



(ID Modèle = 454913)

Ineris - 210881 - 2783823 - v1.0

24/01/2024

Seuils de toxicité aiguë en situation d'urgence

Cas du dioxyde de soufre

PRÉAMBULE

Le présent document a été réalisé au titre de la mission d'appui aux pouvoirs publics confiée à l'Ineris, en vertu des dispositions de l'article R131-36 du Code de l'environnement.

La responsabilité de l'Ineris ne peut pas être engagée, directement ou indirectement, du fait d'inexactitudes, d'omissions ou d'erreurs ou tous faits équivalents relatifs aux informations utilisées.

L'exactitude de ce document doit être appréciée en fonction des connaissances disponibles et objectives et, le cas échéant, de la réglementation en vigueur à la date d'établissement du document. Par conséquent, l'Ineris ne peut pas être tenu responsable en raison de l'évolution de ces éléments postérieurement à cette date. La mission ne comporte aucune obligation pour l'Ineris d'actualiser ce document après cette date.

Au vu de ses missions qui lui incombent, l'Ineris, n'est pas décideur. Les avis, recommandations, préconisations ou équivalents qui seraient proposés par l'Ineris dans le cadre des missions qui lui sont confiées, ont uniquement pour objectif de conseiller le décideur dans sa prise de décision. Par conséquent, la responsabilité de l'Ineris ne peut pas se substituer à celle du décideur qui est donc notamment seul responsable des interprétations qu'il pourrait réaliser sur la base de ce document. Tout destinataire du document utilisera les résultats qui y sont inclus intégralement ou sinon de manière objective. L'utilisation du document sous forme d'extraits ou de notes de synthèse s'effectuera également sous la seule et entière responsabilité de ce destinataire. Il en est de même pour toute autre modification qui y serait apportée. L'Ineris dégage également toute responsabilité pour chaque utilisation du document en dehors de l'objet de la mission.

Nom de la Direction en charge du rapport : DIRECTION MILIEUX ET IMPACTS SUR LE VIVANT

Rédaction : TROISE Adrien

Vérification : ANDRES SANDRINE

Approbation : Document approuvé le 24/01/2024 par BOUDET CELINE

Liste des personnes ayant participé à l'étude : TROISE Adrien

Table des matières

1	Glossaire.....	5
2	Introduction	6
3	Toxicité aiguë du dioxyde de soufre par inhalation	6
4	Valeurs seuils disponibles	7
5	Valeurs seuils de toxicité aiguë françaises (VSTAF).....	8
5.1	Seuils des effets létaux.....	8
5.2	Seuils des effets irréversibles	9
5.3	Seuils des effets réversibles	9
6	Acute Exposure Guideline Levels (AEGL)	10
6.1	Seuils des effets létaux.....	10
6.2	Seuils des effets irréversibles	11
6.3	Seuils des effets réversibles	11
7	Valeurs seuils d'intervention du RIVM.....	12
7.1	Seuils des effets létaux.....	12
7.2	Seuils des effets irréversibles	12
7.3	Seuils des effets réversibles	13
8	Comparaison des valeurs, analyse et discussion des choix méthodologiques	13
8.1	Différentes quantitatives entre les valeurs VSTAF, AEGL et les seuils d'intervention du RIVM 13	
8.2	Choix méthodologiques expliquant les variations entre valeurs seuils	14
8.2.1	Effets létaux	16
8.2.2	Effets irréversibles	16
8.2.3	Effets réversibles	17
9	Conclusion	18
10	Références	18
11	Annexe.....	19

Résumé

Les valeurs seuils de toxicité aiguë françaises (VSTAF) sont des valeurs seuils élaborées en France dans le cadre de la maîtrise de l'urbanisation et selon la méthodologie française adoptée en 2007 par le groupe d'experts toxicologues du ministère en charge de l'environnement. Ces valeurs ne sont pas destinées à être utilisées dans des situations d'urgence avérées dans lesquelles des valeurs seuils étrangères dédiées à la gestion des situations d'urgence sont généralement considérées telles que les valeurs américaines AEGL ou les valeurs d'intervention néerlandaises du RIVM.

Selon les substances, des variations importantes entre les différentes valeurs peuvent être constatées comme dans le cas du dioxyde de soufre où une variation d'un facteur 24 pour les seuils des effets létaux (1 heure) et d'un facteur 108 pour les seuils des effets irréversibles (1 heure) est observée entre VSTAF et AEGL.

Les VSTAF, les AEGL et les valeurs d'intervention néerlandaises du RIVM du dioxyde de soufre ont donc été analysées afin d'identifier l'origine de ces variations et ainsi de discuter de leur pertinence en situation d'urgence.

La variabilité entre ces valeurs est principalement liée à la prise en compte des individus sensibles, aux facteurs d'incertitudes appliqués et à l'effet critique retenu. De manière générale, les choix méthodologiques de l'US EPA pour le dioxyde de soufre paraissent très conservateurs au regard des données disponibles. Il est ainsi conseillé de retenir les valeurs d'intervention du RIVM pour l'évaluation des effets létaux, irréversibles et réversibles en situation d'urgence.

Celles-ci prennent en compte les individus sensibles, y compris les asthmatiques, mais il est à noter que des effets chez certains individus très sensibles (asthmatiques sévères) ne peuvent pas être exclus lors d'exposition des concentrations inférieures aux seuils d'intervention déterminés par le RIVM.

Pour citer ce document, utilisez le lien ci-après :

Institut national de l'environnement industriel et des risques, , Verneuil-en-Halatte : Ineris - 210881 - v1.0, 24/01/2024.

Mots-clés :

Valeurs seuils de toxicité aiguë françaises ; VSTAF ; toxicologie accidentelle ; variabilité intra-espèce ; urgence

1 Glossaire

AEGL :	Acute Exposure Guideline Levels
AGW :	Seuil limite d'alerte (<i>Alarmeringsgrenswaarde</i>)
AIHA :	American Industrial Hygiene Association
CL x% :	Concentration induisant x% de mortalité dans la population exposée
DEP :	Débit Expiratoire de Pointe
ERPG :	Emergency Response Planification Guidelines
IDLH :	Immediately Dangerous to Life or Health Concentrations
LBW :	Seuil potentiellement mortel (<i>Levensbedreigende waarde</i>)
LT50 :	Durée à laquelle 50% de mortalité est observé dans une population pour une concentration donnée
MTECT :	Ministère de la Transition Ecologique et de la Cohésion des Territoires
NIOSH :	National Institute for Occupational Safety and Health
POD :	Point de départ (<i>point of departure</i>)
RIVM :	Institut Néerlandais de la santé publique et de l'environnement (<i>Rijksinstituut voor Volksgezondheid en Milieu</i>)
SEI :	Seuil des Effets Irréversibles
SELS :	Seuil des Effets Létaux Significatifs
SER :	Seuil des Effets Réversibles
SPEL :	Seuil des Premiers Effets Létaux
Sraw :	Résistance spécifique des voies respiratoires
VEMS :	Volume Expiratoire Maximal par Seconde
VRW :	Seuil indicatif (<i>Voorlichtingsrichtwaarde</i>)
VSTAF :	Valeurs Seuils de Toxicité Aiguë Françaises

2 Introduction

Les valeurs seuils de toxicité aiguë françaises (VSTAF) sont des valeurs seuils élaborées en France dans le cadre de la maîtrise de l'urbanisation mais ne sont pas adaptées à des situations d'urgence notamment dû au fait qu'elles n'incluent pas les individus sensibles et que ces valeurs sont basées sur la présence d'un effet (1% ou 5% de mortalité et première concentration induisant des effets irréversibles ou réversibles). Il s'agit d'un choix de gestion établi pour la maîtrise de l'urbanisation (Ineris, 2007). Les valeurs américaines AEGL sont préférées par défaut pour des situations d'urgence.

