

SYNTHESE / EXTENDED ABSTRACT
FRANÇAIS / ENGLISH

**MISE EN EVIDENCE D'EFFETS A LONG TERME LORS
D'EXPOSITIONS COURTES (ACCIDENTELLES)
PERSPECTIVES METHODOLOGIQUES POUR LES
EVALUATIONS DES RISQUES**

**LITERATURE REVIEW ON LONG TERM EFFECTS FOLLOWING
ACUTE (ACCIDENTAL) EXPOSURES:
PERSPECTIVES FOR RISK ASSESSMENT**

janvier 2008

D. RIBERA - BIOTOX



Crée en 1989 à l'initiative du Ministère en charge de l'Environnement, l'association RECORD – REseau COopératif de Recherche sur les Déchets – 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 collégialement des programmes d'études et de recherche adaptés à leurs besoins. Ces programmes sont ensuite confiés à des laboratoires publics ou privés.

En Bibliographie, le document dont est issue cette synthèse sera cité 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

SYNTHESE

1 Contexte et objectifs

L'association RECORD nous a confié 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. Ce type semble très peu envisagé dans l'évaluation des risques sanitaires.

Nos objectifs sont de mettre en évidence l'existence de tels risques et de 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 ces objectifs, nous avons décomposé la problématique en sous questions : (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) existe-t-il des méthodologies de prise en compte de ces risques et sinon (4) quelles perspectives peut-on dégager sur l'évaluation de ces risques ?.

Cette étude, réalisée exclusivement par consultation de la littérature scientifique et des bases de données sur les risques sanitaires, 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.

2 Apport des bases de données sur les accidents technologiques

Dans un premier temps, afin d'identifier si des expositions accidentelles à des composés ayant une toxicité à terme se produisent, nous avons consulté les bases de données disponibles sur les accidents que 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) et 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.

Parce que c'est la seule à disposer d'un moteur de recherche multicritères, nous n'avons pu exploiter que les données de la base ARIA avec pour objectif de recenser la fréquence, la gravité et la nature des substances émises lors des accidents industriels. Cette recherche s'est limitée aux années 2001 à 2005, à la France et aux rejets de matières dangereuses ou polluantes ayant pour conséquences : des morts, des blessés, des évacuations et/ou confinement des riverains, des pollutions de l'air, des sols et des eaux de surface ou souterraines.

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 :

- dans 62% des cas, les accidents sont associés à des « fuites » mais les incendies et les accidents de circulation, bien qu'en faibles proportions, représentent une source d'exposition certaine, du fait des quantités de substance émises ;
- les substances émises sont essentiellement sous forme liquide (55%) ou gazeuse (45%) ;
- bien que la base ARIA soit peu précise sur la nature chimique des substances mise en jeu, par regroupement, nous observons que 64% des accidents impliquent des hydrocarbures ; en quantités ce sont également ces composés qui sont les plus émis dans l'environnement ;
- 15% des accidents ont eu un impact sur la santé humaine ; si l'on ne considère que les victimes par exposition à des substances chimiques, elles le sont principalement par les acides (9%) et il faut noter que ce ne sont pas les substances les plus émises en quantité (les hydrocarbures) qui sont responsables du plus grand nombre de victimes.

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 ou sur la nature des substances émises.

De plus, 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 (ex. brûlures cutanées vs atteintes pulmonaires). Ces éléments seraient pourtant intéressants pour établir des diagnostics ou assurer des suivis médicaux lors d'accidents similaires. Mais la principale lacune de la base ARIA est qu'elle se limite « au moment » de l'accident. En effet, et malgré l'analyse de 6 années de données, il n'est jamais fait mention d'effets retardés (de type chronique) ni même d'un éventuel suivi des blessés ou des personnes exposées.

Soulignons toutefois que la base ARIA est un outil très intéressant qui pourrait 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

3 Etude rétrospective sur des accidents industriels

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 afin (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.

Cette recherche nous a permis d'identifier dix-sept accidents ayant impliqué des substances présentant des potentiels d'effets chroniques. Seuls les accidents pour lesquels nous avons pu collecter suffisamment de données ont été traités, ce qui ramène notre travail à l'étude de 8 cas dont 5 sont résumées ci-après.

3.1 Cas des Hydrocarbures (marées noires 1999 et 2002)

Lors des naufrages des navires Erika et Prestige, deux marées noires ont eu lieu. 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 CIRC¹ comme cancérogènes avérés. Ces substances sont donc susceptibles d'induire des effets chroniques.

L'Erika a fait naufrage en décembre 1999, libérant près de 20.000 tonnes de fuel lourd qui vont impacter 450 km des côtes françaises. Le Prestige a fait naufrage en novembre 2002, déversant près de 60.000 tonnes de fuel lourd. Cette marée noire impactera des milliers de km de côtes espagnoles et françaises, de la Galice jusqu'au sud de la Bretagne. La dépollution a été principalement réalisée par des volontaires et par l'armée pendant une période de quelques mois.

¹ Centre International de Recherche sur le Cancer, Lyon, France

Pour l'Erika, différentes études d'évaluation des risques chroniques ont été menées par l'INERIS (Boudet et al. 2000) et le RIVM (Baars 2000). Les résultats de ces études sont convergents et aboutissent à la conclusion que les risques sont acceptables ou négligeables. L'InVS (2000) a abouti aux mêmes conclusions et ne recommande pas de suivi sanitaire pour les populations exposées.

Concernant le Prestige, une évaluation des risques sanitaires a également été réalisée (INVS, INERIS, AFSSE. 2003). Les résultats indiquent qu'aucun risque significatif ne peut être mis en évidence pour les populations fréquentant les plages après nettoyage.

