



RAPPORT D'ÉTUDE
N°DRC-07-82347-07520A

19/12/2007

**Méthodologie de détermination des valeurs
seuils de toxicité aiguë françaises en cas
d'émission accidentelle de substances
chimiques dans l'atmosphère**

INERIS

maîtriser le risque |
pour un développement durable |

Méthodologie de détermination des valeurs seuils de toxicité aiguë françaises en cas d'émission accidentelle de substances chimiques dans l'atmosphère

DRC - ETSC

Client : Ministère de l'Ecologie, du Développement et de l'Aménagement Durable (MEDAD).

Liste des personnes ayant participé à l'étude : Augustin BAULIG, Sylvie TISSOT, Gautier VINCENT.

PREAMBULE

Le présent rapport a été établi sur la base des informations fournies à l'INERIS, des données (scientifiques ou techniques) disponibles et objectives et de la réglementation en vigueur.

La responsabilité de l'INERIS ne pourra être engagée si les informations qui lui ont été communiquées sont incomplètes ou erronées.

Les avis, recommandations, préconisations ou équivalents qui seraient portés par l'INERIS dans le cadre des prestations qui lui sont confiées, peuvent aider à la prise de décision. Etant donné la mission qui incombe à l'INERIS de par son décret de création, l'INERIS n'intervient pas dans la prise de décision proprement dite. La responsabilité de l'INERIS ne peut donc se substituer à celle du décideur.

Le destinataire utilisera les résultats inclus dans le présent rapport intégralement ou sinon de manière objective. Son utilisation sous forme d'extraits ou de notes de synthèse sera faite sous la seule et entière responsabilité du destinataire. Il en est de même pour toute modification qui y serait apportée.

L'INERIS dégage toute responsabilité pour chaque utilisation du rapport en dehors de la destination de la prestation.

	Rédaction		Vérification	Approbation
NOM	Augustin BAULIG	Gautier VINCENT	Sylvie TISSOT	Céline BOUDET
Qualité	Responsable d'Etudes et Recherches	Responsable d'Etudes et Recherches	Responsable d'Etudes et Recherches	Responsable d'Unité
Visa				

SOMMAIRE

1. INTRODUCTION	5
1.1. Pourquoi une méthodologie de détermination des seuils de toxicité aiguë ? .	5
1.2. Définition des seuils de toxicité aiguë	6
1.3. Identification et Propriétés physico-chimiques	7
2. VALEURS OFFICIELLES EXISTANTES	8
3. DESCRIPTION DE LA METHODOLOGIE	9
3.1. Détermination des seuils de toxicité aiguë	9
3.2. Conditions de détermination des seuils de toxicité aiguë.....	9
3.3. Les données de toxicité chez l'homme.....	11
3.4. Les données expérimentales chez l'animal	11
3.5. Etude quantitative des données de toxicité aiguë	13
3.5.1. Analyse des données de mortalité.....	13
3.5.2. Analyse des données des effets irréversibles.....	17
3.5.3. Analyse des données des effets réversibles	18
3.5.4. Analyse des données de perception.....	19
3.6. Extrapolation des données expérimentales de l'animal à l'homme	19
4 CONCLUSION	20
5 RÉFÉRENCES BIBLIOGRAPHIQUES	21
6 LISTE DES ANNEXES	23
ANNEXE 1 : LISTE DES EXPERTS AYANT CONTRIBUÉ À LA RÉDACTION DE CE DOCUMENT	24
ANNEXE 2 : CRITÈRE POUR LA DÉTERMINATION DE LA COTATION D'UNE ÉTUDE	25
ANNEXE 3 : LOGIGRAMME DE SYNTHÈSE	27
ANNEXE 4 : PLAN TYPE D'UN RAPPORT DE DÉTERMINATION DES VALEURS SEUILS DE TOXICITÉ AIGUË.	28

1. INTRODUCTION

Dans le cadre de la prévention des risques liés à des émissions accidentelles dans l'atmosphère de substances chimiques dangereuses, les gestionnaires de risques souhaitent disposer de valeurs seuils de toxicité aiguë. Ces valeurs sont utilisées pour la modélisation de phénomènes toxiques dangereux dans le cadre des études de dangers effectuées par les exploitants. Les résultats décrits dans l'étude de dangers servent pour la maîtrise du risque sur le site, la maîtrise de l'urbanisation et l'élaboration de plans d'urgence.

Ce document a pour but de décrire la méthodologie française de détermination des seuils de toxicité aiguë pour les substances dangereuses. Cette méthodologie a été adoptée et est suivie par un groupe composé de représentants du Ministère de l'Ecologie du Développement et de l'Aménagement Durables, et d'experts toxicologues de l'INERIS, de l'INRS, de l'IRSN, de Centres Hospitalo-Universitaires et de l'Industrie.

1.1. POURQUOI UNE MÉTHODOLOGIE DE DÉTERMINATION DES SEUILS DE TOXICITÉ AIGUË ?

La méthodologie de détermination des seuils de toxicité aiguë a été développée afin d'évaluer scientifiquement et avec transparence les données disponibles permettant de fixer ces seuils de toxicité aiguë en cas d'émission accidentelle d'une substance toxique dans l'atmosphère par un site industriel.

L'évolution de cette méthodologie française s'inscrit également dans le cadre du développement d'autres méthodologies et justifie la présence française au niveau international et notamment au niveau européen. En effet, le projet de recherche européen ACUTEX (Acute Exposure Threshold Levels in case of chemical release) a été coordonné par l'INERIS (France). Il a conduit à la rédaction d'un document méthodologique sur la détermination des seuils de toxicité aiguë, la rédaction de 22 études de cas par les différents partenaires européens du projet et le développement et la mise à disposition d'un logiciel de modélisation dose-réponse innovant.

La méthodologie française a été développée pour encadrer la détermination de valeurs seuils de toxicité aiguë imposée par la réglementation. Le projet ACUTEX est un projet de recherche européen mais n'a pas de valeur réglementaire. La méthodologie ACUTEX n'est d'ailleurs pas appliquée telle quelle par les pays ayant contribué au projet. Cependant, il paraît important d'utiliser un certain nombre d'avancées scientifiques réalisées dans le cadre de ce projet afin de faire évoluer la méthodologie française.

1.2. DÉFINITION DES SEUILS DE TOXICITÉ AIGUË

Les définitions des SELS, SPEL, SEI, SER et SP, actée par les experts toxicologues sont les suivantes :

- ◆ le « **seuil des effets létaux significatifs** » (SELS) correspond à la 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,
- ◆ le « **seuil des premiers effets létaux** » (SPEL) correspond à la 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,
- ◆ le « **seuil des effets irréversibles** » (SEI) correspond à la concentration dans l'air, pour une durée d'exposition donnée, au-dessus de laquelle des effets irréversibles pourrait apparaître au sein de la population exposée,
- ◆ le « **seuil des effets réversibles** » (SER) correspond à la concentration dans l'air, pour une durée d'exposition donnée, au-dessus de laquelle la population exposée pourrait présenter des effets réversibles,
- ◆ le « **seuil de perception** » (SP) correspond à la concentration dans l'air entraînant la détection sensorielle, le plus souvent olfactive, de la substance chimique par la population exposée.