Plusieurs travaux ont été réalisés ces dernières années afin d'analyser les différences méthodologiques entre les VSTAF et les valeurs américaines AEGL destinées aux situations d'urgence (Ineris, 2020) ainsi que d'identifier l'impact du choix des valeurs AEGL sur les distances d'effets toxiques qui peuvent être déterminées en situation d'urgence (Ineris, 2021b). Il apparaît que les valeurs AEGL sont inférieures (excepté pour quelques substances) aux VSTAF avec une variation moyenne d'un facteur 12 pour toutes durées d'exposition et tous types d'effet confondus.

Pour certaines substances des variations bien plus importantes sont constatées comme pour le dioxyde de soufre où une variation d'un facteur 24 pour les seuils des effets létaux (1 heure) et d'un facteur 108 pour les seuils des effets irréversibles (1 heure) sont constatés. Pour ces cas, il apparaît nécessaire d'analyser en pratique l'origine de ces variabilités et ainsi de discuter de la pertinence du choix systématique de valeurs AEGL en situation d'urgence.

Le RIVM qui utilisait anciennement la méthodologie de détermination des AEGL, a récemment publié sa méthodologie qui reste basée sur celle de l'US EPA, mais a été adaptée (RIVM, 2019). Ces valeurs seuils sont également considérées dans le présent rapport qui compare dans le détail les paramètres qui ont conduit à des valeurs différentes entre VSTAF et AEGL pour le dioxyde de soufre.

3 Toxicité aiguë du dioxyde de soufre par inhalation

Le dioxyde de soufre est un gaz incolore à température et pression ambiante. Il a une odeur piquante et irritante avec un seuil olfactif de 0,67 à 4,75 ppm. Il peut être détecté par le goût à des concentrations de 0,35 à 1,05 ppm (Ineris, 2011 ; US EPA, 2010).

Le dioxyde de soufre est utilisé dans la production de sulfite de sodium, d'acide sulfurique, de chlorure de sulfuryle, de chlorure de thionyle, de sulfonates organiques, de désinfectants, de fumigants, de verre, de vin, de protéines industrielles et de thermomètres à pression de vapeur. Il est également utilisé lors du blanchiment du sucre de betterave, de la farine, des fruits, de la gélatine, de la colle, des céréales, de l'huile, de la paille, des textiles, de la pâte de bois et du bois. Le dioxyde de soufre est également utilisé dans le tannage, le brassage et la conservation du cuir, ainsi que dans l'industrie de la réfrigération. C'est un sous-produit de la fusion du minerai, de la combustion du charbon, du mazout, de la fabrication du papier et du raffinage du pétrole (Ineris, 2011).

Le dioxyde de soufre est un irritant des voies respiratoires supérieures et des yeux. En cas d'exposition relativement faible, les symptômes consistent principalement en un larmoiement, une irritation du nez, un mal de gorge, une toux, une sensation de brûlure derrière le sternum et une douleur lors des soupirs. Une conjonctivite, des brûlures de la cornée et une opacité cornéenne peuvent survenir par contact direct avec des concentrations élevées de dioxyde de soufre. La mort par arrêt respiratoire ou à la suite d'un œdème pulmonaire hémorragique peut survenir à la suite d'une surexposition aiguë, tandis que les survivants peuvent développer une bronchite, une bronchopneumonie et une bronchiolite oblitérante fibrosante. La bronchoconstriction accompagnée d'une résistance pulmonaire accrue peut être asymptomatique ou peut survenir avec des râles aigus. Une exposition modérée peut entraîner une phase expiratoire prolongée. Ce syndrome obstructif ou l'état d'hyperréactivité bronchique peut persister pendant plusieurs années (Ineris, 2021a ; INRS, 2022 ; US EPA, 2010).

Les expérimentations humaines réalisées chez des sujets normaux ou asthmatiques ont permis de mettre en évidence qu'une inhalation de courte durée à une concentration de 5 à 10 ppm peut produire une bronchoconstriction probablement réflexe chez les adultes sains ainsi qu'une irritation oculaire. Les sujets souffrant d'affection respiratoire tel que l'asthme, présentent une plus grande sensibilité aux expositions même modérées (US EPA, 2010).

Les particules respirables, l'air froid, l'air sec, l'exercice et la respiration buccale peuvent augmenter la gravité des effets nocifs causés par le dioxyde de soufre.

4 Valeurs seuils disponibles

Le tableau 1 présente les valeurs seuils accidentelles disponibles pour le dioxyde de soufre parmi les organismes usuellement consultés et pour des durées d'expositions de 1 à 480 minutes.

Tableau 1 : Valeurs seuils disponibles pour le dioxyde de soufre

Valeurs seuils (ppm)		Durée d'exposition (min)							
		1	10	20	30	60	120	240	480
VSTAF (MTECT)	SELS	2 451	1 358	1 137	1 025	858	718	601	504
	SPEL	2 071	1 148	961	866	725	607	508	426
	SEI	230	128	108	96	81	67	56	47
	SER	3	3	3	3	3	3	3	3
AEGL (US EPA)	AEGL-3		30		30	30		19	9,6
	AEGL-2		0,75		0,75	0,75		0,75	0,75
	AEGL-1		0,2		0,2	0,2		0,2	0,2
Seuils d'intervention (RIVM)	LBW		165		117	90	71	56	29
	AGW		7,5		7,5	7,5	7,1	5,6	3
	VRW		0,8		0,8	0,8	0,8	0,8	0,8
ERPG (AIHA) ¹	ERPG-3				25				
	ERPG-2				3				
	ERPG-1				0,3				
IDLH (NIOSH) ²	IDLH				100				

Les définitions de ces différentes valeurs seuils sont rapportées en annexe 1.

Les valeurs ERPG et IDLH sont principalement déterminées pour une exposition des travailleurs et la transparence sur la construction de ces valeurs étant très limitée, seules les VSTAF, les AEGL et les valeurs d'intervention du RIVM seront discutées dans la suite du présent rapport.

¹ Emergency Response Planning Guideline (ERPG) and Workplace Environmental Exposure Level (WEEL) Handbook, AIHA, 2019

² Immediately Dangerous To Life or Health (IDLH) Values, NIOSH, <https://www.cdc.gov/niosh/idlh/intridl4.html>

5 Valeurs seuils de toxicité aiguë françaises (VSTAF)

Le rapport de seuils de toxicité aiguë française du dioxyde de soufre a été validé en 2005 par le groupe d'experts toxicologues du ministère en charge de l'environnement (Ineris, 2005). Ces seuils sont présentés dans le tableau 2 ci-après.