La littérature scientifique montre l'existence de dommages à l'ADN (échange des chromatides sœurs, micronoyaux et comètes sur lymphocytes) ainsi que des perturbations au niveau endocrinien chez les personnes exposées par inhalation pendant le nettoyage des plages ou des oiseaux. Ces atteintes sont proportionnelles à la durée de l'exposition (Perez-Cadahia et al 2006 et 2007, Laffon et al. 2006)

Ces exemples montrent que les résultats des méthodes habituelles d'évaluation des risques sanitaires concluent à des risques à long terme négligeables ou acceptables, y compris pour les personnes particulièrement exposées, comme les bénévoles ayant participé au nettoyage des plages. Les études sur les risques aigus aboutissent aux mêmes conclusions. Toutefois, 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, souvent associés à des processus de cancérogenèse, devrait induire pour ces populations un suivi sanitaire. Pour cela il pourrait être utilisé des biomarqueurs d'effets comme les mesures non invasives des atteintes de l'ADN ou des biomarqueurs d'exposition comme le dosage des teneurs en métabolites des HAP dans les urines.

3.2 Cas de l'accident Sandoz (Bâle, 1986)

Le 1er novembre 1986, un incendie s'est déclaré dans un entrepôt de l'usine Sandoz (près de Bâle, Suisse) Près de 500 tonnes de produits chimiques étaient stockés dont une grande partie 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. 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.

Aucune évaluation des risques sanitaires n'a été identifiée pour cet accident. Les synthèses du Barpi ou de l'OMS (1992) montrent qu'à court terme, des effets respiratoires, des nausées, des vomissements, des diarrhées, des maux de tête et des atteintes oculaires sont apparus notamment chez les jeunes enfants. Aucun symptôme aigu ou persistant n'a été rapporté chez les pompiers exposés aux fumées. A long terme, aucune différence n'a été notée entre les populations (exposées) et témoin pour ce qui concerne la morbidité, ou la fréquence des avortements et des malformations congénitales.

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. L'absence de suivi des cancers est surprenante si l'on considère les molécules impliquées dans cet accident.

3.3 Cas du méthylisocyanate (Bhopal, 1984)

En décembre 1984, une fuite d'isocyanate de méthyle (estimée entre 23 et 42 tonnes) se produit, suite à une défaillance matérielle lors d'une opération de nettoyage des canalisations dans l'usine d'Union Carbide à Bhopal (Inde). Le lendemain de l'accident il est recensé près de 1750 morts et 170.000 personnes intoxiquées. En 2004, on estime que l'accident a provoqué près de 22.000 décès et 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, ...

La littérature sur l'accident de Bhopal est abondante, que ce soit pour la recherche de biomarqueurs ou pour l'identification d'effets par des études épidémiologiques.

Les études épidémiologiques montrent qu'environ 50% des grossesses n'ont pas abouti et que 12% des nouveaux-nés sont décédés au cours du premier mois et que les enfants présentent des prédispositions aux maladies plus élevées que la moyenne (Varma 1987, 1991) ; une fréquence plus élevée de fièvres, de naissances prématurées, de troubles respiratoires, de troubles oculaires, d'atteintes neurologiques (Cullinan et al. 1996) ; des atteintes respiratoires persistantes 10 ans après l'accident (Beckett 1998).

Dhara et Dhara (2002) et Sriramachari (2005) en synthétisant les données ont établi un séquençage des conséquences sanitaires : à court terme, effets létaux ; à moyen terme, irritations oculaire et pulmonaire persistantes ; à long terme, atteintes neurologiques ou des fonctions de reproduction. Dhara et al. (2002) 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 et établit des corrélations avec les atteintes pulmonaires recensées chez 252 personnes.

L'accident de Bhopal est très bien documenté. Les études analysées indiquent que l'exposition n'a pas été limitée à de l'isocyanate de méthyle. Elles montrent un séquençage des effets sur les populations exposées : phases aiguë, sub-aiguë et chronique et que les effets à long terme sont principalement dus à des effets aigus non ou peu réversibles (i.e. atteintes pulmonaires). Des marqueurs d'exposition et d'effets auraient pu être utilisés dans les suivis sanitaires : aberrations chromosomiques (Ghosh et al. 1990), dosages urinaires, sanguins ou tissulaires de MIC, de cyanure ou d'oligomère de MIC (Sriramachari et Chandra 1997).

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

Plusieurs accidents ont mis en cause des polychlorobiphényles (PCB). Nous distinguerons 2 types d'accident. Ceux liés à des incendies de transformateur (Staten Island, Reims, Vénizel ...) et ceux liés à l'ingestion d'aliment contaminés (Yusho et Taiwan).

Par exemple, en 1968, une fuite de Kanechlor 400 (mélange commercial de PCB) s'est produite dans une usine de production d'huile de riz au Japon. L'huile contaminée a été commercialisée et a entraîné l'intoxication de près de 1.800 personnes, provoquant 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).

La littérature scientifique disponible est relativement abondante. Les suivis épidémiologiques portent sur la mortalité (Kuratsune et al. 1987, Tsai et al. 2007), sur le développement embryonnaire (Rogan et al. 1988, Wang et al. 2003, Guo et al. 2000, Lai et al. 2001), sur les fonctions de reproduction (Yu et al. 2000, Hsu et al. 2005, Yang et al. 2005).

Ces études montrent que des effets sont observables bien après l'accident (19 ans pour une étude). 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 les expositions aux PCB, des travaux de Lucier et al. (1990) et Lambert et al. (2006), réalisés sur des personnes exposées, montrent que les enzymes de biotransformation liés au cytochrome P450 pourraient être utilisés comme biomarqueurs d'exposition.

3.5 Cas des dioxines (Seveso, 1976)

Le 10 juillet 1976, à l'usine Icmesa située à Seveso-Meda (Italie) une défaillance matérielle a entraîné une explosion d'un réacteur et un rejet gazeux de 200 g à 40 kg de 2, 3, 7, 8-tétrachlorodibenzodioxine (TCDD) pendant une heure, touchant les communes environnantes. Le nombre de personnes exposées est estimé à près de 220.000 dont 193, en majorité des enfants et adolescents, présenteront des lésions essentiellement cutanées (chloracné sur tout le corps). Un suivi médical a été mis en place par les autorités. Aucun décès n'a été observé.