NB : *Au sein de la population exposée, les sujets « hypersensibles » ne sont pas considérés (par exemple, les insuffisants respiratoires). De plus, les effets incapacitants (empêchant ou limitant les possibilités de fuite) ne sont pas pris en compte pour la détermination des SEI et SER.*

On entend par sujets « hypersensibles », un groupe de la population générale qui peut être considérée comme plus sensible qu'une population « normale » caractérisée par des adultes d'âge moyen en bonne santé. Chaque sous-population (ainsi que chaque individu au sein d'une sous-population) présente une sensibilité dépendante du produit chimique considéré :

- ◆ pour les substances à effet local (par exemple les irritants) : asthmatiques, sujets atteints de broncho-pneumopathie chronique obstructive (BPCO),
- ◆ pour les substances à effet systémique : les nouveaux nés, les jeunes enfants en-dessous de 2 ans.

1.3. IDENTIFICATION ET PROPRIÉTÉS PHYSICO-CHIMIQUES

Dans le chapitre 2 des rapports d'études, un tableau récapitulatif présente les principales données physico-chimiques caractéristiques de la substance étudiée. Ce tableau contient les rubriques suivantes :

- ◆ nom chimique,
- ◆ numéro CAS et/ou numéro EINECS/ELINCS,
- ◆ formule chimique brute,
- ◆ état physique (T en degré Celsius à préciser),
- ◆ masse moléculaire,
- ◆ tension de vapeur,
- ◆ concentration à saturation (calcul¹),
- ◆ densité de la vapeur (air = 1),
- ◆ solubilité dans l'eau,
- ◆ température de fusion et d'ébullition,
- ◆ limites d'explosivité,
- ◆ facteur de conversion (ppm-mg/m³), Température en degré Celsius et pression en Pascal à préciser.

Ces données permettent d'appréhender le comportement de la substance dans l'air et les modalités de pénétration dans l'organisme (gaz, vapeur, aérosol solide ou liquide).

Ceci permet d'éviter des valeurs aberrantes et notamment de dépasser la concentration de vapeur saturante.

¹ Calcul avec la loi des gaz parfaits : $C = (MM \times P) / (R \times T)$

C : concentration à saturation (en g.m⁻³)

MM : masse molaire (en g.mol⁻¹)

P : tension de vapeur (en Pa)

R : constante des gaz parfait (8,314 J.mol⁻¹.K⁻¹)

T : température de 20°C en kelvin soit 293 K.

2. VALEURS OFFICIELLES EXISTANTES

Pour chaque substance, les rapports d'études élaborés par l'INERIS ou toute autre partie prenante sont expertisés et validés par le groupe d'experts et comporteront un chapitre qui indiquera, si elles existent, les valeurs françaises actuellement recommandées par le Ministère de l'Ecologie, du Développement et de l'Aménagement Durables. Il s'agit des valeurs des SEL et SEI qui ont été développées antérieurement à l'instauration de cette méthodologie et qui sont regroupées dans le document « *Fiches techniques/Courbes de toxicité aiguë par inhalation* » diffusé par le Ministère de l'Aménagement du Territoire et de l'Environnement en 1998².

De plus, les valeurs établies par d'autres organismes internationaux reconnus (notamment américains) seront également présentées.

Ainsi, aux **Etats-Unis**, l'**AIHA** (American Industrial Hygienist Association) publie des valeurs ERPG (Emergency Response Planning Guidelines) en cas d'émission de substances toxiques pour une exposition d'une heure³. L'AIHA définit trois seuils d'effets correspondant à trois valeurs (ERPG-1, ERPG-2, ERPG-3). De plus, des valeurs s'apparentant aux ERPGs mais basées sur une méthodologie spécifique, sont également disponibles. Il s'agit des **TEELs** (Temporary Exposure Emergency Limits) définis par le Ministère des transports américain et utilisés lorsque les ERPGs ne sont pas disponibles.

Il existe également quelques valeurs guides de seuils d'expositions critiques, mises en place par le National Research Council (1984) : les EEGL (Emergency Exposure Guidance Level). Elles sont établies pour le personnel militaire.

Le comité **AEGLs** (Acute Exposure Guideline Levels) publie au Federal Register des valeurs AEGLs sur une période d'exposition allant jusqu'à 8 heures⁴.

Le NIOSH publie des IDLH (Immediately Dangerous to Life and Health) pour une durée d'exposition de 30 minutes⁵.

En Europe, le projet de recherche ACUTEX a permis d'établir une méthodologie commune aux différents partenaires afin de déterminer des AETLs (Acute Exposure Thresholds Levels). Pour les études de cas qui ont servi à la validation de cette méthodologie, des valeurs sont disponibles. Bien que n'ayant pas de statut officiel, elles seront présentées au lecteur à titre informatif.

Toute substance étudiée (nouvelle ou révisée) selon les principes de cette méthodologie fait l'objet d'une fiche répertoriée dans le guide technique « Emissions accidentelles de substances chimiques dangereuses dans l'atmosphère - Seuils de toxicité aiguë » disponible depuis septembre 2003.

² Courbes de toxicité aiguë par inhalation. MATE-DPPR-SEI-BRTICP, juin 1998

³ <http://www.aiha.org/content/insideaiha/volunteer+groups/erpcomm.htm>

⁴ <http://www.epa.gov/oppt/aegl/pubs/chemlist.htm>

⁵ <http://www.cdc.gov/niosh/idlh/intridl4.html>

3. DESCRIPTION DE LA METHODOLOGIE

A partir de l'étude bibliographique, les données de toxicité aiguë disponibles chez l'homme et chez l'animal sont collectées et analysées. Bien que recommandés par la nouvelle réglementation sur les substances chimiques (REACH), les tests *in vitro* et autres méthodes alternatives actuellement développées, n'apportent pas, à ce jour, d'éléments utilisables dans le cadre la problématique des seuils de toxicité aiguë. Toutefois, ce type de données pourra être intégré dans l'avenir et leur pertinence au regard de la problématique sera évaluée par le groupe d'experts toxicologues.