Tableau 2 : Valeurs seuils de toxicité aiguë françaises (VSTAF) du dioxyde de soufre

VSTAF (ppm)	Durée d'exposition (min)							
	1	10	20	30	60	120	240	480
SELS	2 451	1 358	1 137	1 025	858	718	601	504
SPEL	2 071	1 148	961	866	725	607	508	426
SEI	230	128	108	96	81	67	56	47
SER	3	3	3	3	3	3	3	3

5.1 Seuils des effets létaux

- **Etude source**

Les seuils des effets létaux ont été déterminés à partir des données individuelles de mortalité de l'étude de Bitron et Aharonson dans laquelle des souris albinos mâles ont été exposées en corps entier à des concentrations de 1900 ppm pendant 10 à 75 minutes, 1400 ppm pendant 15 à 180 minutes et à 900 ppm pendant 25 à 640 minutes (Bitron et Aharonson, 1978). Les effets toxiques induit par l'exposition au dioxyde de soufre dont notamment ceux responsables de la mortalité n'ont pas été évalués. Pour chacune des trois concentrations d'exposition, le pourcentage d'animaux morts et la mortalité cumulée augmentent avec le temps d'exposition. Les données individuelles de mortalité sont rapportées dans le tableau 3 ci-dessous.

Tableau 3 : Données individuelles de mortalité chez les souris albinos mâles de l'étude de Birton et Aharonson (1978)

Concentration (ppm)	Durée d'exposition (min)	Mortalité	Nombre d'animaux par lot
900	42	0 (0%)	28
	105	1 (7%)	28
	270	35 (62%)	56
	640	14 (100%)	14
1 400	23	10 (25%)	42
	60	49 (70%)	70
	135	57 (81%)	70
1 900	15	35 (62%)	56
	37	13 (92%)	14
	75	52 (92%)	56

- **Modélisation des CL 1% et CL 5% :**

Les données de mortalité chez la souris de l'étude de Bitron et Aharonson (1978) ont été modélisée à l'aide du logiciel Probit Standard. L'équation Probit de la relation dose-réponse est la suivante :

$$Y = 4,07 \ln(\text{concentration}) + 1,04 \ln(\text{temps}) - 33,40 \text{ avec } n = 3,91 [4,40 - 3,39]$$

Les CL 1% et CL 5% obtenues sont rapportées dans le tableau 4 ci-après.

Tableau 4 : Concentrations létales modélisées à partir des données de mortalité de l'étude de Bitron et Aharonson (1978)

Temps (min)	CL ₀₁ (ppm)	CL ₀₅ (ppm)
1	2071	2451
10	1148	1358
20	961	1137
30	866	1025
60	725	858
120	607	718
240	508	601
480	426	504

- **Facteurs d'incertitude :**

D'après le rapport de seuils de toxicité aiguë du dioxyde de soufre, les données disponibles chez l'homme et l'animal permettent de constater que les mécanismes d'action toxique de cette substance sont semblables. Ceci permet donc d'extrapoler directement les données animales à l'homme. Aucun facteur d'incertitude inter-espèce n'a été retenu. Aucun facteur intra-espèce n'a également été retenu.

5.2 Seuils des effets irréversibles

Les données disponibles dans la littérature sont trop peu nombreuses pour permettre d'établir avec certitude un seuil des effets irréversibles. Ainsi, la méthode calculatoire décrite dans la méthodologie française a été utilisée. Cette méthode consiste à extrapoler les seuils d'effets irréversibles à partir du tiers de la CL1% : $SEI = 1/3 CL1\% \times 1/3$ (effets locaux) = $1/9 CL1\%$.

5.3 Seuils des effets réversibles

- **Etudes sources :**

Les seuils des effets réversibles sont basés sur des études chez l'homme en bonne santé. L'étude de Franck *et al.* (1962) montre une absence d'effet du dioxyde de soufre à 1 ppm pour une exposition comprise entre 10 à 30 minutes (Frank *et al.*, 1962). En revanche, une augmentation de la résistance des voies aériennes est observée dès 5 ppm. Dans le même ordre d'idée, Andersen *et al.* (1974) met en évidence une absence d'effet de 1 ppm de dioxyde de soufre jusqu'à 360 minutes d'exposition et une diminution de la fonction pulmonaire avec sensation d'inconfort à 5 ppm (Andersen *et al.*, 1974). Weir et Bromberg (1974) n'observent aucun effet du dioxyde de soufre pour des concentrations jusqu'à 1 ppm et un temps d'exposition de 7200 minutes (Weir et Bromberg, 1974). Cependant, dès 3 ppm, les auteurs observent une légère augmentation de l'élasticité pulmonaire réversible après 48 heures. Ainsi, les experts toxicologues ont convenu de retenir un seuil unique de 3 ppm pour les effets réversibles.

- **Facteurs d'incertitude :**

D'après le rapport de seuils de toxicité aiguë du dioxyde de soufre, les données disponibles chez l'homme et l'animal permettent de constater que les mécanismes d'action toxique de cette substance sont semblables. Ceci permet donc d'extrapoler directement les données animales à l'homme. Aucun facteur d'incertitude inter-espèce n'a été retenu. Aucun facteur intra-espèce n'a également été retenu.

6 Acute Exposure Guideline Levels (AEGL)

Le rapport des valeurs AEGL de l'US EPA a été validé en 2010 par le National Research Council (US EPA, 2010). Ces seuils ont le statut de valeur finale et sont présentés dans le tableau 5 ci-dessous.

Tableau 5 : Acute Exposure Guideline Level (AEGL) du dioxyde de soufre

AEGL (ppm)	Durée d'exposition (min)				
	10	30	60	240	480
AEGL-3	30	30	30	19	9,6
AEGL-2	0,75	0,75	0,75	0,75	0,75
AEGL-1	0,2	0,2	0,2	0,2	0,2

6.1 Seuils des effets létaux

- **Etude source :**

Les seuils des effets létaux ont été déterminés à partir des données individuelles de mortalité de l'étude de Cohen *et al.* chez des rats mâles (8 animaux par groupe) exposés en corps entier à des concentrations de 224, 593, 965, 1 168 et 1 319 ppm pendant 4 heures (Cohen *et al.*, 1973). Les effets toxiques induit par l'exposition au dioxyde de soufre dont notamment ceux responsables de la mortalité n'ont pas été évalués. Les données individuelles de mortalité sont rapportées dans le tableau 6 ci-dessous pour lesquelles une relation dose-réponse est constatée.

Tableau 6 : Données individuelles de mortalité chez les rats mâles de l'étude de Cohen *et al.* (1973)

Concentration (ppm)	Durée d'exposition (min)	Mortalité	Nombre d'animaux par lot
224	240	0 (0%)	8
593	240	0 (0%)	8
965	240	3 (37,5%)	8
1 168	240	5 (62,5%)	8
1 319	240	8 (100%)	8

- **Modélisation de la CL 5% :**

Les données de mortalité chez le rat de l'étude de Cohen *et al.* (1973) ont été modélisées à l'aide du logiciel BMDS. Une CL 5% de 573 ppm a été déterminé par l'US EPA pour une exposition de 4 heures.