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. Les principaux résultats sont :

- pas d'augmentation significative du taux de malformations chez le nouveau-né après l'accident (Mastroiacovo et al. 1988) ;
- mise en évidence, 14 ans après l'accident, de séquelles liées à des effets aigus réversibles (chloracnée, neuropathies et modifications métaboliques au niveau du foie), une augmentation de la mortalité due à des maladies cardiovasculaires (Bertazzi 1991) ;
- diminution, 20 ans après l'accident, du nombre de naissances masculines (modification du sexe ratio) chez les enfants nés de parents exposés à la TCDD, cet effet est corrélé au taux sanguin élevé de TCDD chez le père et à une exposition pendant la puberté (Mocarelli et al. 2000) ;
- augmentation des cancers lymphopoiétiques séquençée dans le temps avec des risques de maladie de Hodgkin supérieurs au cours des dix premières années après l'exposition, et des risques de cancers non-Hodgkiniens et de leucémie myeloïde supérieurs après 15 ans (Bertazzi et

- o al. 1999, 2001) ;
- o augmentation non-significative du nombre de cas d'endométriose 20 ans après chez les femmes âgées de moins de 30 ans au moment de l'accident Eskenazi et al. (2002) ;
- o pas de mise en évidence, 20 ans après l'accident, d'un lien entre l'exposition à la TCDD et l'incidence de problèmes durant la grossesse (taille et le poids du nouveau-né ou nombre de cas d'avortements spontanés) (Eskenazi et al. 2003) ;
- o augmentation du nombre d'aberrations dentaires chez les sujets exposés 25 ans après l'accident (Alaluusua et al. 2004)

Pesatori et al. (2003) en synthétisant les différentes études, ont montré un séquençage des effets. A court et moyen terme, les principaux effets sont des atteintes cutanées (chloracné). A long terme, il a été constaté une augmentation de la mortalité liée à des maladies cardiovasculaires et pulmonaires. L'augmentation de l'incidence de certains types de cancers, digestifs, lymphopoiétique et hématopoiétique, semble également être liée à l'exposition à la TCDD.

L'accident de Seveso est 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 en TCDD, 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. Des différences d'effets en fonction du sexe de la personne exposée ainsi que liées à l'âge au moment de l'exposition semble être un facteur important : les périodes *in-utero* et infantiles étant 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).

3.6 Bilan de l'analyse rétrospective

L'analyse rétrospective de la littérature scientifique montre que le nombre d'accidents industriels bien documentés est faible. Les substances émises lors de ces accidents 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 cancérigènes ou reprotoxiques par exemple).

Bien qu'un nombre très important de personnes aient été exposées, 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.

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).

4 Méthodologies d'évaluation des risques

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 ».

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, la méthodologie d'évaluation des risques s'appuie sur les référentiels de l'INERIS (2003) et de l'InVS (2000).

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 :

- L'identification des dangers (effet sanitaire indésirable lié à l'action d'une ou plusieurs molécules sur l'organisme humain). On distingue deux types d'effets en fonction de l'intensité et de la durée du contact : les effets aigus (liés à une exposition courte mais à forte dose) et les effets chroniques (suite à une exposition faible et prolongée).
- Les relations dose-réponse, spécifiques d'une voie d'exposition, établissent 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). On distingue les effets toxiques à seuil (« déterministes » non cancérogènes) et les effets toxiques sans seuil (« stochastiques » cancérogènes génotoxiques)
- L'évaluation des expositions qui dépend de la concentration dans les compartiments environnementaux et du comportement physico-chimique de la substance étudiée mais aussi des voies et des conditions d'exposition des individus en contact avec cette substance. Ces expositions sont déterminées soit par l'analyse chimique soit par modélisation.
- La Caractérisation du risque est réalisée par comparaison de l'exposition à la VTR pour les effets toxiques à seuil et par le calcul d'un Excès de Risque Individuel (ERI) pour les effets toxiques sans seuil.

Les méthodes « classiques » d'évaluation des risques sanitaires sont utilisables pour caractériser les risques à long terme lors d'expositions accidentelles car elles intègrent (1) les différents types d'effets (systémiques aigus et chroniques et stochastiques) ; (2) le comportement physico-chimique de la substance ; (3) les différentes voies d'exposition et (4) la durée de l'exposition.

Toutefois, ces méthodologies ne sont utilisables que si l'on dispose de VTR pour chacun des types d'effets recensés. D'autre part, 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.

5 Valeurs toxicologiques de références lors d'expositions aiguës

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.

La recherche bibliographique réalisée nous a permis d'identifier l'existence d'un certain nombre de valeurs de références. 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). Ces valeurs ont été principalement définies par l'OMS, aux USA et en Europe. Les principales sont présentées dans le tableau 1.

Nous retiendrons les travaux réalisés dans le cadre du projet européen ACUTEX coordonné par l'INERIS (France) qui avait pour objectif de développer une méthodologie afin d'établir des seuils européens d'exposition aiguë par inhalation en cas d'émission accidentelle. Les participants ne se sont pas limités aux risques systémiques mais ont également considéré les risques cancérogènes.

L'analyse des différentes valeurs de référence montre que la durée de l'exposition considérée peut être très variable. De plus, elle est rarement prise en compte pour de très courtes périodes. 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).

Deux points nous sont apparus comme essentiels :

- à l'exception de l'acute 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 ;
- 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 ;
- Une étude de cas sur le styrène montre une très grande hétérogénéité entre organisme, sur la valeur elle-même, la durée d'exposition considérée ou même l'étude pivot.

Ces éléments confirment la nécessité d'un consensus international sur l'élaboration des valeurs de référence.

Tableau 1 : 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 ACUTEX	oui	oui	oui	non	non	< 8 heures

6 Evaluation des expositions en situation accidentelle.

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 (1) la nature des polluants cause des dangers et (2) la quantité de substance participant à l'exposition.

En effet, 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. 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 ...).

La majorité des études fait un classement des niveaux d'exposition en fonction de la proximité à la source de l'accident. Pourtant comme il a été démontré, le contexte socio-économique et le comportement des individus lors de l'accident sont des facteurs impactant fortement les niveaux d'exposition. De plus, les paramètres toxicocinétiques sont à considérer pour quantifier la dose d'exposition.