3.1. DÉTERMINATION DES SEUILS DE TOXICITE AIGUË

La détermination des seuils de toxicité repose sur les étapes suivantes :

- ◆ le **choix des études pour chaque effet** (cotation selon Klimisch *et al.*),
- ◆ l'**effet critique retenu** : il devra être clairement mentionné pour les SEI et les SER,
- ◆ la **modélisation** : le choix du logiciel devra être justifié et suivre les recommandations préconisées au paragraphe 3.5.1.1,
- ◆ l'**extrapolation de l'animal à l'homme** : elle est directe pour les substances agissant localement (dont les mécanismes d'action sont très similaires entre l'animal et l'homme). Par contre, des facteurs d'extrapolation pourront être retenus par le groupe d'experts toxicologues dans le cas de substances à action systémique.

3.2. CONDITIONS DE DÉTERMINATION DES SEUILS DE TOXICITÉ AIGUË

Pour évaluer les conséquences sur les populations d'une substance chimique lors d'une émission accidentelle dans l'atmosphère, les conditions des expériences utilisées pour la détermination des seuils de toxicité aiguë sont les suivantes :

- ◆ la voie d'exposition principale est la voie respiratoire,
- ◆ l'exposition est unique,
- ◆ la durée de l'exposition peut varier de quelques minutes à plusieurs heures.

Les effets résultant d'une exposition supérieure à huit heures ne sont pas pris en compte pour la détermination des seuils d'effet. Cependant, les résultats d'études sub-chroniques peuvent néanmoins être utilisés à titre d'information.

N.B. D'un point de vue toxicologique, il n'est pas pertinent de déterminer de valeur seuil pour un effet donné (létaux, irréversible ou réversible) pour des durées d'exposition inférieures à 10 minutes. Ceci s'explique en raison de la physiologie respiratoire et les apnées réflexes mis en jeu en cas d'exposition à des substances irritantes par inhalation.

Ainsi, la valeur du seuil de toxicité aiguë pour une exposition d'une minute est purement une donnée mathématique calculée sans réelle valeur toxicologique. Il est donc illusoire de vouloir déterminer des valeurs pour des durées d'exposition inférieures à une minute.

N.B. Aucune valeur seuil ne peut être supérieure à la concentration de vapeur saturante. Si d'aventure la valeur seuil calculée devait dépasser la concentration de vapeur saturante, un plafonnement artificiel serait réalisé.

Les **effets toxiques aigus**

Dans le cadre du scénario accidentel, trois types d'effets sont donc définis :

- ◆ les « **effets létaux** » qui correspondent à la survenue de la mort,
- ◆ les « **effets irréversibles** » qui correspondent à la persistance dans le temps d'une atteinte lésionnelle ou fonctionnelle, directement consécutive à une exposition. Dans le cadre de cette méthodologie, nous retiendrons trois types d'effets irréversibles : (1) les atteintes lésionnelles sans répercussion fonctionnelle (brûlure chimique etc.), (2) les atteintes lésionnelles avec répercussion fonctionnelle (BPCO, fibrose pulmonaire, nécrose de la muqueuse olfactive avec perte de l'odorat etc.) et (3) les atteintes fonctionnelles irréversibles (asthme),
- ◆ les « **effets réversibles** » qui correspondent à des effets cliniques tolérables, consécutifs à l'intoxication et qui disparaissent après l'arrêt de l'exposition (soit immédiatement après, soit à intervalle de temps raisonnable).

Dans tous les cas, les effets réversibles ou irréversibles considérés comme point de départ pour la détermination des seuils correspondants devront être décrits avec précision.

Les couples concentration - durée d'exposition associés à ces effets permettent de déterminer les seuils de toxicité aiguë que sont les « **seuils des effets létaux significatifs** » (SELS), « **seuils des premiers effets létaux** » (SPEL), les « **seuils des effets irréversibles** » (SEI), les « **seuils des effets réversibles** » (SER). A cela s'ajoute, pour information, le « **seuil de perception** » (SP).

3.3. LES DONNÉES DE TOXICITÉ CHEZ L'HOMME

Pour chaque étude, publiée ou transmise par un organisme privé ou public, sont analysées la nature des effets, la population exposée (nombre de personnes, caractéristiques spécifiques des personnes), les caractéristiques de l'exposition (concentration, durée).

Les données de toxicité chez l'homme sont de deux ordres : des cas cliniques (observation médicale de symptômes ou pathologies) et des études expérimentales sur volontaires sains.

Dans le premier cas, le clinicien constate un effet sans généralement disposer d'informations précises sur les caractéristiques de l'exposition. Les concentrations sont généralement élevées et les effets observés peuvent être la mort, des effets cutanés, oculaires et respiratoires, ainsi que des effets systémiques réversibles ou non.

Dans le cas des études expérimentales chez des volontaires sains, les conditions de l'exposition sont contrôlées et les effets sont réversibles. Ces études décrivent l'apparition de symptômes à des concentrations faibles, toujours inférieures aux concentrations « dangereuses » pour l'homme. Elles sont d'un grand intérêt dans le cadre de cette méthodologie pour appréhender les seuils d'effets réversibles.

Si des résultats d'études épidémiologiques après une courte durée d'exposition sont jugés pertinents, ils seront considérés.

Les données de toxicodynamique et de toxicocinétique (ADME⁶) seront résumées en particulier pour les substances ayant des effets systémiques afin d'appréhender au mieux la toxicité et les extrapolations de l'animal à l'homme.

3.4. LES DONNÉES EXPÉRIMENTALES CHEZ L'ANIMAL

Elles sont généralement plus nombreuses et le plus souvent à la base de l'évaluation des dangers et du risque pour l'homme.

Rappelons que seuls les effets aigus sont pris en compte. Ce peut être la mort immédiate ou retardée, des effets locaux (action immédiate au niveau de la zone de contact : voie respiratoires, peau, yeux) et/ou systémiques (action après absorption et distribution dans différentes parties de l'organisme humain).

La cotation des études en se basant sur l'approche de Klimisch *et al.* (1997) prend en compte la fiabilité (méthodes standardisées, Bonnes Pratiques de Laboratoire (BPL), détail de description technique de la publication), la pertinence, et l'utilité des données dans le cadre de l'évaluation du risque. Cette cotation varie de 1 à 4 (tableau 1).

⁶ ADME : Absorption, Distribution, Métabolisme, Elimination

Cotation	Signification
1	Acceptable <i>Etude conduite sous « Bonnes Pratiques de Laboratoire ».</i>
2	Acceptable avec restrictions <i>Etude qui n'a pas été réalisée sous BPL mais qui est très bien documentée.</i>
3	Non acceptable <i>Etude pour laquelle les données scientifiques sont insuffisantes pour en évaluer la pertinence.</i>
4	Etude non évaluable <i>Résumé, littérature secondaire, publication en langue étrangère (autre que l'anglais).</i>

Tableau 1 : cotation de Klimisch *et al.* (1997)

Pour la détermination des seuils, seules les études les plus pertinentes, décrivant avec précision la nature de l'effet toxique ; le type, le nombre et le pourcentage d'animaux concernés par les effets observés ; les conditions expérimentales précises ; et les conditions de l'exposition (durée - concentration) seront retenues.