L'extrapolation aux autres temps d'exposition a été réalisée en utilisant la loi de Haber avec un paramètre $n = 3$ pour des durées d'exposition inférieures à 4 heures et $n = 1$ pour des durées d'exposition supérieures à 4 heures. La valeur CL 5% de 1 h a également été adoptée pour les durées de 10 minutes et de 30 minutes, car l'US EPA considère que les humains asthmatiques sont très sensibles au dioxyde de soufre sur de courtes périodes.

- **Facteurs d'incertitude :**

Un facteur d'incertitude intra-espèce de 10 a été appliqué en raison de la grande variabilité de réponse à l'exposition au dioxyde de soufre entre l'homme en bonne santé et les asthmatiques.

Un facteur d'incertitude inter-espèce de 3 a été appliqué pour l'extrapolation des données animales à l'homme. Ce facteur a été considéré suffisant par l'US EPA car aucun décès n'a été rapporté chez les cobayes exposés à 750 ppm pendant 1 heure (Amdur, 1959), chez les chiens exposés à 400 ppm pendant 2 heures (Jackson et Eady, 1988) ou chez les rats exposés à 593 ppm pendant 4 h (Cohen *et al.*, 1973). De plus, un temps d'exposition léthal médian (LT50) de 200 min a été observé chez des souris

exposées à 900 ppm (Bitron et Aharonson, 1978) et trois rats sur huit sont morts lorsqu'ils ont été exposés à 965 ppm pendant 240 min (Cohen *et al.*, 1973), ce qui suggère une variabilité inter-espèce limitée.

6.2 Seuils des effets irréversibles

- **Etude source :**

Les seuils des effets irréversibles ont été déterminés à partir d'observations chez l'homme et plus particulièrement chez des individus sensibles, en l'occurrence des asthmatiques. L'exposition d'individus asthmatiques lors d'un effort physique à la concentration de 0,75 ppm pendant 10 minutes à 3 heures induit une bronchoconstriction modérée réversible (Hackney *et al.*, 1984 ; Schachter *et al.*, 1984).

Il a été montré que l'intensité de la bronchoconstriction chez les asthmatiques semble diminuer lors d'une exposition prolongée. Chez des asthmatiques exposés à 0,75 ppm pendant 3 heures, la résistance spécifique des voies respiratoires (Sraw) a augmenté de 322 % après 10 min d'exposition, de 233 % après 20 min d'exposition, de 26 % après 1 heure d'exposition et de 5 % après 2 heures d'exposition.

- **Facteurs d'incertitude :**

Aucun facteur d'incertitude intra-espèce ou inter-espèce n'a été appliqué dans la mesure où les valeurs seuils sont établies à partir de données humaines sur des populations sensibles en exercice.

Les données ci-dessus suggèrent que la bronchoconstriction induite par une exposition au dioxyde de soufre se produit majoritairement dans les 10 minutes. Par conséquent, les valeurs AEGL-2 ont été maintenues constantes pour toutes les durées d'exposition de 10 minutes à 8 heures.

L'US EPA précise qu'aucun effet n'est attendu chez les individus en bonne santé (individus ne présentant pas de sensibilité particulière) exposés à des concentrations correspondant aux valeurs AEGL-2.

6.3 Seuils des effets réversibles

- **Etude source**

Tout comme les valeurs AEGL-2, les AEGL-1 sont basées sur des observations chez l'homme et plus particulièrement chez des individus sensibles, en l'occurrence des asthmatiques lors d'un effort physique. Aucun effet n'a été observé chez les asthmatiques exposés à 0,2 ppm pendant 5 min (Linn *et al.*, 1983), 0,25 ppm pendant 10 à 40 min (Schachter *et al.*, 1984), 0,25 ppm pendant 75 min (Roger *et al.*, 1985), 0,5 ppm pendant 10 à 40 min (Schachter *et al.*, 1984) ou 0,5 ppm pendant 30 min (Jorres et Magnussen, 1990). Une augmentation de la résistance spécifique des voies respiratoires (Sraw) de 134 à 139 % a été observée chez les asthmatiques exposés à 0,25 ppm pendant 5 min (Bethel *et al.*, 1985) mais cette augmentation est être attribuée à une faible humidité relative (36 %) par rapport aux autres études (70 à 85 %).

Une concentration sans effet observable (NOEC) en effort physique de 0,20 ppm a été retenue pour les asthmatiques lors d'un effort physique.

- **Facteurs d'incertitude :**

Aucun facteur d'incertitude intra-espèce ou inter-espèce n'a été appliqué dans la mesure où les valeurs seuils sont établies à partir de données humaines sur des populations sensibles en exercice.

De la même manière que pour les valeurs AEGL-2, la bronchoconstriction induite par une exposition au dioxyde de soufre se produisant majoritairement dans les premières 10 minutes, les valeurs AEGL-1 ont été considérées comme constantes pour toutes les durées d'exposition de 10 minutes à 8 heures.

De même, l'US EPA précise qu'aucun effet n'est attendu chez les individus en bonne santé exposés à des concentrations correspondant aux valeurs AEGL-1.

7 Valeurs seuils d'intervention du RIVM

Les valeurs seuils d'intervention du dioxyde de soufre sont issues du rapport « *Interventiewaarden voor incidentbestrijding: interventiewaarden, stofdocumenten en handleiding december 2023* » (RIVM, 2023). Ces seuils ont été validés en 2016 par le RIVM et sont présentés dans le tableau 8 ci-dessous.

Tableau 7 : Valeurs d'intervention du RIVM pour le dioxyde de soufre

Valeurs d'intervention (ppm)	Durée d'exposition (min)					
	10	30	60	120	240	480
VRW	0,8	0,8	0,8	0,8	0,8	0,8
AGW	7,5	7,5	7,5	7,1	5,6	3
LBW	165	117	90	71	56	29

Ces valeurs initialement en mg.m^{-3} ont été converties en ppm en utilisant le facteur de conversion suivant : $1 \text{ mg.m}^{-3} = 0,376 \text{ ppm}$.

7.1 Seuils des effets létaux

Les valeurs seuils d'intervention LBW sont basées sur la même étude que celle retenue par l'US EPA chez des rats exposés à des concentrations de 224, 593, 965, 1 168 et 1 319 ppm pendant 4 heures pour laquelle une CL 5% de 573 ppm a été déterminé pour une exposition de 4 heures (Cohen *et al.*, 1973).

Un facteur d'incertitude total par défaut de 10 (intra-espèce de 3 et inter-espèce de 3) a été jugé suffisant pour tenir compte des différences interspécifiques et intraspécifiques.

Les données disponibles ont montré une sensibilité accrue des asthmatiques sur de courtes durées d'exposition (10 à 30 minutes) pour les effets réversibles mais aucune donnée disponible ne permet d'affirmer que le même constat peut être fait pour les effets létaux. Ainsi, l'extrapolation aux autres temps d'exposition a été réalisée en utilisant la loi de Haber avec un paramètre $n = 3$ pour des durées d'exposition inférieures à 4 heures et $n = 1$ pour des durées d'exposition supérieures à 4 heures.