De manière intéressante, Callahan et Harvey (1998) proposent d'exprimer les expositions en termes de dose interne ou de dose externe par voie orale. Ceci impose le développement de méthodes d'extrapolation d'une voie d'exposition à une autre (i.e. inhalation vers oral) mais simplifierait grandement les évaluations des risques.

7 Bilan et perspective

Au bilan, 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).

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 que par la mesure de biomarqueurs d'effets et selon des méthodes non invasives qui permettent 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.

8 Bibliographie

- Alaluusua et al. (2004) *Environmental health perspectives*. 112 : 1313-1318.
- Auger et al. (2005) *Environnement et santé publique : fondements et pratiques*. Tec&Doc. 517-535.
- Baars (2000) RIVM, Center for substances and risks assessment, Bilthoven, The Netherlands. 10 p.
- Beckett (1998) *Thorax*. 53 : 543-546.
- Bertazzi (1991) *Science of the total environment*. 106 : 5-20.
- Bertazzi et al. (2001) *Am J Epidemiol* Vol. 153(11): 1031-1044.
- Bertazzi et al. (1999) *Leukemia*. 13(suppl. 1) : S72-S74
- Boudet et al. (2000) Institut National de l'environnement et des risques (INERIS). 44 p.
- Callahan et Harvey (1998) U.S. Environmental Protection Agency. Report n°600/R-98/137. 613 p.
- Cullinan et al. (1996) *National medical journal of India*. 9 : 5-10.
- Dhara et al.(2002) *Environmental Health Perspectives*. 110 : 487-500.
- Dhara VR, Dhara R. (2002) *Archives of Environmental Health*. 57 : 391-407.
- Eskenazi et al. (2003) *Environmental health perspectives*. 111 : 947-953.
- Eskenazi et al. (2002) *Environmental health perspectives*. 110 : 629-634.
- Ghosh et al. (1990) *Environmental Health Perspectives*. 86 : 323-326.
- Guo et al. (2000) *Lancet*. 356 : 1240-1241.
- Hsu et al. (2005) *Journal of toxicology and environmental health Part A*. 68 : 1447-1456.
- INERIS (2003) *Évaluation des risques sanitaires dans les études d'impact des installations classées – Risques dus aux substances chimiques*. 152 p.
- InVS (2000) ERIKA (<http://www.invs.sante.fr/publications/erika-2/index.html>)
- InVS (2000) *Guide pour l'analyse du volet sanitaire des études d'impact*. 49 p.
- Kuratsune et al. (1987) *Princess Takamatsu symposia*. 18 : 61-66.
- Laffon et al. (2006) *Food and Chemical Toxicology* 44 : 1714-1723.
- Laffon et al. (2000) *Dossier ERIKA (INERIS)*. 31 p..
- Lai et al. (2001) *The british journal of psychiatry*. 178 : 49-52.
- Lambert et al. (2006) *Environmental science & technology*. 40 : 6176-6180.
- Lucier et al. (1990) *IARC scientific publications*. 104 : 55-62.
- Mastroiacovo et al. (1988) *the journal of the American Medical Association*. 259 : 1668-1672.
- Mocarelli et al. (2000) *The Lancet*. 355 : 1858-1863.
- Perez-Cadahia et al (2006) *The Scientific World Journal* 25 : 1221-1237.
- Perez-Cadahia et al (2007). *Environment international* 33 : 176-185.
- Pesatori et al. (2003) *Industrial health*. 41 : 127-138.
- Rogan et al. (1988) *Science*. 241 : 334-336.
- Sriramachari (2005). *Journal of Loss Prevention in the Process Industries* 18 : 264-267
- Sriramachari et Chandra (1997). *Chemosphere*. 34 : 2237-2250.
- Varma (1987) *Environmental Health Perspectives*. 72 : 153-157.
- Varma (1991) *Journal of Environmental Science and Health*. 26 : 1437-1447.
- Wang et al. (2003) *Environmental research*. 93 : 131-137.
- Yang et al. (2005) *Chemosphere*. 61 : 355-360.
- Yu et al. (2000) *International journal of epidemiology*. 29 : 672-677.
- Tsai et al. (2007) *The Science of the total environment*. (En cours d'impression).

EXTENDED ABSTRACT

1. Context and objectives

The Association RECORD entrusted to us the realization of a bibliographical and methodological study on long term risks generated by acute exposures, generally occurring in accidental situations. This seems to be rarely taken into consideration in health risk assessment.

Our objectives are to highlight the existence of such risks and to propose or identify working tracks for the development of a methodology that takes these exposures into account in the risks assessment of substances having long-term effects.

To meet these aims, we broke up the problem into four questions: (1) which are the substances implied in the accidents and do they present chronic risks, (2) do experience feedbacks exist on health effects that have appeared a long time after an industrial accident, on the workers, the residents or first-aid organization, (3) do methodologies exist for the taking into account of these risks and if not (4) which prospects can one release on the assessment of these risks?.

This study, carried out exclusively by consultation of scientific literature and health risk databases, does not claim to be completely exhaustive. We made the choice to focus on well documented and perfectly explicit cases to illustrate these problems.

2. Contribution of the databases on technological accidents

Initially, in order to identify if accidental exposures to compounds having a long term toxicity do occur, we consulted the available accident databases: ARIA (Analysis, search and Information on Accidents) exploited by the BARPI (Office for the Analysis of Industrial Risks and Pollutions) of the French Ministry of Ecology (MEDAD) and EUCLDE (Emission of Unwanted Compounds Linked to Industrial Disasters and Emergencies), created on the initiative of the department of chemical engineering of the university of Pisa (Italy) and of the MAHB (Major Accident Hazards Bureau) of the European Union.

With the purpose of counting frequency, severity and nature of the substances emitted during industrial accidents we used ARIA because it was the only database having a multicriteria search engine. This search was limited to the years 2001 to 2005, in France and for dangerous or polluting matter rejections having for consequences: deaths, casualties, evacuations and/or containment of the residents, air, soil or water (both surface and groundwater) pollutions.