Chaque étude est donc examinée et présentée selon ces caractéristiques et la cotation des études permet de ne retenir que les meilleures d'entre elles. Pour plus de détails, se reporter à l'annexe 2.

La cotation d'une étude selon l'échelle de Klimisch permet d'évaluer la qualité scientifique de réalisation des études. Si le groupe d'expert se refuse à utiliser les données issues d'une étude cotée 4, il pourra, dans certaines conditions (en l'absence d'études acceptables cotées 1 ou 2), utiliser l'ensemble des résultats des études cotées 3 et ce dans le cadre d'un jugement d'expert.

N.B. Lorsque les données individuelles de mortalité sont disponibles en quantité suffisante pour les deux sexes au sein de l'étude qui a été retenue comme valide, les données correspondant au sexe le plus sensible seront préférées pour la modélisation de la relation dose-réponse.

3.5. ETUDE QUANTITATIVE DES DONNÉES DE TOXICITÉ AIGÜE

3.5.1. ANALYSE DES DONNÉES DE MORTALITÉ

3.5.1.1. Relation Dose - Effet

Il est établi que la réponse toxique (ici mortalité) à une substance chimique est généralement reliée à sa concentration C et à la durée t d'exposition de la cible biologique. Ceci est vrai quand la substance agit directement (irritant) ou indirectement après métabolisation (systémique). Cette observation a été à l'origine de la « relation de Haber » qui est souvent citée comme une loi majeure de la toxicologie :

$$C \times T = K$$

où C est la concentration de la substance (en ppm), T la durée d'exposition (en minutes) et K une constante représentant un effet constant.

En réalité, cette relation est un cas particulier d'une relation plus générale (ten Berge *et al.*, 1986 - Bunce et Remillard, 2003) qui semble permettre de mieux prédire les réponses toxiques :

$$C^n \times T = \text{dose}$$

où C est la concentration de la substance (en ppm), n est la constante de Haber ($n \neq 1$) et T la durée d'exposition (en minutes).

N.B. Si le « n » de Haber calculé par les différents logiciels statistiques (Probit standard et Probit PKPD) sort de l'intervalle de confiance, c'est un fait statistique qui n'est en aucun cas rédhibitoire pour la détermination des seuils de toxicité aiguë.

N.B. Le groupe d'experts toxicologues a pour mission de statuer sur la pertinence scientifique des données conduisant à la détermination des couples concentration seuil/durée d'exposition. En aucun cas, le groupe d'expert ne se prononcera sur la validité du « n » de Haber issu des différentes méthodes de calcul.

Pour modéliser la relation dose-réponse, deux logiciels mathématiques sont proposés sur le site Internet de l'INERIS : le logiciel "probit-standard" et le logiciel "probit-PKPD" (<http://toxi.ineris.fr/programmes/acutex/tools/tools.php>).

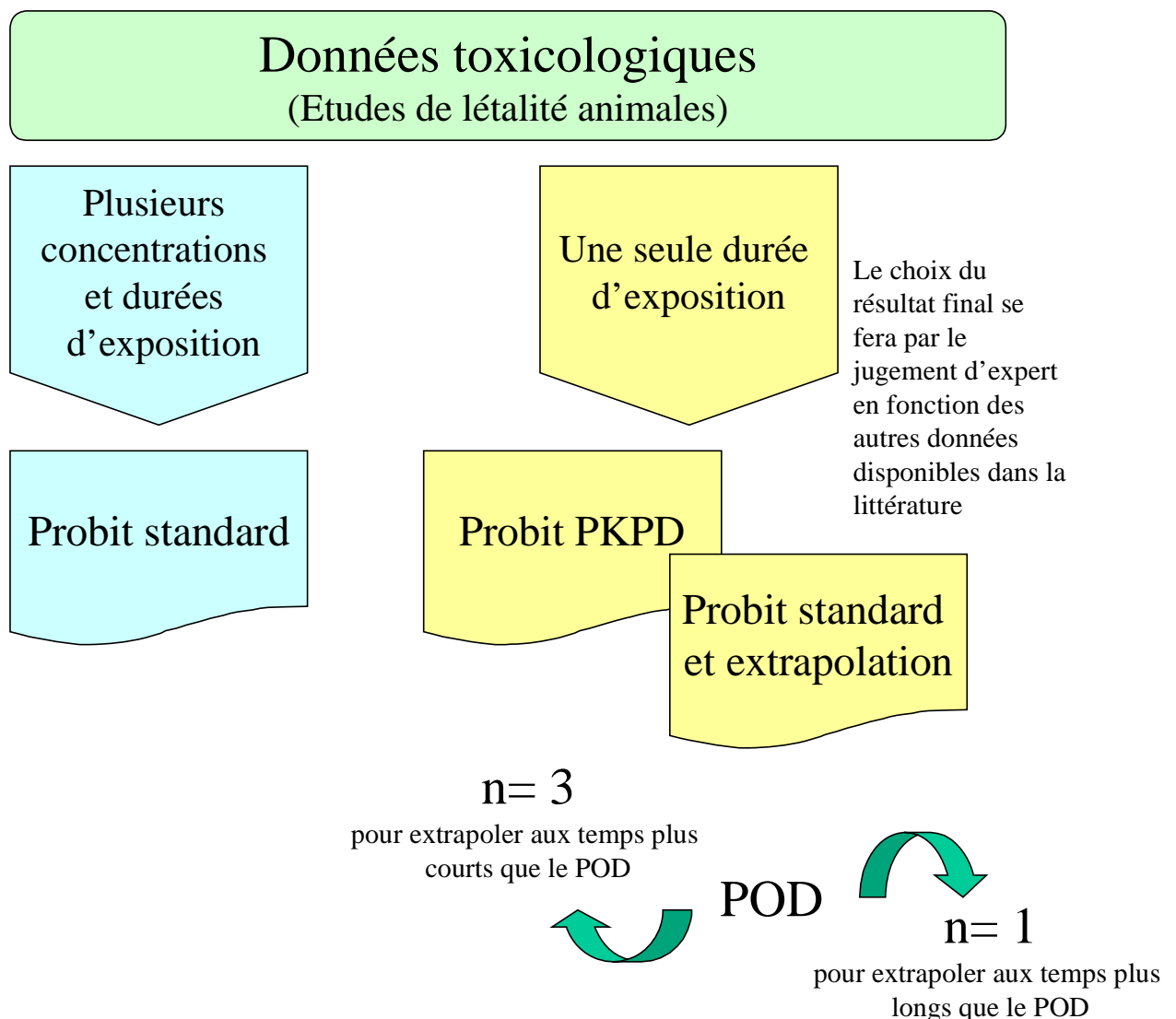
Lorsque les données toxicologiques sont disponibles pour différentes durées d'exposition), le logiciel « probit standard » sera utilisé.