7.2 Seuils des effets irréversibles

Selon le RIVM, aucune donnée adéquate n'est disponible sur les effets irréversibles pour déterminer les valeurs AGW. En effet, les effets respiratoires sévères observés chez l'animal sont rapportés à des concentrations létales. Ainsi, les valeurs AGW sont basées sur des observations chez l'homme (asthmatiques lors d'un effort physique) tout comme l'US EPA.

Une exposition à une concentration de 0,75 ppm pendant 10 minutes à 3 heures induit une bronchoconstriction modérée chez les asthmatiques (Hackney *et al.*, 1984 ; Schachter *et al.*, 1984). Le RIVM suppose qu'une concentration d'exposition dix fois plus élevée pourrait entraîner des difficultés respiratoires chez les asthmatiques, ce qui pourrait nuire à leur capacité à s'échapper du lieu de l'incident. Ainsi, les valeurs AGW ont été déterminées en multipliant les valeurs VRW par un facteur de 10 tout en s'assurant qu'elles ne doivent pas être supérieures à 1/10 de la LBW afin d'éviter les effets respiratoires sévères qui se produisent à des concentrations plus élevées proches des concentrations létales.

Les valeurs AGW sont basées sur des niveaux d'effet chez les asthmatiques et ne devraient avoir aucun effet sur les individus en bonne santé. Ceci est confirmé par deux études dans lesquelles des volontaires sains ont été exposés à 0,5, 1,0 et 2,0 ppm pendant 4 heures, avec des périodes d'exercice léger à modéré. Aucun effet n'a été observé sur les biomarqueurs d'inflammation des voies respiratoires (Raulf-Heimsoth *et al.*, 2010), la fréquence des clignements des yeux, le débit d'air nasal et la fonction pulmonaire mesurées par spirométrie (van Thriel *et al.*, 2010).

7.3 Seuils des effets réversibles

Les valeurs VRW ont également été déterminées à partir d'observations chez les asthmatiques lors d'effort physique. Comme indiqué précédemment, une exposition à une concentration de 0,75 ppm pendant 10 minutes à 3 heures induit une bronchoconstriction modérée réversible chez ces individus (Hackney *et al.*, 1984 ; Schachter *et al.*, 1984). Chez les asthmatiques exposés pendant 10 à 40 minutes, une augmentation de 150% de la résistance spécifique des voies respiratoires (SRaw) a été observée ainsi qu'une diminution du débit expiratoire de pointe (DEP) de 22 %, et une diminution du volume expiré maximum seconde (VEMS) de 8 % (Schachter *et al.*, 1984). Dans une autre étude, une augmentation de la résistance spécifique des voies respiratoires de 322 %, 233 %, 26 % et 5 % a été observée à 10 minutes, 20 minutes, 1 heure et 2 heures d'exposition, respectivement (Hackney *et al.*, 1984).

L'intensité de la bronchoconstriction après une exposition au dioxyde de soufre chez les asthmatiques semble diminuer lors d'une exposition prolongée. En effet, lors d'une exposition à 0,75 ppm, l'augmentation de la résistance spécifique des voies respiratoires (SRaw) diminue avec la durée d'exposition : 322 % pour 10 minutes, 233 % pour 20 minutes, 26 % pour 1 heure et 5 % pour 2 heures. Par conséquent, les valeurs VRW ont été maintenues constantes pour toutes les durées d'exposition de 10 minutes à 8 heures.

Aucun facteur d'incertitude n'a été appliqué, les valeurs seuils étant déterminées à partir d'une étude chez des individus sensibles en effort physique.

De même qu'indiqué dans le paragraphe précédent, les valeurs VRW sont basées sur des niveaux d'effet chez les asthmatiques et ne devraient avoir aucun effet sur les individus en bonne santé.

8 Comparaison des valeurs, analyse et discussion des choix méthodologiques

8.1 Différentes quantitatives entre les valeurs VSTAF, AEGL et les seuils d'intervention du RIVM

Les tableaux 8 et 9 présentent respectivement le ratio entre les valeurs VSTAF et AEGL ainsi que les valeurs VSTAF et les seuils d'intervention du RIVM. Des variations importantes sont constatées entre les VSTAF et les AEGL, de l'ordre d'un facteur de 24 à 44 pour les effets létaux, de 63 à 171 pour les effets irréversibles et de 15 pour les effets réversibles. Ces variations sont moins importantes avec les seuils d'intervention du RIVM où un facteur de 7 à 15 pour les effets létaux, de 9 à 17 pour les effets irréversibles et de 4 pour les effets réversibles sont observés.

Tableau 8 : Ratio entre les valeurs VSTAF/AEGL pour le dioxyde de soufre

Ratio VSTAF/AEGL	Durée d'exposition (min)				
	10	30	60	240	480
Effets létaux	38	29	24	27	44
Effets irréversibles	171	128	108	75	63
Effets réversibles	15	15	15	15	15

Tableau 9 : Ratio entre les valeurs VSTAF et les valeurs d'intervention du RIVM pour le dioxyde de soufre

Ratio VSTAF/RIVM	Durée d'exposition (min)					
	10	30	60	120	240	480
Effets létaux	7	7	8	9	9	15
Effets irréversibles	17	13	11	9	10	16
Effets réversibles	4	4	4	4	4	4

8.2 Choix méthodologiques expliquant les variations entre valeurs seuils

Afin d'expliquer et de discuter de l'origine de ces variations, le tableau 10 synthétise les choix méthodologiques lors de la construction des valeurs seuils, à savoir : l'étude source ou le mode de calcul, l'espèce, les concentrations et durées d'exposition, les effets observés ou les concentrations létales, et enfin les facteurs d'incertitude intra et inter-espèce appliqués.

Tableau 10 : Choix méthodologiques lors de la construction des valeurs seuils VSTAF, AEGL et du RIVM

Valeur seuil	Etude source	Espèce	Concentrations (ppm)	Durées d'exposition (min)	Effet	Concentrations létales (ppm)	Facteur intra	Facteur inter
Effets létaux								
SELS/SPEL	Birton et Aharonson (1978)	Souris mâles	900 - 1 400 - 1 900	10 à 180	Létalité	508 (CL1%, 4h) 601 (CL5%, 4h)	1	1
AEGL-3	Cohen et al. (1973)	Rats mâles	224 - 593 - 965 - 1 168 - 1 319	240	Létalité	573 (CL5%, 4h)	10	3
LBW	Cohen et al. (1973)	Rats mâles	224 - 593 - 965 - 1 168 - 1 319	240	Létalité	573 (CL5%, 4h)	3	3
Effets irréversibles								
SEI	<i>Méthode calculatoire : (SEI = 1/9 CL1%)</i>							
AEGL-2	Hackney et al. 1984 Schacter et al. 1984	Asthmatiques lors d'un effort physique	0,75	10	Bronchoconstriction modérée réversible		1	1
AGW	<i>Méthode calculatoire : AGW = 10 x VRW (et AGW < 1/10 LBW)</i>							
Effets réversibles								
SER	Weir et Bromberg (1974)	Homme en bonne santé	3	7200	Légère augmentation réversible de l'élasticité pulmonaire		1	1
AEGL-1	Linn et al., 1983	Asthmatiques lors d'un effort physique	0,2	5	Aucun effet		1	1
VRW	Hackney et al. 1984 Schacter et al. 1984	Asthmatiques lors d'un effort physique	0,75	10	Bronchoconstriction modérée réversible		1	1

8.2.1 Effets létaux

Comme évoqué ci-dessus, les SPEL sont plus élevés que les valeurs AEGL-3 et LBW, d'un facteur 24 à 44 et 7 à 15 respectivement (selon les temps d'exposition). Ces variations sont de plusieurs origines : variabilité de réponse des animaux lors des essais, sous-populations prises en compte, facteurs d'incertitudes appliqués et extrapolation aux autres durées d'exposition que le point de départ (4 heures).

