

Glossaire

Biodisponibilité : La biodisponibilité est l'aptitude d'une substance chimique à atteindre sa cible organique. Ce concept très général intègre tous les phénomènes mis en jeu depuis la pénétration de l'agent dangereux dans un organisme vivant jusqu'à son métabolisme, son élimination ou son stockage.

Concentration admissible dans l'air (CAA) : la concentration admissible dans l'air est la valeur toxicologique de référence (VTR*) utilisée pour les effets toxiques à seuil quand l'exposition a lieu par voie respiratoire. Elle s'exprime généralement en mg ou en µg/m³ (milligramme ou microgramme de substance chimique par mètre cube d'air ambiant). La CAA définit, pour une durée d'exposition spécifiée, la teneur maximale théorique de l'air ambiant en agent toxique qu'un individu, issu d'un groupe sensible ou non, peut inhaler sans que survienne un effet nuisible à sa santé.

Concentration moyenne dans l'air (CMA) : la concentration moyenne dans l'air est l'estimation de la concentration moyenne en agent toxique dans l'air ambiant prenant en compte les modalités de l'exposition. Elle s'exprime dans la même unité que la CAA.

Covariable : variable qu'il est nécessaire de prendre en compte dans l'étude de la relation entre un facteur de risque et une maladie. Exemple : le tabagisme pour l'étude de la relation entre l'exposition à un agent toxique et la survenue de cancer du poumon.

Danger : événement de santé indésirable tel qu'une maladie, un traumatisme, un handicap, un décès. Par extension, le danger désigne tout effet toxique, c'est-à-dire un dysfonctionnement cellulaire ou organique, lié à l'interaction entre un organisme vivant et un agent chimique, physique ou biologique.

Déterministe : qualifie les effets toxiques dont la gravité est proportionnelle à la dose. Par convention, les effets déterministes ne surviennent que si un seuil de dose est atteint et dépasse les capacités de détoxification, de réparation ou de compensation de l'organisme.

Dose minimale pour un effet nocif observé (DMENO) : traduction française du LOAEL (lowest observed adverse effect level) qui désigne la dose ou la concentration la plus faible ayant provoqué un effet nocif observé - par rapport à un groupe témoin - au cours d'une expérimentation animale ou d'une étude épidémiologique.

Dose : quantité d'agent dangereux mise en contact avec un organisme vivant. Pour l'exposition humaine ou animale aux substances chimiques, elle s'exprime généralement en milligramme par kilo de poids corporel et par jour. A défaut de précision, la dose est externe ou administrée (intake).

Dose journalière admissible (DJA) : la dose journalière admissible est la valeur toxicologique de référence utilisée pour les effets toxiques à seuil quand l'exposition a lieu par voie orale ou cutanée. Elle s'exprime généralement en mg/kg.j (milligramme de substance chimique par kilo de poids corporel et par jour). La DJA définit la quantité maximale théorique d'agent toxique qui peut être administrée à un individu, issu d'un groupe sensible ou non, sans provoquer d'effet nuisible à sa santé.

Dose moyenne journalière (DMJ) : la DMJ est l'estimation de la dose quotidienne reçue par voie orale ou cutanée, en tenant compte de la fréquence et de la durée d'une exposition sub-chronique ou chronique. Elle s'exprime dans la même unité que la DJA*.

Dose sans effet nocif observé (DSENO) : traduction française du NOAEL (no observed adverse effect level) qui désigne la dose ou la concentration la plus élevée n'ayant pas provoqué un effet nocif observé - par rapport à un groupe témoin - au cours d'une expérimentation animale ou d'une étude épidémiologique.

Effets aigus : troubles liés à une exposition courte mais à forte dose. Généralement, ils sont immédiats ou surviennent à court terme (quelques heures à quelques jours) et disparaissent spontanément quand cesse l'exposition, si celle-ci n'a pas occasionné des désordres irréversibles.

Glossaire

Effets chroniques : troubles en rapport avec une exposition faible et prolongée. Ils surviennent en général avec un temps de latence qui peut atteindre plusieurs mois, voire des décennies, et sont habituellement irréversibles en l'absence de traitement.

Excès de risque (ER) : risque supplémentaire dû à une exposition spécifique par rapport au risque dans une population de référence (en général non exposée).

Excès de risque individuel (ERI) : probabilité de survenue d'un danger, au cours de la vie entière d'un individu, liée à une exposition à un agent cancérigène (sans unité).

Excès de risque unitaire (ERU) : estimation de l'ERI* pour une exposition vie entière égale à 1 unité de dose d'agent dangereux. Cet indice est la valeur toxicologique de référence (VTR*) pour les effets toxiques sans seuil. Il représente en général la pente de la borne supérieure de l'intervalle de confiance de la courbe dose-réponse et s'exprime, pour une exposition orale ou cutanée, en $(\text{mg}/\text{kg}\cdot\text{j})^{-1}$.

Exposition : désigne, dans le domaine sanitaire, le contact entre une situation ou un agent dangereux et un organisme vivant. L'exposition peut aussi être considérée comme la concentration d'un agent dangereux dans le ou les milieux pollués mis en contact avec l'homme.

Extrapolation : calcul des valeurs d'une variable selon une fonction définie dans une plage située en dehors de la série étudiée.

Immission : concentration d'une substance chimique dans l'air ambiant.

Intervalle de confiance à 95 % : ensemble de valeurs numériques autour de l'estimation d'un paramètre (moyenne, médiane...) qui présente 95 % de chance de contenir la valeur que l'on cherche à estimer.

Modélisation : équation mathématique permettant de reproduire un phénomène physique, biologique ou chimique. Elle est notamment utilisée pour : i) simuler le devenir et le transfert des polluants dans les différents compartiments environnementaux ; ii) quantifier l'exposition humaine par les voies orale, cutanée et respiratoire ; iii) extrapoler la courbe dose-réponse, pour les effets cancérigènes, des fortes doses vers les faibles doses ; iv) quantifier l'excès de risque individuel ou collectif.

Puissance statistique : capacité d'une étude de déceler une différence donnée entre deux groupes lorsque cette différence existe vraiment dans la population.

Quotient de danger (QD) : rapport entre l'estimation d'une exposition (exprimée par une dose ou une concentration pour une période de temps spécifiée) et la VTR* de l'agent dangereux pour la voie et la durée d'exposition correspondantes. Le QD (sans unité) n'est pas une probabilité et concerne uniquement les effets à seuil.