Dans le cas où les données toxicologiques ne sont disponibles que pour une seule durée d'exposition, le logiciel « probit-PKPD » pourra être utilisé.

Les résultats du logiciel « probit-PKPD » seront alors comparés à l'extrapolation simple de résultats du "probit standard" avec un $n=1$ pour des durées plus longues que celles disponibles comme point de départ, et $n=3$ pour des durées plus courtes que celles disponibles comme point de départ (Ten Berge, 1986). Le choix du résultat final se fera par le jugement d'expert en fonction de l'ensemble des données disponibles dans la littérature (autres données de mortalité qui n'auraient pas été retenues, études chroniques sur l'homme etc).

N.B. L'utilisation de ces modèles est valable dans une gamme de durée d'exposition supérieure à 30 minutes. Lors de l'utilisation de données toxicologiques disponibles pour une ou des durées d'exposition inférieures à 30 minutes, ces données devront être examinées avec prudence et feront appel au jugement d'expert.

Figure 1 : logigramme du choix du logiciel mathématique pour modéliser la relation dose-réponse



3.5.1.1.1. Logiciel Probit standard

L'hypothèse du « modèle Log-Probit » est que le seuil de tolérance d'un animal à une substance chimique est distribué selon une loi Log-Normale au sein de la population considérée. Les données individuelles de mortalité issues de la phase expérimentale seront utilisées dans le modèle Log-Probit afin d'effectuer une régression non linéaire.

La probabilité que la substance induise un effet néfaste (ici la mort des animaux) peut s'écrire :

$$P(\text{réponse}) = F\left(\frac{\ln(C) + m \ln(T) - \mu}{\sigma}\right)$$

P(réponse) est donc la probabilité qu'un animal choisi au hasard et exposé à une concentration C de substance pour une durée d'exposition T présente une réponse (mortalité). Ceci suppose une distribution Log-Normale des seuils de tolérances (c'est-à-dire la dose au-delà de laquelle l'animal meurt), c'est-à-dire que le logarithme de ces seuils est distribué selon une loi Normale centrée réduite.

F est la fonction de répartition de la loi Normale. Elle s'écrit:

$$p = F\left(\frac{\log(C) + m \log(t) - \mu}{\sigma}\right)$$

Les paramètres de ce modèle sont : m, μ et σ . « m » est égal à 1/ « n » où « n » correspond au « n » de la relation de Haber. « μ » et « σ » correspondent respectivement à la moyenne et à la variance de la loi Normale.

Des estimations de ces paramètres et de leur intervalle de confiance sont obtenues par une analyse statistique Bayésienne sous l'hypothèse d'une fonction de vraisemblance binomiale (Finney, 1971).

3.5.1.1.2. Logiciel Probit PKPD

Ce modèle, contrairement au modèle Log-Probit standard, tient compte en partie de la physiologie respiratoire et est basé sur une dose toxique inhalée. Ses méthodes d'inférence statistique sont similaires à celles du modèle standard. La description de ce modèle est disponible sur le site de l'INERIS (<http://toxi.ineris.fr/>).

Les résultats obtenus en sortie de logiciel Probit-PKPD seront comparés avec ceux résultant d'une extrapolation en utilisant la relation de Haber avec « n » = 1 pour les durées d'exposition plus longues que le point de départ et « n » = 3 pour les durées d'exposition plus courtes.

Il appartient au groupe d'experts toxicologues d'analyser ces résultats et de réaliser le choix final.

3.5.1.2. Courbes de létalité

Les concentrations létales $CL_{1\%}$ et $CL_{5\%}$ pour une exposition donnée sont retenues respectivement comme seuil des premiers effets létaux et seuil des effets létaux significatifs dans les études de dangers.

Aussi, quand la qualité des données le permet, les courbes de concentration létales $CL_{50\%}$, $CL_{5\%}$ et $CL_{1\%}$ induisant respectivement 50%, 5% et 1% de mortalité parmi les animaux testés sont tracées à partir du modèle probit.

Les équations de ce modèle et leurs paramètres sont déterminés grâce à l'utilisation du logiciel de statistiques MCSim® disponible sur le site Internet de l'INERIS (<http://toxi.ineris.fr/programmes/acutex/tools/tools.php>).

Nous pouvons alors écrire :

$$CL_{1\%} = \exp (\mu - 2,33\sigma - m\log(\tau))$$

$$CL_{5\%} = \exp (\mu - 1,645\sigma - m\log(\tau))$$

$$CL_{50\%} = \exp (\mu - m\log(\tau))$$

N.B. Deux estimateurs « centraux » principaux des concentrations létales sont le mode et la moyenne. Le mode correspond à la valeur statistiquement la plus probable. La moyenne correspond au quotient de la somme de toutes les valeurs d'un échantillon par l'effectif total. Dans la plupart des cas, les valeurs du mode et de la moyenne sont très proches. Mais s'il y a une différence entre ces deux valeurs, la valeur de la moyenne aura alors une probabilité d'occurrence plus faible que celle du mode qui sera donc retenu comme estimateur des concentrations létales.

L'extrapolation par l'analyse probit aux faibles risques (SPEL : 1% d'effets létaux ou SELS : 5% d'effets létaux) est retenue sur proposition du MEDAD, mais il convient d'insister sur l'incertitude du résultat du fait que cette extrapolation ne repose généralement pas sur des données mesurées.

Le paramètre « n » de la relation de Haber est calculé à partir des données expérimentales analysées retenues selon le modèle probit. La valeur " n " peut être comparée à d'autres valeurs publiées (ten Berge *et al.*, 1986 ; Green Book, TNO, 1992).

3.5.2. ANALYSE DES DONNÉES DES EFFETS IRRÉVERSIBLES

L'évaluation des effets irréversibles est plus difficile. Elle repose, de préférence, sur des données de toxicité humaine voire sur des données pertinentes obtenues chez l'animal. A défaut, on peut déterminer un SEI via la méthodologie développée dans le cadre du projet ACUTEX.

Les données sont généralement moins nombreuses et la nature des effets est variable. Dans le cas des substances irritantes, ceux-ci se traduisent essentiellement par des conséquences respiratoires voire oculaires et/ou cutanées. Pour les substances à effet systémique, il pourra notamment être pris en compte, au cas par cas, les effets pouvant entraîner une altération génétique héréditaire, de type cancérigène ou de toxicité sur les fonctions de reproduction car ils sont décrits comme pouvant survenir à la suite d'une exposition unique (Calabrese et Brain, 1999 ; van Raaij *et al.* 2003).