- Variabilité de réponse des animaux lors des essais

Très peu de variations sont observées en ce qui concerne les concentrations létales retenues pour la détermination des valeurs SELS/SPEL, AEGL-3 et LBW (508-601 ppm, 573 ppm, 573 ppm) ce qui conforte la pertinence de ce point de départ (POD) pour l'établissement de seuils des effets létaux.

- Sous-populations prises en compte et facteurs d'incertitudes appliqués

Les variations observées entre les différentes valeurs sont principalement dues à la prise en compte des individus sensibles et aux facteurs d'incertitudes retenus.

Dans la méthodologie française de détermination des VSTAF, les individus sensibles sont exclus, aucun facteur d'incertitude n'a donc été retenu afin de prendre en compte la variabilité au sein de la population humaine. En revanche, la méthodologie de détermination des valeurs seuils de l'US EPA et du RIVM prennent en compte les individus sensibles, d'où l'application de facteurs d'incertitude intra-espèce. Ainsi, un facteur 10 est retenu par l'US EPA alors qu'un facteur 3 est jugé suffisant par le RIVM.

Les données de mortalité disponibles chez l'homme sont issues d'accidents dans lesquels la concentration d'exposition n'est pas connue. Toutefois, dans les études chez les volontaires sains, quinze individus (non asthmatiques) exposés à 25 ppm de dioxyde de soufre pendant 6 heures ont uniquement présenté une irritation et une diminution réversibles de la fonction pulmonaire (Andersen *et al.*, 1974) alors que la valeur AEGL-3 pour 60 minutes d'exposition est de 30 ppm. Comme cela a été remarqué par le RIVM, le facteur d'incertitude de 10 semble trop conservateur pour la prise en compte de la variabilité intra-espèce dans le cas des effets létaux au regard des données disponibles.

Par ailleurs, lors de la détermination des VSTAF, il a été considéré que les mécanismes d'action toxique du dioxyde de soufre étaient semblables chez l'homme et l'animal et que par conséquent aucun facteur d'incertitude inter-espèce n'était nécessaire pour extrapoler les données de l'animal à l'homme. Contrairement aux valeurs VSTAF, l'US EPA et le RIVM appliquent un facteur d'incertitude inter-espèce de 3 afin d'extrapoler les données de l'animal à l'homme.

- Extrapolation aux autres durées d'exposition

L'US EPA considère que les asthmatiques sont très sensibles au dioxyde de soufre sur de courtes périodes et a donc utilisé la valeur AEGL-3 pour 60 minutes d'exposition pour les durées de 10 et 30 minutes. Toutefois, ces observations ont été constatées pour la survenue et l'intensité des effets réversibles mais aucune donnée disponible ne permet d'affirmer que le même constat peut être fait pour les effets létaux. Ainsi, contrairement aux valeurs AEGL, les VSTAF et les valeurs d'intervention du RIVM ont été extrapolées aux autres durées d'exposition en utilisant la loi de Haber, ce qui semble plus pertinent pour les effets létaux en l'absence de données.

Les principales sources de variabilité entre ces valeurs sont liées à la prise en compte des individus sensibles et aux facteurs d'incertitudes appliqués. Contrairement aux valeurs de l'US EPA et du RIVM qui sont utilisées pour l'urgence, les VSTAF sont utilisées pour la maîtrise de l'urbanisation et dans ce cadre ne prennent pas en compte les individus sensibles comme cela est précisé dans la méthodologie française validée par le groupe d'experts toxicologues du ministère en charge de l'environnement (Ineris, 2007).

Ainsi, en situation d'urgence, il est préférable d'utiliser les AEGL-3 ou les LBW. Bien que les données humaines sur les effets létaux ne soient pas disponibles, il semble que les hypothèses retenues par l'US EPA soient trop conservatrices, il est donc conseillé de retenir les valeurs d'intervention du RIVM pour l'évaluation des effets létaux.

8.2.2 Effets irréversibles

Les SEI sont plus élevés que les valeurs AEGL-2 et AGW, d'un facteur 63 à 71 et 9 à 17 respectivement (selon les temps d'exposition). Ces variations sont principalement dues à des choix méthodologiques différents en l'absence de données sur les effets irréversibles.

Aucune donnée adéquate n'est disponible sur les effets irréversibles chez l'homme pour déterminer des valeurs seuils des effets irréversibles. Par ailleurs, les effets irréversibles observés chez l'animal sont rapportés à des concentrations létales et ne peuvent donc pas être utilisés pour la détermination des valeurs seuils des effets irréversibles. Ainsi, deux approches différentes ont été suivies par l'US EPA et par le RIVM et la France.

En l'absence de données exploitables sur les effets irréversibles, l'US EPA a déterminé les valeurs AEGL-2 à partir d'une étude chez des asthmatiques dans laquelle une bronchoconstriction modérée réversible a été observé. Le choix de ce point de départ (POD) pour la détermination des seuils d'effets irréversibles semble très conservateur. En effet, chez des volontaires sains en bonne santé, l'exposition à une concentration de 25 ppm de dioxyde de soufre pendant 6 heures a uniquement induit une irritation et une diminution réversible de la fonction pulmonaire (Andersen et al. 1974). Ainsi, en partant de ce point de départ, en lui-même très conservateur, et en lui appliquant un facteur d'incertitude intra-espèce maximal de 10, les valeurs AEGL-2 semblent trop conservatrices pour l'évaluation des effets réversibles.

Le RIVM et la France ont choisi d'utiliser des méthodes calculatoires pour la détermination des seuils des effets irréversibles conformément à leur méthodologie respective. La France se base sur la concentration létale 1% en appliquant la formule suivante en considérant : $SEI = 1/9 \times CL1\%$. Le facteur 1/9 a été choisi car le dioxyde de soufre induit des effets locaux (un facteur 1/27 aurait été choisi pour les effets systémiques). Le RIVM utilise une approche différente qui consiste à calculer les AGW à partir des seuils des effets réversibles et non pas des effets létaux comme il l'a été fait pour les VSTAF. La valeur seuil des effets réversibles (VRW) a ainsi été multipliée par 10 en s'assurant qu'elle ne dépasse pas un dixième de la valeur seuil des effets létaux (LBW) : $AGW = 10 \times VRW$ (et $AGW < 1/10 \text{ LBW}$). Cette seconde approche est plus conservatrice et permet de prendre en compte les individus sensibles dans la mesure où les valeurs d'intervention du RIVM pour les effets réversibles sont basées sur une étude réalisée chez des asthmatiques lors d'effort physique.

