diagnostic de certaines maladies comme les cancers. Ces biomarqueurs peuvent être les mêmes que ceux pour les invertébrés (activités enzymatiques, antioxydants ou atteintes de l'ADN par exemple). Mais, un effort particulier de recherche est mis sur les marqueurs liés à la génomique ou la protéomique. Ainsi, l'Agence Nationale pour la Recherche a lancé en 2007 un atelier de réflexion prospective sur la définition et l'utilisation de ces marqueurs dans le cadre du règlement REACH.

---

<sup>8</sup> UNEP/MAP/MED POL (2007) Proceedings of the Workshop on the MED POL Biological Effects Programme: Achievements and Future Orientations (Alessandria, Italy, 20-21 December 2006). MAP Technical Report Series No. 166. UNEP/MAP: Athens, 2007.