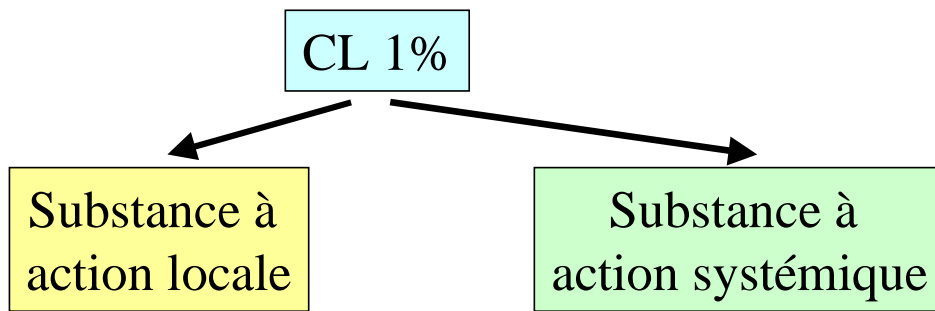
La principale difficulté est le choix du ou des effets-critiques en fonction de la concentration et de la durée d'exposition. Cette détermination suppose des données et une analyse *potentiellement* complexe qui repose essentiellement sur le jugement d'expert.

Aussi, lorsqu'il existe suffisamment d'informations valides chez l'homme, la détermination des seuils des effets irréversibles fait appel au jugement d'experts qui retiennent généralement les études pour lesquelles des effets irréversibles observables sont disponibles.

Dans le cas où il n'existe pas de données humaines mais où un effet irréversible est observé chez l'animal et que les données montrent une relation dose-effet, la loi de Haber est éventuellement applicable (si ses hypothèses de base sont respectées) et le modèle d'analyse probit peut être utilisé pour déterminer la valeur de « n ». En fonction du mécanisme d'action de la substance (local vs systémique), des facteurs d'incertitude pourront être appliqués afin de couvrir les différences intra et inter-espèces.

En l'absence de données pertinentes permettant d'utiliser le modèle probit, le groupe d'experts toxicologues a recours au jugement d'experts pour déterminer s'il est pertinent ou non de déterminer un SEI via la méthodologie développée dans le cadre du projet ACUTEX. Cette approche par défaut consiste à utiliser une fraction de la $CL_{1\%}$ obtenue à partir des données de mortalité chez l'animal analysées par le logiciel "Probit standard" ou "Probit-PKPD". Le diviseur utilisé permet de tenir compte des incertitudes intra et inter-espèces et sa valeur est fonction du mécanisme d'action de la substance. Ces fractions sont respectivement de 1/9 et 1/27 de la $CL_{1\%}$ pour des substances à action locale ou systémique (figure 2).

Figure 2 : Elaboration d'un SEI via la méthodologie développée dans le cadre du projet ACUTEX



$$\begin{aligned} \text{SEI} &= 1/3 \text{ CL}1\% \times 1/3 \\ &\text{soit} \\ \text{SEI} &= 1/9 \text{ CL}1\% \end{aligned}$$

$$\begin{aligned} \text{SEI} &= 1/3 \text{ CL}1\% \times 1/9 \\ &\text{soit} \\ \text{SEI} &= 1/27 \text{ CL}1\% \end{aligned}$$

Enfin, en l'absence de données humaines ou animales pertinentes ou sur jugement d'experts, le groupe d'expert peut ne pas déterminer de SEI.

3.5.3. ANALYSE DES DONNÉES DES EFFETS RÉVERSIBLES

L'évaluation des effets réversibles repose de préférence, sur des données de toxicité humaine. A défaut, des données expérimentales pertinentes obtenues chez l'animal sont retenues. Dans tous les cas, le point de départ est un effet réversible observé.

Les données chez l'homme sont le plus souvent rapportées dans des études épidémiologiques d'expositions professionnelles et/ou accidentelles ainsi que dans des études contrôlées chez des volontaires sains. Les effets observés se traduisent essentiellement par des signes cliniques locaux et parfois systémiques, d'intensité variable en fonction des individus, transitoires, avec un retour à un état de santé initial (immédiat ou avec un intervalle de temps raisonnable). La nature de ces effets ainsi que leur intensité est variable en fonction de la durée et de la concentration d'exposition.

Aussi, la détermination des seuils des effets réversibles fait appel au jugement d'experts qui retiennent, en général, les études chez l'homme pour lesquelles des données sont disponibles. Si les données sont insuffisantes ou jugées de mauvaise qualité, les experts pourront décider qu'il n'est pas pertinent de déterminer des seuils.

Dans le cas où les données, disponibles et valides, montrent une relation dose-effet, la loi de Haber est éventuellement applicable afin de déterminer des seuils pour des couples temps-concentration pour lesquelles les données feraient défaut. Cette approche peut être confortée par des données expérimentales disponibles chez l'animal. Si aucune relation dose-effet ne peut être mise en évidence, une valeur unique quel que soit le temps d'exposition,

sera retenue pour la détermination du seuil des effets réversibles par le groupe d'experts toxicologues.

3.5.4. ANALYSE DES DONNÉES DE PERCEPTION

L'évaluation de la perception repose sur des données humaines. Ces données sont le plus souvent rapportées dans des études épidémiologiques ainsi que lors d'études contrôlées chez des volontaires sains. Les effets observés sont d'ordre sensoriel et se traduisent essentiellement par une détection visuelle et/ou olfactive de la substance chimique.

Aussi, la fixation des seuils de perception fait appel au jugement d'experts sur la base des données disponibles dans la littérature.

3.6. EXTRAPOLATION DES DONNÉES EXPÉRIMENTALES DE L'ANIMAL À L'HOMME

N.B. Les données sur le métabolisme des substances étudiées peuvent éventuellement être décrites si elles apportent des éléments permettant d'aider à l'extrapolation des résultats entre l'animal et l'homme.

Il convient de rappeler que cette méthodologie concerne la protection de l'ensemble de la population composée d'individus de sensibilité variable. Cependant, les personnes hypersensibles sont exclues du champ d'application.

Lorsqu'elles ont une qualité et une pertinence scientifique comparable, les données obtenues chez l'homme sont utilisées de préférence à celles obtenues chez l'animal.

L'espèce habituellement utilisée dans la plupart des études expérimentales est le rongeur.

Pour extrapoler les données animales à l'homme, il convient de bien connaître le mécanisme d'action et la toxico-cinétique de la substance ainsi que les différences physiologiques entre l'homme et l'espèce animale concernée. Par exemple, à concentration égale d'exposition les rongeurs reçoivent une dose de toxique plus importante par unité de surface de l'appareil respiratoire. Il est donc admis que les données expérimentales par inhalation obtenues chez ces animaux, s'appliquent directement à l'homme sans facteur d'incertitude pour un effet loco-régional.