Data analysis enabled us to identify 2067 accidents satisfying the selected criteria. Thanks to information drawn from the summaries of each accident, we carried out an analysis on various aspects:

- in 62% of the cases, the accidents are associated with "leakage" but the fires and the traffic accidents, although in small proportions, represent a source of unquestionable exposure, because of the emitted quantities of substance;
- the emitted substances are primarily in liquid (55%) or gas (45%) form;
- although ARIA is not very precise on the concerned chemical nature of the substances, by combining, we observe that, in 64% of the accidents, hydrocarbons are involved; quantitatively these are also the most emitted compounds in the environment;
- 15% of the accidents had an impact on human health; if one considers only the victims by

exposure to chemical substances, it mainly concerns acids (9%) and it should be noted that in fact the substances most emitted in quantity (hydrocarbons) are not responsible for the greatest number of victims.

The data processing of the ARIA database is relatively delicate because of a lack of precision in the accident records, concerning both the nature of the accidents and the emitted substances.

The interest of the ARIA database for our study on chronic effects is limited. Indeed, the listed health effects are not very precise. Thus, for a mentioned non-lethal effect, the nature of this effect is not specified (i.e. cutaneous burns vs lung injury). These elements would however be interesting for the establishing of diagnoses or to ensure medical monitoring in the case of similar accidents. But the principal gap is in the fact that it is limited to "at the time" of the accident data. Indeed, even the analysis of 6 years of data failed to show the mention of delayed effects (chronic type) or of a possible follow-up of wounded or exposed people.

Nevertheless the ARIA database is a very interesting tool which could be improved by the development of a standardized record, to be completed by the investigators or firemen at the time of the accidents. The emphasis should be put on the true nature and the quantities of the emitted substances, the exact circumstances, the type of pathology, health monitoring carried out in the short and long term....

3. Retrospective study on industrial accidents

In order to identify if chronic effects can occur following acute or short term exposures, we carried out a literature search to (1) identify industrial accidents, (2) characterize the conditions in which the accident occurred and (3) identify and synthesize studies having been carried out on the follow-up of the exposed people.

This research enabled us to identify seventeen accidents implying substances presenting potential chronic effects. Only the accidents for which we could collect sufficient data were treated, which brings our work back to the study of 8 cases of which 5 are summarized hereafter.

3.1 Hydrocarbons (oil spills 1999 and 2002)

During the shipwrecks of the ships Erika and Prestige, two oil spills took place. In these two cases, the released substance was n°2 heavy fuel containing Polycyclic Aromatic Hydrocarbons (PAH) of which some are classified by the IARC¹ as carcinogenic to humans. These substances are thus potential chronic effects inducers.

The shipwreck of the Erika took place in December 1999, releasing about 20.000 tons of heavy fuel impacting 450 km of the French coasts. The Prestige shipwrecked in November 2002, and some 60.000 tons of heavy fuel were spilled. This oil slick impacted thousands of kilometers of the Spanish and French coasts, from Galicia to the South of Brittany. Depollution was mainly carried out by volunteers and the army during a few months.

Concerning the Erika, various studies on chronic risks assessment were undertaken by the INERIS (F - Boudet et al 2000) and the RIVM (NL - Baars 2000). The results of these studies were convergent and led to the conclusion that the risks are acceptable or negligible. The InVS (F - 2000) came to the same conclusion and did not recommend a medical follow-up for the exposed populations.

In the case of the Prestige, a health risks assessment was also carried out (INVS, INERIS, AFSSE. 2003). The results indicate that no significant risk can be highlighted for the populations attending the beaches after cleaning.

Scientific literature shows the existence of DNA damage (sister chromatides exchange, micronucleus and comets on lymphocytes) as well as endocrine disturbances when exposed by inhalation during beach and bird cleaning. These impairments are proportional to the exposure duration (Perez-Cadahia et al. 2006 and 2007, Laffon et al 2006).

These examples show that the results of the classical health risk assessment methods conclude that the long term risks are negligible or acceptable, including for the substantially exposed people, like volunteers having taken part in the cleaning of the beaches. The studies on acute risks come to the same conclusions. However, the work of Perez-Cadahia et al. (2006 and 2007) shows that DNA

¹ International Agency for Research on Cancer

damages were measured *in vivo* in people having taken part in the cleaning of the beaches polluted by the Prestige. The occurrence of such effects, often associated with processes of carcinogenesis, should induce a medical follow-up for these populations. This follow-up could consist in the measurement of non-invasive biomarkers of effects like DNA damage or biomarkers of exposure like PAH metabolites contents in the urines.

3.2 The Sandoz accident (Basle, 1986)

On November 1986, a fire took place in a warehouse of the Sandoz factory (close to Basle, Switzerland). Nearly 500 tons of chemicals were stored including a large part that had been withdrawn from the market because of their toxicity. This fire involved the formation of a toxic cloud which required the containment of the residents. The cloud was quickly dissipated thanks to favourable weather conditions. The health consequences for man were headaches, ocular and respiratory disorders due to smoke and emissions. No one was followed-up for severe symptoms.

No health risk assessment was identified for this accident. The syntheses of Barpi or WHO (1992) show that short term effects were, respiratory effects, nausea, vomiting, diarrhoeas, headaches and ocular disorders particularly in young children. No acute or persistent symptom was reported in the firemen exposed to the smoke. On a long term level, no difference was noted between the populations (exposed) and control concerning morbidity, or abortions and congenital malformations frequency.

Although the number of impacted people was substantial, it was difficult to find information on this accident in literature. The effects were primarily acute effects related to mechanisms of irritation. The epidemiologic results do not allow the identification of long-term effects. The absence of cancer follow-up is surprising if one considers the molecules implied in this accident.

3.3 Methylisocyanate (Bhopal, 1984)

In December 1984, a methyl isocyanate release (estimated between 23 and 42 tons) occurred, following a material failure during a cleaning operation of the pipelines at the Union Carbide factory in Bhopal (India). The day after the accident about 1750 dead were counted and 170.000 persons intoxicated. In 2004, one estimates that the accident caused nearly 22.000 deaths and 800.000 people affected by disorders resulting from this accident. People are suffering from serious and various pathologies concerning the pulmonary, neurological, ocular, reproduction,...systems.

Literature on the Bhopal accident is abundant, both for the search of biomarkers or the identification of effects by epidemiological studies.