La principale source de variabilité entre ces valeurs est liée à des choix méthodologiques différents en l'absence de données sur les effets irréversibles. L'US EPA a choisi de déterminer les valeurs AEGL-2 à partir d'une étude chez des asthmatiques présentant une bronchoconstriction modérée réversible, ce qui semble trop conservateur au regard des données disponibles sur les effets irréversibles. Le RIVM et la France ont choisi des approches calculatoires. Le RIVM détermine les seuils des effets irréversibles à partir des seuils des effets réversibles (« bottom up ») et la France à partir de la concentration létale 1% (« top-down »). Ainsi, l'approche « bottom up » est plus conservatrice et permet par ailleurs de prendre en compte les individus sensibles (les seuils des effets réversibles étant déterminés à partir d'une étude chez des asthmatiques). En urgence, il est donc conseillé de retenir les valeurs d'intervention du RIVM pour l'évaluation des effets irréversibles.

8.2.3 Effets réversibles

Les SEI sont plus élevés que les valeurs AEGL-1 et VRW, d'un facteur 15 et 4 respectivement (selon les temps d'exposition). Ces variations sont principalement dues à la prise en compte des sous-populations sensibles.

Les VSTAF ont été déterminées à partir d'une étude chez des individus en « bonne santé » dans laquelle une légère augmentation réversible de l'élasticité pulmonaire à la concentration de 3 ppm est retenue comme effet critique. Cette étude ayant été réalisée chez l'homme et les individus sensibles n'étant pas pris en compte dans la méthodologie française, aucun facteur d'incertitude intra et inter-espèce n'a été appliqué.

Les valeurs AEGL-1 et VRW sont toutes deux déterminées à partir d'études réalisées chez des individus sensibles (asthmatiques lors d'effort physique). Les variations observées entre ces deux valeurs ($VRW = 4 \times AEGL-1$) sont dues à l'effet critique retenu. Les AEGL-1 se basent sur une absence d'effet chez les individus sensibles à la concentration de 0,2 ppm alors que les VRW retiennent une bronchoconstriction modérée réversible observée à la concentration de 0,75 ppm. Il est à noter que ce dernier effet à 0,75 ppm a été retenu par l'US EPA pour déterminer les AEGL-2 (cf. ci-dessus). Aucun facteur d'incertitude intra ou inter-espèce n'a été appliqué lors de la construction des AEGL-1 et VRW car ces seuils sont basés sur des données humaines chez des individus sensibles (asthmatique).

La variabilité entre les différents seuils des effets réversibles est liée à la sélection de l'effet critique et à la prise en compte des individus sensibles. Les VSTAF étant utilisées pour la maîtrise de l'urbanisation et ne prenant pas en compte les individus sensibles comme cela est précisé dans la méthodologie française, en situation d'urgence, il est préférable d'utiliser les AEGL-1 ou les VRW. Le choix de l'US EPA de se baser sur une absence d'effets réversibles chez les individus asthmatiques lors d'un effort physique semble très conservateur. Ainsi, il est conseillé de retenir les valeurs d'intervention du RIVM pour l'évaluation des effets réversibles.

9 Conclusion

La variabilité entre les valeurs d'intervention du RIVM, les VSTAF et les AEGL est principalement liée à la prise en compte des individus sensibles, aux facteurs d'incertitudes appliqués et à l'effet critique retenu. Contrairement aux valeurs de l'US EPA et du RIVM qui sont utilisées pour l'urgence, les VSTAF sont utilisées pour la maîtrise de l'urbanisation et dans ce cadre ne prennent pas en compte les individus sensibles comme cela est précisé dans la méthodologie française validée par le groupe d'experts toxicologues du ministère en charge de l'environnement.

En situation d'urgence, il est ainsi préférable d'utiliser les AEGL ou les valeurs d'intervention du RIVM. Comme il l'a été rapporté dans le présent rapport, il semble que les valeurs AEGL soient trop conservatrices dans le cas du dioxyde de soufre. Ainsi, il est donc conseillé de retenir les valeurs d'intervention du RIVM pour l'évaluation des effets létaux, irréversibles et réversibles.

Celles-ci prennent en compte les individus sensibles, y compris les asthmatiques, mais il est à noter que des effets chez certains individus très sensibles (asthmatiques sévères) ne peuvent pas être exclus lors d'exposition des concentrations inférieures aux seuils d'intervention déterminés par le RIVM.

10 Références

- AIHA** (2019) - Emergency Response Planning Guideline (ERPG) and Workplace Environmental Exposure Level (WEEL) Handbook. *American Industrial Hygiene Association*.
- Amdur M.O.** (1959) - The physiological response of guinea pigs to atmospheric pollutants. *Int J Air Pollut*, **1**, 3, 170-183.
- Andersen I.B., Lundqvist G.R., Jensen P.L. and Proctor D.F.** (1974) - Human response to controlled levels of sulfur dioxide. *Arch Environ Health*, **28**, 1, 31-39.
- Bethel R.A., Sheppard D., Geffroy B., Tam E., Nadel J.A. and Boushey H.A.** (1985) - Effect of 0.25 ppm sulfur dioxide on airway resistance in freely breathing, heavily exercising, asthmatic subjects. *Am Rev Respir Dis*, **131**, 4, 659-661.
- Bitron M.D. and Aharonson E.F.** (1978) - Delayed mortality of mice following inhalation of acute doses of CH₂O, SO₂Cl₂, and Br₂. *Am Ind Hyg Assoc J*, **39**, 2, 129-138.
- Cohen H.J., Drew R.T., Johnson J.L. and Rajagopalan K.V.** (1973) - Molecular basis of the biological function of molybdenum: the relationship between sulfite oxidase and the acute toxicity of bisulfite and SO₂. *Proc Natl Acad Sci U S A*, **70**, 12, 3655-3659.
- Frank N.R., Amdur M.O., Worcester J. and Whittenberger J.L.** (1962) - Effects of acute controlled exposure to SO₂ on respiratory mechanics in healthy male adults. *J Appl Physiol*, **17**, 252-258.
- Hackney J.D., Linn W.S., Bailey R.M., Spier C.E. and Valencia L.M.** (1984) - Time course of exercise-induced bronchoconstriction in asthmatics exposed to sulfur dioxide. *Environ Res*, **34**, 2, 321-327.
- Ineris** (2005) - Rapport de seuils de toxicité aiguë française du dioxyde de soufre, INERIS-DRC-ETSC-N°47021-05DR146.
- Ineris** (2007) - Méthodologie de détermination des valeurs seuils de toxicité aiguë françaises en cas d'émission accidentelle de substances chimiques dans l'atmosphère, N°DRC-07-82347-07520A.
- Ineris** (2011) - Fiche de données toxicologiques et environnementales du dioxyde de soufre, DRC-11-117259-10352A.
- Ineris** (2020) - Identification des principales différences dans la mise en oeuvre des valeurs seuils de toxicité aiguë françaises (VSTAF) et des valeurs américaines "Acute Exposure Guideline level (AEGL)", Ineris-201189-2437740
- Ineris** (2021a) - Facteurs d'incertitudes pour la détermination des seuils de toxicité aiguë : cas des sous-populations sensibles, Ineris-204063-2719325.
- Ineris** (2021b) - Influence du choix de seuils de toxicité aiguë par inhalation en situation d'urgence, Ineris-203883-2722762.