Enfin, il peut arriver que l'insuffisance des données toxicologiques disponibles, le mécanisme d'action de la substance chimique conduisent le groupe d'experts à appliquer un ou plusieurs facteurs d'incertitude. Ces facteurs sont appliqués pour tenir compte de la qualité des données disponibles (durée de l'exposition, nombre de temps d'exposition testés, nombre d'individus par conditions d'exposition testées...), de la variabilité inter et intra-espèces (NRC, 2001 ; ECETOC, 2003 ; OMS IPCS, 1994 etc.). Concernant la variabilité inter-espèces, l'espèce la plus pertinente, c'est-à-dire présentant la réactivité vis à vis de la substance chimique concernée la plus proche de l'homme est généralement retenue. En l'absence de ces informations, l'espèce la plus sensible sera retenue.

4 CONCLUSION

La méthodologie de détermination des seuils de toxicité s'inscrit dans le cadre de l'harmonisation des valeurs retenues dans les études de dangers et utilisées pour la définition des mesures de gestion des risques. Cette nouvelle version de la méthodologie intègre certains résultats du projet de recherche européen ACUTEX (*Acute Exposure*), qui s'est terminé en novembre 2005 : utilisation du logiciel « probit-PKPD » et d'une méthode par calcul pour déterminer, en dernier recours et après jugement d'expert, des SEI. Un logigramme de synthèse est proposé en annexe 3.

Cette méthodologie révisée permet d'aboutir à la rédaction de rapports scientifiques détaillés relatifs à des substances chimiques dangereuses. Ainsi, ces rapports permettent de conserver la traçabilité de la démarche scientifique et des choix effectués par le rédacteur et/ou le groupe d'experts. Le sommaire type de ce rapport est présenté en Annexe 4.

5 RÉFÉRENCES BIBLIOGRAPHIQUES

ACUTEX (2006) – Technical guidance document for deriving Acute Exposure Thresholds Levels (AETLs), www.acutex.info

AIHA (1998) - Emergency response planning guidelines and workplace environmental exposure levels guides. <http://www.aiha.org>

Bunce N.J. and Remillard B.J. (2003). Haber's rule : the search for quantitative relationships in toxicology. *Hum. Ecol. Risk Assess.*, **9**(4), 973-985.

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

ECETOC (2003) - Derivation of Assessment Factors for Human Health Risks Assessment. Technical report n°86. European Center for Ecotoxicology and Toxicology of Chemicals. Brussels.

US EPA (December 13 - 2000) - National advisory committee for acute exposure guideline levels (AEGs) for hazardous substances Proposed AEGs values. *Federal Register*, **65**, 240.

<http://www.epa.gov/oppt/aegl/pubs/chemlist.htm>

US EPA (March 15 - 2000) - National advisory committee for acute exposure guideline levels (AEGs) for hazardous substances Proposed AEGs values Part VIII. *Federal Register*.

Finney D.J. (1980) - Probit Analysis. Cambridge, University Press London. 3rd.

Klimisch H.J., Andreae E. and Tillmann U. (1997) - A systematic approach for evaluating the quality of experimental and ecotoxicological data. *Reg. Tox. and Pharm.*, **25**, 1-5.

Ministère de l'Aménagement du Territoire et de l'Environnement - Direction de la Prévention des Pollutions et des Risques (1998) - Courbes de toxicité aiguë par inhalation.

NIOSH (1986) - NIOSH pocket guide to chemical hazards. U.S. Department of Health and Human Service.

NRC (1993) - Guidelines for Developing Community Emergency Exposure Levels for Hazardous Substances. National Research Council. Washington. Site

NRC (2001) - Standing Operating Procedures for Developing Acute Exposure Guideline Levels for Hazardous Chemicals. National Research Council. Washington.

OMS IPCS (1994) - Assessing human health risks of chemicals : derivation of guidance values for health-based exposure limits. Health Criteria 170. <http://www.who.int/ipcs/en/>

Rusch G.M., Garrett R., Tobin P., Falke E. and Lu P.Y. (2000) - The development of acute exposure guideline levels for hazardous substances. *Process Safety Progress*, **19**, 2.

Ten Berge W.F., Zwart A. and Appelman L.M. (1986) - Concentration-time mortality response relationship of irritant and systemically acting vapours and gases. *J. Hazard. Materials.*, **13**, 301-309.

TNO (1992) - Methods for the determination of possible damage to people and objects resulting from releases of hazardous materials - Green Book. Commander sur le site RIVM.

Van Raaij M.T.M., Janssen P.A.H. and Piersma A.H. (2003). The relevance of developmental toxicity endpoints for acute limit setting. *RIVM Rep 601900004/2003*.

6 LISTE DES ANNEXES

Repère	Désignation	Nb pages
Annexe 1	Liste des experts ayant contribué à la rédaction de ce document.	1
Annexe 2	Critères pour la détermination de la cotation d'une étude.	2
Annexe 3	Logigramme de synthèse de la méthodologie de détermination des valeurs seuils de toxicité aiguë françaises en cas d'émission accidentelle de substances chimiques dans l'atmosphère.	1
Annexe 4	Plan type d'un rapport de détermination des valeurs seuils de toxicité aiguë.	1

ANNEXE 1 : LISTE DES EXPERTS AYANT CONTRIBUÉ À LA RÉDACTION DE CE DOCUMENT

BAERT Alain	CAP Rennes
BAULIG Augustin	INERIS
BERENDS Albert	SOLVAY
BRETON Patrick	CEB
CLEMENTE Colette	IRSN
HUBERT Isabelle	MEDAD
LAFON Dominique	INRS
LEVY Patrick	RHODIA
REGNIER Jean-François	ARKEMA
TISSOT Sylvie	INERIS
VAISSIERE Matthieu	TOTAL
VINCENT Gautier	INERIS