The epidemiological studies show that approximately 50% of the pregnancies did not succeed and that 12% of the newborns died during the first month and that children were more predisposed to diseases than the average (Varma 1987, 1991); a higher frequency of fever, premature births, respiratory disorders, ocular disorders, neurological damages (Cullinan et al 1996), persistent respiratory disorders, 10 years after the accident (Beckett 1998).

Dhara and Dhara (2002) and Sriramachari (2005) have established, by data synthesizing, a sequencing of the health consequences: (1) in the short term, lethal effects; (2) in the medium term, ocular and persistent pulmonary irritations and (3) in the long term, neurological and reproduction disorders. Dhara et al (2002) developed an individual index of exposure based on the behaviour of the individuals (escape, protection of the face...), the exposure time and the distance to the factory and established correlations with the pulmonary damages listed for 252 persons.

The Bhopal accident is very well documented. The analyzed studies indicate that the exposure was not limited to methyl isocyanate. They show a sequencing of the effects on the exposed population: at the acute, sub-acute and chronic phases, and that the long-term consequences are mainly due to not or slightly reversible acute effects (i.e. pulmonary damages). Markers of exposure and effects could have been used in the health follow-ups: chromosomal aberrations (Ghosh et al 1990), urinary, blood or tissue determination of MIC, cyanide or MIC oligomers (Sriramachari and Chandra 1997).

3.4 Case of the polychlorinated biphenyls (Yusho 1968, Taiwan 1979, Rheims 1985, Staten Island 1998, Vénizel 2001)

Several accidents did involve polychlorinated biphenyls (PCB). We will distinguish 2 types of accident. Those related to fires of electric transformers (Staten Island, Rheims, Vénizel...) and those related to the ingestion of contaminated food (Yusho and Taiwan).

For example, in 1968 a release of Kanechlor 400 (commercial mixture of PCB) occurred in a factory of rice oil production in Japan. Contaminated oil was commercialized and intoxicated about 1.800 people, leading to serious health disorders gathered under the term of "disease of Yusho" (chloracne,

tiredness, headache, dizziness, slimming, respiratory disorders,...). The accident was responsible for 149 registered deaths. In 1979, a similar accident occurred in Taiwan. Rice oil, also contaminated with Kanechlor 400, involved the contamination of almost 2000 people. These people showed the same symptoms as those observed at Yusho (disease of Yu-cheng).

The available scientific literature is relatively abundant. The epidemiologic follow-ups concerned mortality (Kuratsune et al 1987, Tsai et al 2007), embryo development (Rogan et al 1988, Wang et al 2003, Guo et al 2000, Lai et al 2001), and reproduction (Yu et al 2000, Hsu et al 2005, Yang et al 2005).

These studies show that effects are observable a long time after the accident (19 years for one of the studies). These long-term effects essentially concern alterations of the reproduction functions in both woman and man, embryo development disorders but also on an increase in mortality by cancer or immunological diseases.

For the exposures to PCB, the works of Lucier et al (1990) and Lambert et al (2006), carried out on exposed people, show that the biotransformation enzymes related to cytochrome P450 could be used as biomarkers of exposure.

3.5 Case of the dioxins (Seveso, 1976)

On July the 10th 1976, at the Icmesa factory located at Seveso-Meda (Italy) a material failure caused the explosion of a reactor and a gas emission containing from 200 g to 40 kg of 2,3,7,8-tétrachlorodibenzodioxine (TCDD) during one hour, impacting the surrounding municipalities. The amount of people exposed is estimated at nearly 220.000 of whom 193, particularly children and teenagers, will subsequently show mainly cutaneous lesions (chloracne all over the body). A medical monitoring was set up by the authorities. No death was observed.

The available data on the accident of Seveso are very abundant. Moreover, the follow-ups of the exposed population make it possible to identify health effects over a long period. The principal results are:

- no significant increase in the newborn malformations rate after the accident (Mastroiacovo et al 1988);
- highlighting, 14 years after the accident, of after-effects related to reversible acute effects (chloracne, neuropathies and metabolic modifications in the liver), an increase in mortality due to cardiovascular diseases (Bertazzi 1991);
- a decrease, 20 years after the accident, of the number of male births (modification of the sex ratio) in the newborns of parents exposed to TCDD, this effect is correlated to the high blood rate of TCDD in the father and with an exposure during puberty (Mocarelli et al 2000);
- time sequenced increase in lymphopietic cancers with higher Hodgkin disease risks during the first ten years after the exposure, and higher non-Hodgkin cancers and myeloid leukaemia risks after 15 years (Bertazzi et al 1999,2001);
- non-significant increase in the number of cases of endometriosis 20 years after among women who were less than 30 years old at the time of the accident (Eskenazi et al, 2002);
- 20 years after the accident, a link between the exposure to TCDD and the incidence of problems during pregnancy (size and weight of the newborn or many cases of miscarriages) could not be shown (Eskenazi et al 2003);
- increase in the number of dental aberrations in the exposed subjects 25 years after the accident (Alaluusua et al 2004).

Synthesizing the different studies, Pesatori et al (2003) showed a sequencing of the effects. In the short and medium terms, the principal effects are cutaneous damages (chloracne). In the long term, an increase in mortality related to cardiovascular and pulmonary diseases was noted. The increase in the incidence of certain types of cancer (digestive, lymphopietic and hematopietic) also seems to be related to the exposure to TCDD.

The Seveso accident is interesting because the exposure was typically acute and epidemiologic long term follow-ups were carried out. Data on short, medium and long term effects are available. Moreover, TCDD blood contents, although having been retroactively estimated a long time after the accident, make it possible to determine the degrees of exposure and thus to establish causal relations with the observed health effects. The lymphatic and hemopietic tissues seem to be the main targets of dioxins. Differences in effects according to the sex of the exposed person, as related to the age at the time of the exposure, seem to be an important factor: in-utero and infantile periods being very sensitive. Many authors also mention the existence of a latent period for the observation of long-term effects (15 to 20 years for certain cancers).