Relation causale : une relation entre un facteur de risque et une maladie, établie par l'existence d'une association statistique non biaisée, est dite causale lorsqu'elle remplit un nombre satisfaisant de critères destinés à étayer la réalité d'une relation de cause à effet. Ces critères sont, notamment, la temporalité, la force de l'association, l'existence d'une relation dose-réponse, la plausibilité biologique, la constance et la reproductibilité.

Risque : probabilité de survenue d'un danger* (sans unité).

Scénario d'exposition : définit toutes les caractéristiques physiologiques et comportementales de l'être humain qui sont utilisées pour modéliser l'exposition, notamment : l'âge, le poids, le sexe, le volume respiratoire, la surface cutanée, le budget espace-temps, l'activité réalisée sur le site, la consommation alimentaire, l'ingestion de sol, etc.

Signification statistique : caractéristique d'un résultat dont la probabilité d'être observée par hasard est inférieure ou égale à un seuil arbitraire fixé a priori.

Stochastique : qualifie un effet toxique dont la fréquence, mais non la gravité, est proportionnelle à la dose. Les effets stochastiques - cancers, mutations - sont réputés pouvoir apparaître quelle que soit la dose non nulle reçue par l'organisme (absence de seuil).

Substance dangereuse : molécule capable de provoquer un effet toxique chez l'homme et faisant l'objet d'une classification internationale au titre de la directive européenne 67/548/CEE.

Transposition : description d'un caractère qualitatif ou quantitatif par des données expérimentales ou des observations issues d'un autre domaine que celui dans lequel elles sont appliquées (espèce, population, lieu, matériau, voie ou durée d'exposition, etc.).

Valeur toxicologique de référence (VTR) : appellation générique regroupant tous les types d'indice toxicologique qui permettent d'établir une relation entre une dose et un effet (toxique à seuil d'effet) ou entre une dose et une probabilité d'effet (toxique sans seuil d'effet). Les VTR sont établies par des instances internationales (l'OMS ou le CIPR, par exemple) ou des structures nationales (US-EPA et ATSDR aux Etats-Unis, RIVM aux Pays-Bas, Health Canada, CSHPF en France, etc.).



Glossaire

▶ Annexes

Annexe 1. Contexte réglementaire

Annexe 2. Raisons d'être de la démarche d'évaluation des risques

Annexe 3. La démarche d'évaluation des risques



Annexes

Annexe 1

► Annexe 1 : Contexte réglementaire

Situation actuelle

● Textes de base

Il faut attendre 1976 (loi du 10 juillet 1976, relative à la protection de la nature) pour voir apparaître en France une disposition législative de portée générale faisant référence à la notion d'étude d'impact. Dans l'article 2 de cette loi, il est précisé que "les travaux et projets d'aménagement qui sont entrepris par une collectivité publique ou qui nécessitent une autorisation ou une décision d'approbation ainsi que les documents d'urbanisme doivent respecter les préoccupations d'environnement... Les études préalables à la réalisation d'aménagements ou d'ouvrages qui, par l'importance de leurs dimensions ou leurs incidences sur le milieu naturel, peuvent porter atteinte à ce dernier, doivent comporter une étude d'impact permettant d'en apprécier les conséquences".

La même année, la loi du 19 juillet 1976 relative aux installations classées pour la protection de l'environnement vient également imposer un certain nombre d'études préalables à ce que l'on nommera désormais les ICPE. Deux décrets d'application de ces textes permettent de définir le contenu et les domaines d'application de ces études préalables : le décret 77-1133 du 21 septembre 1977 (1er alinéa du 4°) pris pour l'application de la loi du 19 juillet 1976, et le décret 77-1141 du 12 octobre 1977 (complété par le décret n° 93-245 du 25 février 1993), pris pour l'application de la loi du 10 juillet 1976.

A l'issue de la parution de ces textes, toutes les activités, les installations ou les aménagements dépendent désormais d'un régime dit soit de simple déclaration soit d'autorisation préalable (sauf celles figurant en annexe du décret 77-1141). Dans le premier cas, les dossiers soumis à l'administration sont relativement simples et doivent servir à prouver le respect des prescriptions techniques minimales obligatoires. Dans le second cas, les dossiers soumis à l'administration doivent être beaucoup plus élaborés

et doivent, à la fois, apporter la preuve du respect des prescriptions techniques minimales obligatoires et démontrer que tout est mis en œuvre pour limiter les nuisances ou dangers potentiellement générés, après les avoir analysés. Les dossiers soumis à autorisation préalable sont en plus soumis, généralement, à une enquête publique.

Une liste (non exhaustive) des aménagements, activités ou installations soumis à (ou dispensés de) l'étude d'impact au titre des deux lois de 1976 est jointe en annexe 1 de la loi sur la protection de la nature. Le contenu et les objectifs de l'étude d'impact sont précisés à l'article 2, alinéa 2 du décret n°77-1141 du 12 octobre 1977. La lecture de cet article montre que les principales préoccupations des études d'impact instaurées par la loi de 1976 n'étaient que fort peu directement en lien avec des préoccupations sanitaires mais que celles-ci pouvaient (et auraient du ?) être prises en compte : " Une analyse des effets sur l'environnement, et en particulier sur les sites et paysages, la faune et la flore, les milieux naturels et les équilibres biologiques et, le cas échéant, sur la commodité du voisinage (bruits, vibrations, odeurs, émissions lumineuses), ou sur l'hygiène et la salubrité publique ".

Texte étendant les obligations d'études préalables

La loi n° 92-3 du 3 janvier 1992 sur l'eau et son décret d'application n° 93-742 du 29 mars 1993 (article 2, alinéa 4) introduisent l'obligation de réaliser ce qui est appelé un document d'incidence de l'opération soumise à autorisation préalable : " un document indiquant, compte tenu des variations saisonnières et climatiques, les incidences de l'opération sur la ressource en eau, ..., ainsi que sur chacun des éléments mentionnés à l'article 2 de la loi du 3 janvier 1992 susvisée,... Si ces informations sont données dans une étude d'impact ou une notice d'impact, celle-ci remplace le document exigé à l'alinéa précédent ".



Annexe 1

L'article 2 de la Loi 92-3 précise également que " les dispositions de la présente loi ont pour objet une gestion équilibrée de la ressource en eau. Cette gestion équilibrée vise à assurer la préservation des écosystèmes aquatiques,..., la protection contre toute pollution et la restauration de la qualité,..., le développement et la protection de la ressource en eau, la valorisation de l'eau comme ressource,... de manière à satisfaire ou à concilier, lors des différents usages, activités ou travaux, les exigences de la santé, de la salubrité publique, de la sécurité civile et de l'alimentation en eau potable de la population...". Bien que cette loi n'utilise pas directement une référence aux études d'impact instaurées par la loi de 1976, le contenu et les objectifs de ce qu'elle appelle le document d'incidence sont donc explicitement reliés aux études d'impact. Les opérations soumises à cette procédure font l'objet d'une nomenclature spécifique, récapitulée dans le décret n° 93-743 du 29 mars 1993.