ANNEXE 2 : CRITÈRE POUR LA DÉTERMINATION DE LA COTATION D'UNE ÉTUDE

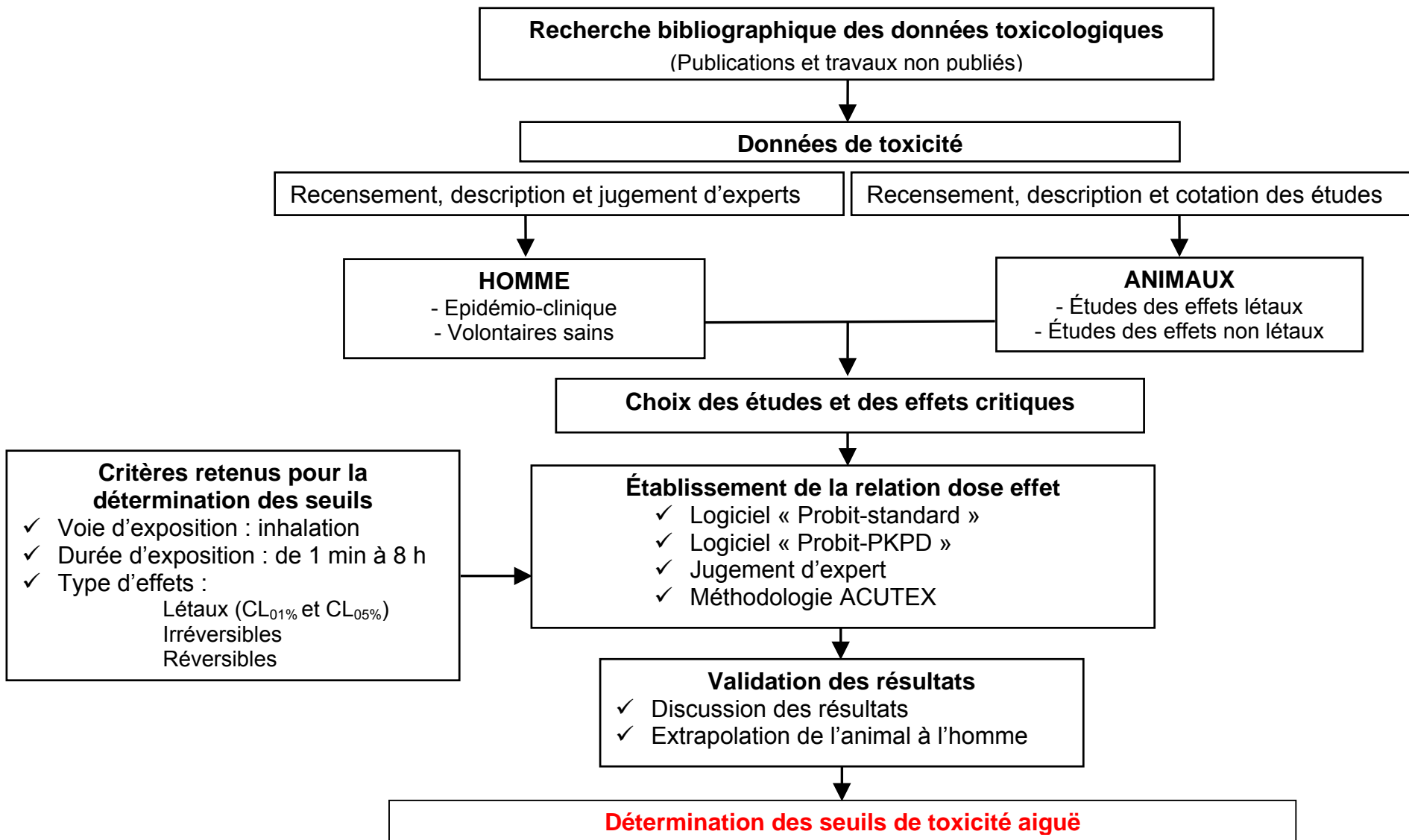
Adapté de Klimisch et *al.* (1997) et Rosner (1994)

Code	Category of reliability
1	Reliable without restriction
1a	GLP guideline study (OECD, EC, EPA, FDA, etc...)
1b	Comparable to guideline study
1c	Test procedure in accordance with national standard methods (AFNOR, DIN, etc...)
1d	Test procedure in accordance with generally accepted scientific standards and described in sufficient detail
2	Reliable with restrictions
2a	Guideline study without detailed documentations
2b	Guideline study with acceptable restrictions
2c	Comparable to guideline study with acceptable restrictions
2d	Test procedure in accordance with national standard methods with acceptable restrictions
2e	Study well documented, meets generally accepted scientific principles, acceptable for assessment
2f	Accepted calculation method
2g	Data from handbook or collection of data
3	Not reliable
3a	Documentation insufficient for assessment
3b	Significant methodological deficiencies
3c	Unsuitable test system
4	Not assignable
4a	Abstract
4b	Secondary literature
4c	Original reference not yet available
4d	Original reference in language (e.g. Russian)
4e	Documentation insufficient for assessment

Critères pour la cotation de Klimisch (1997)

Cotation	Catégorie de validité
1	Valide sans restriction
- 1a	- Etude BPL respectant les tests standardisés (OCDE, EC, EPA, FDA, etc.)
- 1b	- Comparable à des tests standardisés ("guidelines")
- 1c	- Protocole en accord avec méthode standardisée nationale (AFNOR, DIN, etc.)
- 1d	- Protocole en accord avec d'autres méthodes standardisées scientifiquement acceptées, et suffisamment détaillé.
2	Valide avec restriction
- 2a	- Etude standardisée sans documentation détaillée
- 2b	- Etude standardisée avec restrictions acceptables
- 2c	- Comparable à une étude standardisée avec restrictions acceptables
- 2d	- Protocole en accord avec les méthodes standardisées nationales, avec restrictions acceptables
- 2e	- Etude bien documentée et en accord avec les principes scientifiques, acceptable pour l'évaluation
- 2f	- Méthode de calcul acceptée
- 2g	- Données provenant d'ouvrages de références et de collecte de données
3	Non valide
- 3a	- Document insuffisant pour l'évaluation
- 3b	- Déficiences méthodologiques significatives
- 3c	- Protocole inconcevable
4	Non évaluable
- 4a	- Résumé
- 4b	- Littérature secondaire
- 4c	- Référence originale non disponible
- 4d	- Référence originale dans un autre langage que le langage international
- 4e	- Documentation insuffisante pour l'évaluation

ANNEXE 3 : LOGIGRAMME DE SYNTHÈSE



ANNEXE 4 : PLAN TYPE D'UN RAPPORT DE DÉTERMINATION DES VALEURS SEUILS DE TOXICITÉ AIGUË.

TABLE DES MATIERES

1. RESUME
2. INTRODUCTION
3. VALEURS OFFICIELLES EXISTANTES
4. DONNEES DE TOXICITE CHEZ L'HOMME
 - 4.1 Données épidémiocliniques
 - 4.2 Données expérimentales chez les Volontaires Sains
5. DONNEES DE TOXICITE CHEZ L'ANIMAL
 - 5.1 Etude des effets létaux
 - 5.2 Etude des effets non létaux
6. ANALYSE DES DONNEES DE TOXICITE
 - 6.1 Analyse des données de mortalité
 - 6.2 Analyse des effets non létaux
7. REVUE DES RESULTATS
 - 7.1 Métabolisme (si utile dans dérivation)
 - 7.2 Extrapolation des données expérimentales de l'animal à l'homme
 - 7.3 Seuils d'effets létaux chez l'homme
 - 7.4 Seuils des effets irréversibles
 - 7.5 Seuils des effets réversibles
 - 7.6 Seuil de perception
8. CONCLUSION
9. REFERENCES
10. LISTE DES ANNEXES