3.6. Review of the retrospective analysis

The retrospective analysis of the scientific literature shows that the number of well documented industrial accidents is weak. The substances emitted at the time of these accidents are varied; one finds PAH, VMC, pesticides, PCB or dioxin. All these substances can initiate effects with the long-term, occurring a more or less long time after acute effects (i.e. carcinogenic or reprotoxic effects).

Although a very significant number of people were exposed, the health risks assessments are generally rare or partial. Those which we identified conclude for most of them in negligible or acceptable chronic risks. Moreover, few retrospective epidemiological studies were realized; the accidents having involved a follow-up are primarily those of Bhopal and Seveso.

The collected data also show that whatever the emitted substance is, it would be possible to use biomarkers of exposure (i.e. measurement of metabolites contents in the urines or specific enzymatic activities) or biomarqueurs of effects (i.e. chromosomal adducts or aberrations) to evaluate the effects and the exposures and to possibly ensure a follow-up of the exposed populations.

To date, we can thus conclude that acute exposures may have long term health consequences. These effects are either acute effects consequences (i.e. irreversible pulmonary damage), or the appearance of chronic diseases (i.e. cancers, reproduction or developmental disorders).

4. Risk assessment methodology

Risk assessment emerged in the United States in the beginning of the 80's, from works of the *Scientific Committee on Problems of the Environment*. It was developed by the National Research Council (NRC) and the Environmental Protection Agency (US-EPA). According to the definition given by NRC in 1983, the health risk assessment is "the use of facts [scientific] to define the effects on health of an exposure of individuals or populations with materials or dangerous situations".

This approach was taken over at the European Union level (Commission Directive 93/67/EEC of 20 July 1993 laying down the principles for assessment of risks to man and the environment of substances notified in accordance with Council Directive 67/548/EEC and Commission Regulation (EC) No 1488/94 of 28 June 1994 laying down the principles for the assessment of risks to man and the environment of existing substances in accordance with Council Regulation (EEC) No793/93).

In France, the methodology for risks assessments is based on reference data of INERIS (2003) and InVS (2000).

There are classically four principal steps in the risk assessment method to which a discussion is added on uncertainties. These four steps are:

- Hazard identification (undesirable health effects related to the action of one or more molecules on the human organism). One distinguishes two types of effects according to the intensity and the duration of the contact: acute effects (related to a short exposure but with strong amounts) and chronic effects (following a weak and prolonged exposure).
- Dose (concentration) - response (effect) assessment, specific of a way of exposure, establishes a link between the amount of substance in contact with the organization and the occurrence of a toxic effect considered to be critical. This function is synthesized by a value called Toxicological Reference Value (TRV). One distinguishes the toxic effects with threshold ("deterministic" - non-carcinogenic) and the toxic effects without threshold ("stochastic" – carcinogenic and genotoxic).
- Exposure assessment, which depends on the concentration in the environmental compartments and the physicochemical behaviour of the studied substance but also of the ways and conditions of exposure of the individuals in contact with this substance. These exposures are given either by the chemical analysis or by modelling.
- Risk characterization, carried out by comparison of the exposure to the TRV for the toxic effects with threshold and by calculation of an Individual Risk Excess (IRE) for the toxic effects without threshold.

The "traditional" methods of health risk assessment are effective to characterize the long-term risks during accidental exposures because they integrate (1) the different types of effects (acute and chronic systemic and stochastic effects); (2) the physicochemical behaviour of the substance; (3) the different routes of exposure and (4) exposure time.

However, these methodologies are effective only if a TRV is available for each type of listed effects. In addition, in accidental situation, one of the difficulties to characterize the risks is to estimate the exposures. As mentioned in the chapter devoted to the retrospective analysis of accidents, the behaviour of the exposed people (escape, containment...) is a determining factor on the level of

exposure.

5. Toxicological Reference Values during acute exposures

The acute TRV can be defined as the amount of one chemical substance to which a person can be exposed for a short period without involving undesirable effects for its health.

The literature search carried out enabled us to identify the existence of a certain number of reference values. These values can be exposure limit values for the workers or the toxicological reference values (TRV) which concerns the workers but also the people not directly exposed (i.e. residents). These values were mainly defined by WHO, in the USA and in Europe. The main ones are presented in table 1.

We will retain the work completed within the framework of European project ACUTEX coordinated by INERIS (France) which aimed to develop a methodology in order to establish European thresholds of acute exposure per inhalation in the event of accidental releases. The participants did not limit themselves to the systemic risks but also considered the carcinogenic ones.

The analysis of the different reference values shows that the duration of exposure can be quite variable. Moreover, the exposure time is rarely taken into consideration in the case of very short periods. This comparison also states that according to the chosen methodology, a threshold of severity may or not exist (i.e. reversible vs. irreversible effects).

Two points appeared essential to us:

- except for US-EPA's acute reference dose, none of the reference values were designed for the whole of the routes of exposure; the cutaneous one is particularly neglected;
- none of the official values takes possible carcinogenic effects into account; only the ACUTEX program considers that even a single exposure can involve such effects;
- A case study on styrene shows a very great heterogeneity between organisms, concerning the value itself, the exposure duration or even the pivotal study.

These elements confirm the need for an international consensus on the development of reference values.

Table 1: comparison of different acute reference values.

Acronym	source	Considered effect		Exposure pathway			Exposure duration
		systemic	carcinogenic	inhalation	oral	contact	
Acute MRL	ARSDR - USA	yes	no	yes	yes	no	< 14 days
ARfD/ARfC	EPA - USA	yes	no	yes	yes	yes	< 24 hours
AEGL	EPA - USA	yes	no	yes	no	no	< 8 hours
ARE	EPA - USA	yes	no	yes	no	no	1 day
HA	EPA - USA	yes	no	no	yes	no	1 day
ERPG	AHIA - USA	yes	no	yes	yes	no	1 day
IDLH	Niosh - USA	yes	no	yes	no	no	1 hour
TLV-TWA	ACGIH - USA	yes	no	yes	no	no	< 8 ou 40 hours
STEL	ACGIH - USA	yes	no	yes	no	no	< 15 minutes
ARfD	OMS	yes	no	no	yes	no	1 day
REL	OEHHA - USA	yes	no	yes	no	no	< 1 hour
ARfD	EU	yes	no	no	yes	no	1 day
SEI/SEL	Fr	yes	no	yes	no	no	< 8 hours
AETL	European research program ACUTEX	yes	yes	yes	no	no	< 8 hours

6. Evaluation of the exposures in accidental situation.

The retrospective study of the accidents shows that the evaluation of the exposures is a highly critical point in real situation. Criticality relates primarily to (1) the nature of the pollutants cause of danger and (2) the quantity of the substance involved in the exposure.