Ce qui rend le paysage réglementaire encore plus complexe, c'est que certains des travaux, ouvrages ou activités concernés par son application dépendent à la fois du régime général de la loi du 10 juillet 1976 et du régime spécifique qu'introduit la loi sur l'eau. C'est le cas par exemple des grosses stations d'épuration (de plus de 10 000 habitants équivalents) ; le rejet de la station d'épuration

est soumis au régime de la loi sur l'eau (donc à un document d'incidence), mais les ouvrages sont soumis à la loi du 10 juillet 1976 (étude d'impact des travaux de réalisation de l'ouvrage et de l'impact du fonctionnement des installations : bruits, odeurs, transports,...).

Dernier texte paru

Ce n'est qu'en 1996, qu'une nouvelle loi, loi n° 96-1236 du 30 décembre 1996 sur l'air et l'utilisation rationnelle de l'énergie va rendre plus explicite le contenu sanitaire des études d'impact (mais non le domaine d'application) :

" Art. 19.- Au septième alinéa de l'article 2 de la loi n° 76-629 du 10 juillet 1976 relative à la protection de la nature, après le mot " engendrerait ", sont insérés les mots " l'étude de ses effets sur la santé ", et après les mots " dommageables pour l'environnement ", sont ajoutés les mots " et la santé " ; en outre, pour les infrastructures de transport, l'étude d'impact comprend une analyse des coûts collectifs des pollutions et nuisances et des avantages induits pour la collectivité ainsi qu'une évaluation* des consommations énergétiques résultant de l'exploitation du projet, notamment du fait des déplacements qu'elle entraîne ou permet d'éviter... Les dispositions du présent article s'appliquent aux demandes qui doivent être accompagnées d'une étude d'impact et qui sont déposées à compter du premier jour du septième mois suivant la publication de la présente loi ".

Annexe 1

Champ d'application du volet sanitaire

Dans la mesure où l'article, introduisant l'obligation d'une approche sanitaire dans les études d'impact appartient à une loi qui vise la protection de l'air, le premier domaine auquel elle s'applique est naturellement celui des émissions polluantes atmosphériques. Par ailleurs, dans la mesure où cet article fait explicitement référence à la loi du 10 juillet 1976, le " volet santé " des études d'impact concernera tous les aménagements, activités ou installations réglementés au titre de cette loi.

Pour les installations classées soumises à autorisation, il est clair que l'étude d'impact examine les incidences de l'installation sur les intérêts visés par l'article premier de la loi du 19 juillet 1976 relative aux installations

classées, dont la santé. Le 4° alinéa de l'article 3 du décret du 21 septembre 1977 décrit pour les installations classées le détail du contenu de l'étude d'impact qui doit présenter notamment une analyse des effets de l'installation sur l'hygiène, la salubrité et la sécurité publique. On peut considérer que les mots hygiène et salubrité sont synonymes du mot santé (le mot santé devrait d'ailleurs, d'ici la fin de l'année 1999, remplacer le mot hygiène dans ce décret afin d'harmoniser les termes employés).

Enfin, de manière incertaine, se pose la question de l'applicabilité de cette nouvelle obligation pour les travaux, activités ou installations dépendant du régime général de la loi sur l'eau de 1992.

► Annexe 2 : Raisons d'être de la démarche d'évaluation des risques

Nous présentons ici les raisons qui ont conduit à l'émergence de cette nouvelle approche et qui ont conduit le groupe de travail à retenir cette démarche comme cadre général du

volet sanitaire des études d'impact. La présentation technique de l'Evaluation des Risques Sanitaires (ERS) est faite en Annexe 3.

Environnement et santé : Une relation importante mais complexe

Que l'environnement physique, chimique et biologique ait à voir avec la santé n'est pas une nouveauté. Les facteurs d'environnement sont d'ailleurs classiquement présentés comme des déterminants importants de l'état de santé de la population. Aux termes de la loi, les risques pour la santé créés par des installations industrielles ou des projets d'aménagement doivent être désormais intégrés dans les processus de décision et cela pour les différents milieux concernés (eau, air, sols, aliments). Pourtant, lorsqu'il s'agit d'apprécier l'impact sanitaire d'une installation industrielle ou d'un projet d'aménagement, on se heurte à de nombreuses difficultés :

- Comment se procurer les données nécessaires sur la population concernée pour estimer d'une part, les expositions humaines aux différents agents physiques, chimiques et microbiologiques (souvent très nombreux) et d'autre part, l'état de santé de cette population ?
- Comment évaluer les risques sanitaires créés par ces activités non seulement sur le court terme, mais aussi à moyen et long terme ?

- Convient-il d'utiliser des résultats d'études épidémiologiques menées dans d'autres contextes ? Si oui, comment ? Si non, faut-il systématiquement envisager d'entreprendre de telles études ?
- Peut-on extrapoler les résultats obtenus à partir des études animales chez l'homme et, si oui, à quelles conditions ?
- Quelle attitude faut-il adopter lorsque des études fournissent des résultats contradictoires ?
- Que faire lorsqu'il n'existe pas de valeurs toxicologiques de référence directement applicables au(x) cas étudié(s) ? etc.

C'est à ce type de questions que permet de répondre la démarche d'évaluation des risques.

Annexe 2

L'émergence du principe de précaution

A l'heure où la santé et l'environnement font l'objet d'une attention sociale croissante, on ne peut pas se réfugier derrière ces obstacles pour justifier de ne pas prendre en compte les risques sanitaires induits par les modifications que l'homme fait subir à son environnement. Le principe de précaution est là pour rappeler que les incertitudes scientifiques ne justifient pas l'inaction. Mais la nature particulière de la relation entre l'environnement et la santé rend nécessaire une réflexion approfondie sur la faisabilité et la validité d'une évaluation des risques sanitaires liés à ces modifications de l'environnement.