INRS (2022) - Fiche toxicologique du dioxyde de soufre, FT n°41. *Institut national de recherche et de sécurité pour la prévention des accidents du travail et des maladies professionnelles, Santé et sécurité au travail.*

Jackson D.M. and Eady R.P. (1988) - Acute transient SO₂-induced airway hyperreactivity: effects of nedocromil sodium. *J Appl Physiol* (1985), **65**, 3, 1119-1124.

Jorres R. and Magnussen H. (1990) - Airways response of asthmatics after a 30 min exposure, at resting ventilation, to 0.25 ppm NO₂ or 0.5 ppm SO₂. *Eur Respir J*, **3**, 2, 132-137.

Linn W.S., Venet T.G., Shamoo D.A., Valencia L.M., Anzar U.T., Spier C.E. and Hackney J.D. (1983) - Respiratory effects of sulfur dioxide in heavily exercising asthmatics. A dose-response study. *Am Rev Respir Dis*, **127**, 3, 278-283.

Raulf-Heimsoth M., Hoffmeyer F., van Thriel C., Blaszkewicz M., Bunger J. and Bruning T. (2010) - Assessment of low dose effects of acute sulphur dioxide exposure on the airways using non-invasive methods. *Arch Toxicol*, **84**, 2, 121-127.

RIVM (2019) - Handleiding voor de afleiding van interventiewaarden voor incidentbestrijding, RIVM report 2019-0055.

RIVM (2023) - Interventiewaarden voor incidentbestrijding: interventiewaarden, stofdocumenten en handleiding *Rijksinstituut voor Volksgezondheid en Milieu*, 668-670.

Roger L.J., Kehrl H.R., Hazucha M. and Horstman D.H. (1985) - Bronchoconstriction in asthmatics exposed to sulfur dioxide during repeated exercise. *J Appl Physiol* (1985), **59**, 3, 784-791.

Schachter E.N., Witek T.J., Jr., Beck G.J., Hosein H.B., Colice G., Leaderer B.P. and Cain W. (1984) - Airway effects of low concentrations of sulfur dioxide: dose-response characteristics. *Arch Environ Health*, **39**, 1, 34-42.

US EPA (2001) - Standing Operating Procedures for Developing Acute Exposure Guideline Levels for Hazardous Chemicals.

US EPA (2010) - Acute Exposure Guideline Levels for Selected Airborne Chemicals: Volume 8, Sulfur Dioxide. *United States Environmental Protection Agency.*

van Thriel C., Schaper M., Kleinbeck S., Kiesswetter E., Blaszkewicz M., Golka K., Nies E., Raulf-Heimsoth M. and Bruning T. (2010) - Sensory and pulmonary effects of acute exposure to sulfur dioxide (SO₂). *Toxicol Lett*, **196**, 1, 42-50.

Weir F.W. and Bromberg P.A. (1974) - (1974) - Effects of sulfur dioxide on healthy and peripheral airway impaired subjects. *Recent Advances Assessment Health Effects Environmental Pollutants*, **4**, 4, 1989-2004.

11 Annexe

Liste des annexes :

- Annexe 1 : définitions des valeurs seuils

Annexe 1 : Définition des valeurs seuils

Valeurs seuils de toxicité aiguë françaises (VSTAF) (Ineris, 2007)

- Seuil des effets létaux significatifs (**SELS**) : concentration dans l'air, pour une durée d'exposition donnée, au-dessus de laquelle on pourrait observer 5% de mortalité au sein de la population exposée.
- Seuil des premiers effets létaux (**SPEL**) : concentration dans l'air, pour une durée d'exposition donnée, au-dessus de laquelle on pourrait observer 1% de mortalité au sein de la population exposée.
- Seuil des effets irréversibles (**SEI**) : concentration dans l'air, pour une durée d'exposition donnée, au-dessus de laquelle des effets irréversibles pourraient apparaître au sein de la population exposée.
- Seuil des effets réversibles (**SER**) : concentration dans l'air, pour une durée d'exposition donnée, au-dessus de laquelle la population exposée pourrait présenter des effets réversibles.

Acute exposure guideline levels (AEGL) (US EPA, 2001)

- **AEGL 1** : concentration d'une substance chimique dans l'air (exprimée en ppm ou mg/m³) au-dessus de laquelle la population générale, individus sensibles inclus, pourrait présenter des signes d'inconfort notable, d'irritation ou tout autre signe non-sensoriel et asymptotique. Ces effets sont transitoires, non-invalidants et réversibles après cessation de l'exposition.
- **AEGL 2** : concentration d'une substance chimique dans l'air (exprimée en ppm ou mg/m³) au-dessus de laquelle des effets irréversibles, des effets nocifs sévères ou des effets délétères à long terme pourraient être observés au sein de la population générale, individus sensibles inclus.
- **AEGL 3** : concentration d'une substance chimique dans l'air (exprimée en ppm ou mg/m³) au-dessus de laquelle des effets potentiellement mortels ou des décès pourraient survenir au sein de la population générale, individus sensibles inclus.

Emergency Response Planning Guidelines (ERPG) (AIHA, 2019)

- **ERPG-1** : concentration atmosphérique maximale en-dessous de laquelle il est probable que presque tous les individus pourraient être exposés pendant plus d'une heure sans ressentir davantage que des légers effets transitoires ou détecter une odeur.
- **ERPG-2** : concentration atmosphérique maximale en-dessous de laquelle il est probable que presque tous les individus pourraient être exposés pendant plus d'une heure sans ressentir ou développer d'effets irréversibles ou incapacitants.
- **ERPG-3** : concentration atmosphérique maximale en-dessous de laquelle il est probable que presque tous les individus pourraient être exposés pendant plus d'une heure sans ressentir ou développer d'effet menaçant sa vie.

Immediately Dangerous To Life or Health (IDLH) ³

Niveau d'exposition maximale en milieu professionnel pour une durée de 30 minutes n'entravant pas l'évacuation des individus, ni n'induisant d'effets nocifs irréversibles.

Valeurs d'intervention du RIVM (RIVM, 2019)

- **LBW** : concentration d'une substance au-dessus de laquelle la mort ou des conditions menaçant la vie peuvent survenir.
- **AGW** : concentration dans l'air au-dessus de laquelle des effets irréversibles ou d'autres effets graves sur la santé peuvent se produire, ou à laquelle des effets empêchant de fuir les lieux peuvent survenir en raison de l'exposition à la substance.
- **VRW** : concentration dans l'air qui est très probablement perçue comme une nuisance par la population exposée, ou au-dessus de laquelle des effets mineurs sur la santé sont possibles.

³ Immediately Dangerous To Life or Health (IDLH) Values, NIOSH, <https://www.cdc.gov/niosh/idlh/intridl4.html>