Indeed, the majority of the studies only consider the parent compound whereas, when analyses were carried out, other compounds were generally present. To partially solve this problem, it seems that the accidents databases should contain information on the possible presence of such co-products. Moreover, a good knowledge of the conditions of the accident is necessary (true nature of the implied products, temperatures, pressure...).

In most of the studies, levels of exposure are classified according to the proximity to the source of the accident. However, as shown, socio-economic context and individual behaviour at the time of the accident are factors which are strongly impacting the exposure levels. Moreover, the toxicokinetic parameters are to be considered to quantify the dose of exposure.

In an interesting way, Callahan and Harvey (1998) propose to express the exposures in terms of oral internal or external dose. This imposes the development of methods to extrapolate one exposure path to another (i.e. from inhalation to oral exposure) but would highly simplify risks assessments.

7. Review and perspectives

The analysis of the scientific literature makes it possible to conclude that acute exposures can involve long term health consequences. These effects are either the consequences of irreversible acute effects (i.e. pulmonary damages), or the appearance of chronic diseases (i.e. cancers).

As we indicated, there is no methodological obstacle to assess these long-term health risks. But, needs did appear:

- The priorities are the fixing of acute TRV for all routes of exposures and all types of effects and the implementation of methods for exposure estimation;
- The biological surveillance seems to be a relevant complement with environmental measurements because it makes it possible to integrate the different pathways of absorption (inhalation, cutaneous contact, ingestion) and to take into account individual factors such as the wearing of protective equipment, sex, physical-activity, metabolic capacities... This biological monitoring can be realized as well by the measurement of biomarkers of exposure as by the measurement of biomarkers of effects and according to non-invasive methods allowing a customized follow-up.
- A need appears for developing new tests of toxicity on animals, in order to be able to integrate the concept of reversibility of the effects. Proposals were made within the framework of ACUTEX program; they should be considered in terms of standardization and taken into account for the calculation of the acute TRV.
- Finally, there is a true need for retrospective epidemiological studies which would, according to Auger et al (2005), largely contribute to improve the taking into account and assessment of these risks. In this context, in 2003, the OECD published a document on the assessment of the consequences of chemical accidents. This work presents a certain number of considerations to be taken into account to improve these assessments.

8. Bibliographic citations

- Alaluusua et al. (2004) Environmental health perspectives. 112 : 1313-1318.
Auger et al. (2005) Environnement et santé publique : fondements et pratiques. Tec&Doc. 517-535.
Baars (2000) RIVM, Center for substances and risks assessment, Bilthoven, The Netherlands. 10p.
Beckett (1998) Thorax. 53 : 543-546.
Bertazzi (1991) Science of the total environment. 106 : 5-20.
Bertazzi et al. (2001) Am J Epidemiol Vol. 153(11): 1031-1044.
Bertazzi et al. (1999) Leukemia. 13(suppl. 1) : S72-S74
Boudet et al. (2000) Institut National de l'environnement et des risques (INERIS). 44 p.
Callahan et Harvey (1998) U.S. Environmental Protection Agency. Report n°600/R-98/137. 613 p.
Cullinan et al. (1996) National medical journal of India. 9 : 5-10.
Dhara et al.(2002) Environmental Health Perspectives. 110 : 487-500.

Dhara VR, Dhara R. (2002) Archives of Environmental Health. 57 : 391-407.
Eskenazi et al. (2003) Environmental health perspectives. 111 : 947-953.
Eskenazi et al. (2002) Environmental health perspectives. 110 : 629-634.
Ghosh et al. (1990) Environmental Health Perspectives. 86 : 323-326.
Guo et al. (2000) Lancet. 356 : 1240-1241.
Hsu et al. (2005) Journal of toxicology and environmental health Part A. 68 : 1447-1456.
INERIS (2003) Évaluation des risques sanitaires dans les études d'impact des installations classées – Risques dus aux substances chimiques. 152 p.
InVS (2000) ERIKA (<http://www.invs.sante.fr/publications/erika-2/index.html>)
InVS (2000) Guide pour l'analyse du volet sanitaire des études d'impact. 49 p.
Kuratsune et al. (1987) Princess Takamatsu symposia. 18 : 61-66.
Laffon et al. (2006) Food and Chemical Toxicology 44 : 1714–1723.
Laffon et al. (2000) Dossier ERIKA (INERIS). 31 p..
Lai et al. (2001) The british journal of psychiatry. 178 : 49-52.
Lambert et al. (2006) Environmental science & technology. 40 : 6176-6180.
Lucier et al. (1990) IARC scientific publications. 104 : 55-62.
Mastroiacovo et al. (1988) the journal of the American Medical Association. 259 : 1668-1672.
Mocarelli et al. (2000) The Lancet. 355 : 1858-1863.
Perez-Cadahia et al (2006) The Scientific World Journal 25 : 1221-1237.
Perez-Cadahia et al (2007). Environment international 33 : 176-185.
Pesatori et al. (2003) Industrial health. 41 : 127-138.
Rogan et al. (1988) Science. 241 : 334-336.
Sriramachari (2005). Journal of Loss Prevention in the Process Industries 18 : 264–267
Sriramachari et Chandra (1997). Chemosphere. 34 : 2237-2250.
Varma (1987) Environmental Health Perspectives. 72 : 153-157.
Varma (1991) Journal of Environmental Science and Health. 26 : 1437-1447.
Wang et al. (2003) Environmental research. 93 : 131-137.
Yang et al. (2005) Chemosphere. 61 : 355-360.
Yu et al. (2000) International journal of epidemiology. 29 : 672-677.
Tsai et al. (2007) The Science of the total environment. (En cours d'impression).