Une double transformation s'est opérée au niveau des problèmes que l'homme affronte en liaison avec son environnement et dans la manière dont ces problèmes sont perçus par la population. La nature des problèmes a changé parce que ce n'est plus tant la toxicité aiguë liée à l'exposition à des doses importantes de polluants qui pose question que la toxicité chronique liée à l'exposition prolongée à de faibles doses. De ce fait, les méthodes d'études des liens entre l'environnement et la santé doivent évoluer. C'est pourquoi, de nouvelles démarches sont désormais proposées au plan international, qui dépassent le cadre des disciplines traditionnelles.

Traiter l'incertitude

Pendant la première partie du XX^{ème} siècle, la préoccupation principale concernait la toxicité aiguë des substances (les poisons) et il s'agissait, pour la recherche, d'estimer les doses létales. Pour ce faire, les disciplines de référence étaient la physiologie et la toxicologie.

Par la suite, l'intérêt s'est porté progressivement sur la toxicité subaiguë (la tératogénicité notamment) et sur la toxicité chronique (cancérogénicité en particulier). L'épidémiologie qui étudie la répartition des maladies dans différents groupes humains, a été alors sollicitée pour évaluer les dangers chroniques liés à différents polluants tels que le benzène, l'amiante, les radiations ionisantes, etc. Mais, en cinquante ans de travaux, il n'a été possible d'obtenir des certitudes scientifiques que pour quelques dizaines de polluants. Or, pour s'en tenir au risque chimique, il y a environ 70 000 substances commercialisées et chaque année, 1 000 substances nouvelles sont mises sur le marché. L'étude toxicologique ou épidémiologique de ces produits est hors de portée pour des questions de temps et d'argent. Par ailleurs, les études animales posent le problème de l'extrapolation des résultats à l'homme. Enfin, l'homme vit dans un environnement complexe comportant de multiples polluants auxquels il est simultanément exposé. L'étude de chacun des polluants pris un par un, comme celle des différents milieux pris isolément ne permettent pas de rendre compte de cette complexité.

On se trouve donc face à une grande incertitude scientifique, alors même que cette incertitude est devenue un motif majeur d'inquiétude sociale. Les risques sanitaires, notamment ceux qui résultent d'expositions involontaires aux polluants de l'environnement, sont de moins en moins acceptés socialement.

Depuis une vingtaine d'années, pour faire face à cette situation d'incertitude, de nouveaux concepts se font jour dont l'application concerne d'une part, la synthèse des connaissances sur les risques sanitaires et d'autre part, l'utilisation de ces connaissances pour les processus de prise de décision. Il s'agit de l'évaluation des risques (risk assessment) et de la gestion des risques (risk management). Outre leur multidisciplinarité, la principale originalité de ces approches est de tenir compte des incertitudes scientifiques en leur substituant une série d'hypothèses formulées explicitement, donc réfutables et sujettes à débat. Ceci aboutit à réaliser des

simulations et permet aux décideurs d'optimiser leur choix.

Ainsi, les connaissances relatives aux effets chez l'homme résultant de l'exposition à différents polluants proviennent en général d'expériences ou d'observations comportant de fortes concentrations de substances. Mais quels sont les effets aux faibles concentrations ? Le fait de ne pas pouvoir mettre de tels effets en évidence ne signifie pas qu'ils n'existent pas. L'évaluation des risques fournit des règles permettant d'extrapoler des fortes aux faibles doses, d'une voie d'exposition à une autre, de l'animal à l'homme, d'une substance à toute la famille chimique correspondante, d'une période de temps courte à une période longue, etc.

Le processus d'évaluation des risques permet ainsi de faire le lien entre les sciences de l'environnement et les impératifs de la santé publique. Un consensus existe désormais sur l'intérêt d'un tel processus dont le principal avantage est de contribuer à rendre transparents et perfectibles des choix qui ne peuvent plus être refusés au nom de l'incertitude scientifique.

Chacun s'accorde sur l'importance qu'il y a à mesurer les risques pour mieux les gérer, cela dans un contexte caractérisé par la multiplication des sources de risque et le coût des actions de dépollution. Les progrès des méthodes analytiques permettent de détecter des contaminants des différents milieux à des niveaux de plus en plus faibles. Le risque nul est donc une utopie mais on ne peut plus cependant se contenter d'appliquer des valeurs limites d'exposition pour guider les décisions relatives aux installations ou aux aménagements et cela pour plusieurs raisons. D'abord, si la notion de seuil peut garder son importance (personne ne s'est jamais brûlé avec de l'eau à 40 °C), son intérêt est parfois limité, notamment lorsque l'on s'intéresse à des effets sanitaires subtils (cas de la relation entre la plombémie et le quotient intellectuel ou entre la pollution atmosphérique urbaine et l'asthme). Ensuite, le nombre des valeurs limites de référence actuellement disponibles est bien inférieur aux milliers d'agents auxquels l'homme est exposé. Enfin, ces valeurs sont établies polluant par polluant et milieu par milieu alors qu'en réalité les expositions sont multiples.

Dans ce débat sur le risque, deux principes sont ainsi essentiels : celui de la transparence et celui de la cohérence.

Annexe 2

Principe de transparence et de cohérence

Le principe de transparence postule que les faits scientifiques sur lesquels s'appuient les recommandations ou les décisions soient débattus et validés, ce qui suppose qu'ils soient passés au crible d'une démarche critique par les pairs. La distinction entre les faits et les convictions doit être faite.

Le principe de cohérence implique, lui, que les règles d'interprétation des résultats scientifiques soient systématisées. Il est aussi nécessaire que les critères scientifiques qui fondent les décisions soient explicites et relativement constants d'un secteur à l'autre. La cohérence consiste aussi à vérifier que la démarche est globale, prenant en compte toutes les sources d'exposition et tous les types d'effets potentiels.

La question du passage des connaissances scientifiques aux actions de santé publique est particulièrement complexe. Elle renvoie à celle des capacités à utiliser les connaissances disponibles et pertinentes. L'émergence de l'évaluation des risques comme démarche d'étude de la relation environnement - santé doit être placée dans un contex-

te dans lequel le fossé séparant les connaissances des actions a fait l'objet d'une prise de conscience alimentée par certains événements spectaculaires : l'épisode de la thalidomide, du talc Morhange, l'accident de Sévès, l'affaire du Distilbène (diéthylstilbestrol), l'affaire Perrier, la transmission transfusionnelle du SIDA ou la maladie de la vache folle etc.

Dans ces exemples, les décideurs ont été pris au dépourvu et ont réalisé qu'ils n'avaient pas à leur disposition l'ensemble des éléments nécessaires pour décider en connaissance de cause. Ces éléments sont d'une grande complexité car la production scientifique est de plus en plus abondante et spécialisée. Face à une incertitude considérable et face aux nouvelles exigences de la population, ils ne peuvent plus justifier l'inaction par cette incertitude. D'une certaine façon, plus l'incertitude est grande et plus le processus décisionnel doit être rigoureux, explicite, cohérent et transparent. Le décideur a donc besoin d'outils permettant d'une part, de synthétiser les connaissances disponibles et cohérentes et d'autre part, d'identifier et traiter l'incertitude existante.

Le risque, concept intégrateur

Il est nécessaire de distinguer le risque* et le danger*: le danger (hazard) faisant référence au potentiel pathogène d'une substance et risque (risk) à la probabilité assortie à ce danger. Un véhicule qui brûle un feu rouge est un danger par le traumatisme qu'il peut créer. La probabilité que ce véhicule tue ou blesse quelqu'un sera fonction de sa vitesse, du nombre de personnes se trouvant sur son passage, etc.

Une telle conception est particulièrement pertinente pour l'étude de la relation environnement - santé. Le risque, ainsi défini, permet d'analyser les problèmes de santé au niveau de la population, ce qui rencontre l'essence même de l'activité de santé publique.

De plus, l'analyse des problèmes de santé en termes de risque permet d'introduire la notion de multifactorialité des maladies (un germe ne suffit pas toujours à provoquer l'infection, le tabac n'est pas la seule cause du cancer bronchique, l'asthme est une maladie génétiquement déterminée dont les crises sont déclenchées par des facteurs psychologiques ou environnementaux...). Une telle approche rompt avec la conception déterministe de la

santé (une cause entraîne nécessairement un effet) en faveur d'une conception probabiliste (un faisceau de facteurs augmente la probabilité que survienne un ensemble de maladies).

La capacité de mesurer les risques et de les comparer est donc essentielle pour exprimer quantitativement les conséquences d'une exposition sur la santé de l'homme. C'est le seul concept fournissant une base permettant aux différentes disciplines scientifiques de dialoguer entre elles.

Annexe 2

Annexe 3 : La démarche d'évaluation des risques

Ce texte s'appuie sur l'exemple des substances chimiques car elles représentent l'essentiel des problèmes de pollution actuellement rencontrés dans l'eau, les aliments, l'air et les sols. Cependant, les éléments théoriques décrits ci-dessous sont applicables, moyennant quelques aménagements, aux

autres agents dangereux pour la santé de l'homme, qu'ils soient de nature physique (rayonnements ionisants et non ionisants, bruit, température, fibres, particules, etc.) ou biologique (micro-organismes, allergènes, aérocontaminants, etc.).

Rappel historique et principes de la démarche

L'évaluation des risques est née aux Etats-Unis, à l'aube des années 1980, des travaux du Scientific Committee On Problems of the Environment. Elle a été développée par le National Research Council (NRC) et la United States Environmental Protection Agency (US-EPA) [8,14]. Selon la définition donnée par le NRC en 1983, l'évaluation des risques sanitaires est "...l'utilisation de faits [scientifiques] pour définir les effets sur la santé d'une exposition d'individus ou de populations à des matériaux ou à des situations dangereuses".

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

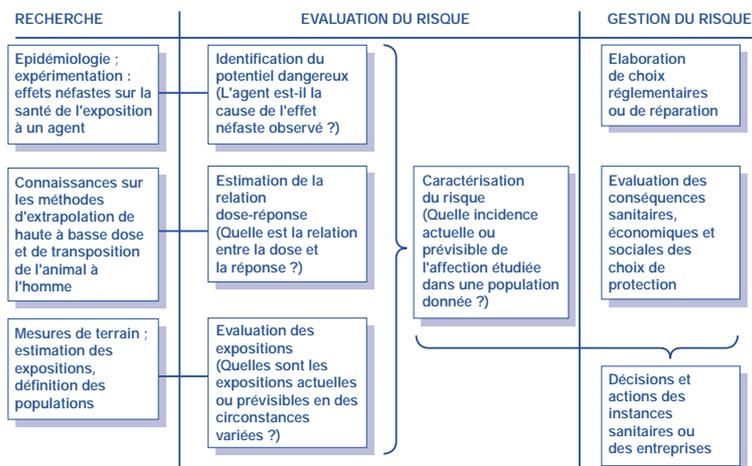
cifiques ou ponctuels d'exposition d'une population locale en lien avec une activité ou source de nuisance particulière (un incinérateur, une rocade, la pollution d'un sol susceptible de migrer vers une nappe phréatique).

L'évaluation des risques sanitaires (ERS) a pour la première fois été appliquée aux rayonnements ionisants et son champ d'application s'est rapidement étendu aux substances chimiques cancérigènes. Il intéresse désormais les risques sanitaires de toute origine, y compris microbiologique, tous les milieux de l'environnement, et s'étend maintenant à l'étude des impacts sur les écosystèmes.

L'ERS apprécie la qualité et fait la synthèse des résultats de l'ensemble des secteurs pertinents d'investigation, du niveau moléculaire à celui des populations, au travers d'une démarche systématique. Son déroulement comporte 4 phases articulées [2,7,14,15] dont l'ordre peut varier mais qui doivent toujours être bien distinguées : l'identification des dangers, la définition des relations dose-réponse (ces deux premières phases sont très fréquemment intriquées), l'évaluation de l'exposition humaine et la caractérisation des risques sanitaires (Figure 1).

Annexe 3

Figure 1 : Les quatre étapes de l'évaluation des risques pour la santé humaine, d'après le National Research Council (1983)



De fait, cette démarche sollicite l'apport de nombreux domaines situés hors du champ de la biologie et de la médecine, ce qui lui confère une dimension interdisciplinaire. Il n'en reste pas moins que son objet est la santé des individus ou d'une population : l'évaluation des risques sanitaires est donc une pratique de santé publique à part entière.

Les études se référant à l'ERS doivent respecter deux grands principes. La cohérence impose l'usage des meilleures connaissances scientifiques du moment (cohérence externe) et de règles systématiques pour recueillir et traiter l'information, choisir les méthodes et les hypothèses de calcul (cohérence inter-

ne). La transparence consiste à présenter les matériels et méthodes utilisés et les critères ayant permis de les sélectionner, à fournir les calculs intermédiaires et à référencer toutes les sources bibliographiques et documentaires. C'est donc l'actualité, l'exhaustivité et la reproductibilité de l'évaluation qui sont recherchées, ainsi que le caractère réfutable de ses résultats. En outre, parce que les lacunes de connaissances sont nombreuses, obligeant à faire des choix et des hypothèses capables de peser lourdement sur les estimations de risque, une réelle indépendance est souhaitable entre l'évaluateur et le gestionnaire du risque sanitaire.

Identification des dangers

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

Annexe 3

● Déterminants

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

La porte d'entrée dans l'organisme détermine souvent l'organe cible et la nature du danger. Le benzo[a]pyrène, par exemple, induit essentiellement des tumeurs malignes situées

au niveau de l'organe de pénétration [1], tandis que le benzène en exposition chronique est capable de provoquer une leucémie aiguë myéloïde par voie respiratoire comme par voie orale [5].

A côté de ces facteurs externes, les caractéristiques du sujet exposé peuvent avoir une influence considérable sur les effets sanitaires des substances chimiques. Les capacités biologiques de détoxification et de réparation des agressions, qui déterminent la susceptibilité au risque de cancer, sont notamment régies par des facteurs génétiques. Le développement embryonnaire et l'immaturité biologique des fœtus et des nourrissons autorisent l'activité nocive des molécules tératogènes ou - tel le plomb - fœtotoxiques. Une évaluation des risques menée complètement sera souvent conduite pour différents sous-groupes de la population, aux sensibilités variées.

● Méthodes d'identification

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

Une molécule toxique peut être responsable de plusieurs dangers et atteindre différents organes pour une même voie et une même

intensité d'exposition* : si tel est le cas, l'effet qui est retenu à cette étape (effet critique) est celui qui survient à la plus faible dose et/ou le danger le plus sévère, d'ordinaire une tumeur ou une hémopathie maligne pour ce qui est des expositions chroniques.

Des méthodes de prédiction rapide de la toxicité d'une substance, ou d'un mélange, sont disponibles (par exemple le test d'Ames de mutagénicité) ou en développement : expérimentation sur culture cellulaire ou sur

embryon, modélisation* pharmacocinétique fondée sur la relation structure-activité d'une molécule. Ces méthodes ne peuvent servir, en l'état actuel, pour des ERS ; elles sont plutôt utilisées pour fournir un premier niveau d'information qui permet de sélectionner les produits chimiques devant faire l'objet d'études mieux adaptées à l'analyse quantifiée du risque pour la santé humaine [7].

Les informations utiles sur les dangers liés à une exposition à un agent chimique sont donc pour l'heure issues d'expérimentations animales ou, moins souvent, d'études réalisées chez l'homme. L'épidémiologie présente l'avantage d'éviter l'incertitude liée à la transposition à l'espèce humaine d'une toxicité uniquement prouvée chez d'autres espèces, et concerne des voies et des modalités d'exposition réellement observées en population humaine. Elle est souvent issue d'observations réalisées en milieu professionnel, où

les expositions sont plus fortes, moins composites et mieux renseignées qu'en situation environnementale. Toutefois, les données épidémiologiques peuvent être insuffisantes en raison de la taille réduite des effectifs de sujets exposés, du manque d'information sur les covariables* ou encore sur les niveaux et les voies d'exposition. Quand elles font défaut, l'attitude qui prévaut est de suspecter un effet nocif sur l'être humain si la substance s'est avérée dangereuse lors d'études animales. Ces données sont en général recueillies pour des expositions expérimentales beaucoup plus intenses que celles mesurées en exposition environnementale, afin de remédier au problème de puissance statistique* rencontré dans la plage des faibles doses et des faibles risques qui leur sont associés. Se pose alors le délicat problème de l'extrapolation des résultats aux doses plus faibles observées lors d'expositions humaines.

● Cas des mélanges de substances toxiques

La réalisation d'une évaluation des risques sanitaires en rapport avec une exposition à des agents multiples pose le problème de la prise en compte des interactions possibles entre les divers constituants du mélange considéré. Elles peuvent affecter la cinétique des substances chimiques (absorption, distribution, métabolisme, stockage et élimination) comme leur activité toxique sur les cellules et organes cibles.

De telles interactions peuvent conduire à un effet global supérieur à la somme des effets des substances prises individuellement (synergie) ou au contraire inférieur (antagonisme). Dans d'autres cas, les différentes molécules dangereuses ont des effets identiques qui s'additionnent entre eux (additivité), ou encore leurs effets toxiques - totalement indépendants les uns des autres - se juxtaposent sans interférence (indépendance).

Les études d'identification des dangers relatifs à une exposition à des mélanges d'agents

toxiques sont encore rares. Quand elles existent, l'exploitation de leurs résultats en ERS soulève l'épineuse question de la transposition de données obtenues avec une autre association moléculaire, qui s'écarte nécessairement du mélange considéré par les proportions de ses constituants élémentaires et/ou par leur nature. Il est utile de souligner que c'est la composition du mélange au point d'exposition humaine qui doit être prise en compte dans l'évaluation, et non à la source de pollution.

Dans l'état actuel des connaissances, et en l'absence d'information spécifique sur le mélange évalué, ce qui est de loin le cas le plus fréquent, il est convenu de considérer en évaluation de risque qu'il n'y a pas d'interaction entre les effets des molécules en présence [12]. Une simple addition des risques est alors réalisée lorsque le mécanisme de toxicité et l'organe cible de plusieurs substances sont identiques [15] : l'hypothèse d'additivité sous-tend l'approche des facteurs d'équivalence toxique, abordée au paragraphe 3.4.

Annexe 3

● **Classification des substances dangereuses en exposition chronique**

Les molécules toxiques et quelques familles de molécules font l'objet de classifications fondées sur le niveau de preuve de leur effet cancérigène chez l'homme et/ou chez l'animal. Nous présentons ci-dessous les deux systèmes les plus couramment utilisés quand le risque évalué est en rapport avec une exposition chronique à faibles doses. Ils ont été conçus par l'US-EPA [15] et par le Centre International de Recherche sur le Cancer [20] :

La classe des substances chimiques, à ce jour évaluées par ces deux organisations, est consultable en ligne sur le réseau internet (CIRC <http://www.iarc.fr/>, US-EPA <http://www.epa.gov/>). Il y a plusieurs décennies, la Commission Européenne avait adopté une classification en trois catégories, pour l'étiquetage des produits toxiques, qui préfigurerait les systèmes actuels (67/548/CEE 1967) : 1) substances que l'on sait être cancérigènes pour l'homme ; 2) substances devant être assimilées à des substances cancérigènes pour l'homme ; 3) substances préoccupantes pour l'homme en raison d'effets cancérigènes possibles.

	US-EPA	CIRC
Cancérogène chez l'homme	A	1
Cancérogène probable chez l'homme	B1 et B2	2A
Cancérogène possible chez l'homme	C	2B
Inclassable	D	3
Probablement non cancérigène	E	4

Définition des relations dose-réponse

Annexe 3

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

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

● **Effets toxiques à seuil (" déterministes ")**

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

- Pour une exposition orale (ou cutanée), la VTR est appelée dose journalière admissible* (DJA²) et s'exprime en mg/kg.j (milligramme de substance chimique par kilogramme de poids corporel et par jour). La DJA² correspond à la quantité de toxique, rapportée au poids corporel, qui peut être administrée à un individu sans provoquer d'effet nuisible, en l'état actuel des connaissances.
- Pour la voie respiratoire, il est convenu d'utiliser la concentration admissible dans l'air* (CAA) qui s'exprime en mg ou en µg/m³ (milligramme ou microgramme de substance chimique par mètre cube d'air ambiant). Elle définit la teneur maximale théorique en composé toxique de l'air ambiant qu'un individu peut inhaler sans s'exposer à un effet nuisible.

Les valeurs toxicologiques de référence des effets à seuil sont établies selon la méthode dite " DSENO³/Facteurs d'incertitude " [7,15,20]. La DSENO³ (dose sans effet nocif observé) est le plus fort niveau d'exposition

² En anglais, selon les organisations qui les établissent, les DJA sont nommées Reference Doses (US-EPA), Minimal Risk Levels (ATSDR), Tolerable Daily Intakes (OMS et RIVM)

³ Traduction française du NOAEL : no observed adverse effect level

n'ayant pas provoqué d'effet observable au cours d'un essai expérimental ou d'une étude épidémiologique. Cette dose - ou cette concentration dans l'air - est divisée par le produit de plusieurs facteurs d'incertitude qui tiennent compte de :

- la variabilité inter-espèce (transposition animal-homme de données expérimentales) ;
- la variabilité intra-espèce ou inter-individuelle (sensibilité particulière de certains individus) ;
- l'inadéquation de la durée de l'étude (si la période d'observation est insuffisante) ;
- l'usage d'une DMENO⁴ plutôt qu'une DSENO ;
- l'inadéquation de la voie d'exposition (par exemple transposition à la voie orale des données observées par voie respiratoire) ;
- et d'éventuels défauts d'information sur un effet toxique particulier ou insuffisances méthodologiques de l'étude.

Le nombre de facteurs d'incertitude - ou de sécurité - et leur poids respectif sont variables d'une équipe à l'autre, si bien que l'exploita-

tion des résultats d'une même étude toxicologique peut conduire à des VTR numériquement différentes. En général, la valeur choisie pour chaque facteur est comprise entre 1 et 10. Le facteur d'incertitude considérant la variabilité intra-espèce est pratiquement toujours utilisé avec son poids maximal. Il est destiné à prendre en compte l'incertitude liée à la sensibilité particulière de certains individus d'une population, comme les enfants, les sujets âgés, les femmes enceintes ou toute autre personne particulièrement réceptive aux substances chimiques. En théorie, les valeurs toxicologiques de référence peuvent ainsi être utilisées pour une population générale, incluant des groupes sensibles ou fragiles.

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

● Effets toxiques sans seuil ("stochastiques")

Il s'agit, pour l'essentiel, des effets cancérigènes génotoxiques (et des mutations génétiques), pour lesquels la fréquence - mais non la gravité - est proportionnelle à la dose. Ces effets réputés sans seuil pourraient apparaître quelle que soit la dose reçue par l'organisme. L'approche probabiliste conduit à considérer qu'il existe un risque, non nul, qu'une seule molécule pénétrant dans le corps humain provoque des changements dans une cellule à l'origine d'une lignée néoplasique. Ces effets sans seuil ont également été suggérés pour des manifestations autres que le cancer, comme des troubles respiratoires inflammatoires en lien avec les particules fines atmosphériques.

La valeur toxicologique de référence est un excès de risque unitaire (ERU) de cancer. Spécifique d'une voie d'exposition et d'un effet, l'ERU⁶ est la probabilité supplémen-

re - par rapport à un sujet non exposé - qu'un individu contracte un cancer s'il est exposé toute sa vie à 1 unité de dose du composé chimique cancérigène⁶. Les risques relatifs issus d'études épidémiologiques peuvent aussi être utilisés comme des ERU (en pratique, on prend l'excès relatif de risque, soit [RR-1], exprimé en %), si la linéarité des risques a été démontrée ou est conventionnellement acceptée (cas des particules).

- Pour la voie orale (et cutanée), l'ERU est l'inverse d'une dose et s'exprime en (mg/kg.j)⁻¹. Il fournit la probabilité individuelle, théorique, de contracter un cancer pour une exposition vie entière égale à 1 mg/kg.j de produit toxique.
- Pour la voie respiratoire, l'ERU⁷ est l'inverse d'une concentration dans l'air et s'exprime en (µg/m³)⁻¹. Il représente la probabilité individuelle de contracter un cancer (ou un autre effet) pour une concentration de produit toxique de

⁴ Traduction française du LOAEL (lowest observed adverse effect level) : dose (ou concentration) minimal avec effet nocif observé

⁵ En anglais : cancer potency factor ou slope factor

⁶ L'ERU, qui représente la pente de la courbe dose-réponse, correspond généralement à la limite supérieure de l'intervalle de confiance à 95 %* de la probabilité de réponse. Etant une estimation haute du risque d'apparition d'un cancer par unité de dose, cette VTR est applicable à tous les individus d'une population, qu'ils appartiennent ou non à un groupe sensible

⁷ En anglais : inhalation unit risk

1 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ dans l'air inhalé par un sujet. Pour le cancer, l'estimation s'applique conventionnellement pour une échelle de temps dite 'vie entière' (en pratique, 70 ans); pour d'autres effets, il convient de définir les échelles de temps appropriées.

Comme pour les DJA* ou les CAA*, les excès de risque unitaire sont établis à partir des relations dose-réponse observées chez l'animal de laboratoire ou, parfois, chez l'homme. Dans la plupart des cas, les études expérimentales ou épidémiologiques (habituellement en situations professionnelles très exposées) portent sur de fortes doses de produit chimique, les probabilités de survenue d'un cancer aux niveaux d'exposition environnementale étant d'ordinaire trop faibles pour avoir une signification statistique* : il faudrait pour cela disposer de milliers de sujets exposés. Au problème de la transposition animal-homme, s'ajoute celui de l'extrapolation haute dose-basse dose des données observées. Trois catégories de modèles d'extrapolation permettent d'estimer les risques encourus aux faibles et très faibles doses. Ces modèles ajustent correctement les résultats enregistrés à fortes doses et, pour certains, intègrent sous forme mathématique les connaissances portant sur les mécanismes de la cancérogenèse. Toutefois, leurs prédictions dans le domaine des expositions faibles s'éloignent parfois beaucoup les unes des autres. Or, il est presque impossible de vérifier expérimentalement quel modèle fournit à faibles doses les estimations les plus justes, ni même de prouver la linéarité de la courbe dose-réponse dans cette plage d'exposition. Face à cette incertitude, l'outil le plus souvent utilisé est le modèle multi-étape linéarisé [9,15,20], considéré comme l'un des modèles mécanistes les plus conservatoires pour la santé publique.

A l'instar des valeurs toxicologiques propres aux effets à seuil, les ERU* fournissent en règle générale des estimations de risque pour des doses administrées, c'est-à-dire des doses externes. Les expositions mesurées ou estimées doivent être en cohérence avec ces doses externes. Toute autre comparaison nécessite qu'un ajustement soit réalisé, afin de tenir compte de la biodisponibilité* du polluant.

Il n'existe de valeurs toxicologiques de référence que pour quelques centaines de substances chimiques et, parmi elles, on ne dispose pas d'indice pour toutes les voies et

durées d'exposition pertinentes. A l'heure actuelle, aucune VTR* n'a été établie pour la voie cutanée. Quand des arguments toxicologiques l'autorisent et qu'existent les données utiles à la prise en compte de la biodisponibilité relative de la substance (voie à voie), l'analyse du risque peut alors être menée en transposant à la voie cutanée la VTR de la voie orale [16]. Le défaut d'un indice toxicologique approprié, qui ne peut être compensé par la transposition justifiée d'une autre VTR, ne permet pas de poursuivre l'évaluation des risques pour le polluant ou le mode d'exposition considéré mais doit faire recommander des investigations complémentaires. A l'inverse, mais le cas est plus rare, des substances ont fait l'objet de nombreuses études et plusieurs valeurs toxicologiques de référence sont disponibles pour la même voie d'exposition et un danger identique. C'est le cas de la leucémie aiguë myéloïde provoquée par une inhalation chronique de benzène : l'EPA [19] propose un ERU* compris entre 2,2 et $7,8 \cdot 10^6$ ($\mu\text{g}/\text{m}^3$)⁻¹, la VTR* recommandée par le Conseil supérieur d'hygiène publique de France [11] est égale à $6 \cdot 10^6$ ($\mu\text{g}/\text{m}^3$)⁻¹ et, pour l'Organisation mondiale de la santé [21], l'ERU* est situé dans une fourchette allant de $4,4$ à $7,5 \cdot 10^6$ ($\mu\text{g}/\text{m}^3$)⁻¹.

Des critères explicites de sélection d'une VTR* doivent alors guider le choix de l'évaluateur. Par exemple [4] :

- l'étude d'origine, la méthode de dérivation, les facteurs d'incertitude et leur justification, la date d'actualisation de la valeur toxicologique de référence sont décrits ;
- la voie et la durée minimale d'exposition, l'organe cible et l'effet critique sont précisés,
- l'étude d'origine porte sur l'espèce humaine ;
- la position de la dose (externe ou interne) est explicite ;
- la valeur des facteurs de biodisponibilité* de la substance (extraction et absorption) est fournie ;
- en cas d'équivalence des critères précédents, l'indice toxicologique le plus conservatoire pour la santé publique.

En pratique, on trouvera dans les bases de données internationales, comme par exemple, la base de données Integrated Risk Information System (IRIS), consultable sur le site Internet de l'US EPA (<http://www.epa.gov/ncea/iris.htm>), les estimations de l'excès de risque par unité de dose (ERU).

Annexe 3

● Des hypothèses et des méthodes remises en cause

La distinction faite entre effets toxiques à seuil et sans seuil est opérationnelle mais relève de la précaution plutôt que de la science. Elle fait l'objet d'un vaste débat qui ne pourra pas être tranché tant que ne sera apportée la preuve directe du bien fondé des hypothèses qui la justifient. Par exemple, l'approche stochastique* est controversée sur l'effet cancérigène (sur le sarcome des tissus mous) de la dioxine dite de Sévésou, tandis qu'aucun seuil de dose n'a encore pu être établi pour une exposition chronique au plomb (troubles du développement neuropsychique). Dans cette attente, la typologie opposant les effets toxiques " à seuil " aux effets cancérigènes

" sans seuil " reste la plus fréquemment utilisée pour évaluer les risques pour la santé humaine.

Par ailleurs, la méthode de dérivation d'une DSENO* ou d'une DMENO* à une dose ou à une concentration admissible fait l'objet de critiques justifiées. En particulier, elle ne permet pas de quantifier le risque : le résultat de l'évaluation est ici qualitatif, la population exposée étant en dessous ou au-dessus du seuil théorique d'innocuité. Il est habituel de calculer un 'quotient de danger*' (QD), qui représente le rapport entre l'exposition estimée au sein de la population étudiée, et la dose ou concentration admissible (voir 5-1).

● Le cas des mélanges de substances toxiques

Comme pour l'étape précédente, il existe très peu d'informations portant sur la relation dose-réponse des mélanges d'agents dangereux et leur transposition à une situation particulière s'avère souvent problématique. Aussi, l'hypothèse d'indépendance prévaut quand des données spécifiques au mélange étudié ne sont pas disponibles : cela revient à considérer que la courbe dose-réponse de chacun des constituants du mélange n'est pas affectée par la présence concomitante des autres composés.

Dans des situations particulières, notamment pour les mélanges de substances appartenant à une même famille chimique, des relations dose-réponse peuvent être définies par l'usage de facteurs d'équivalence toxique (FET). Le concept de FET est fondé sur les hypothèses que l'organe cible et l'activité toxique sont identiques pour chaque molécule apparentée et qu'il n'y a pas d'interaction toxicocinétique et toxicodynamique : elles autorisent au final d'additionner le risque cancérigène lié à une co-exposition. Ces facteurs d'équivalence permettent alors de quantifier le pouvoir cancérigène des membres d'un même groupe chimique, en fonction de celui

d'une substance de référence, quand les études toxicologiques n'ont pas fourni de données spécifiques à chacun d'eux.

A ce jour, seules deux familles de substances bénéficient de cette procédure, les hydrocarbures aromatiques polycycliques (HAP) et les dioxines. La valeur 1 est attribuée au FET du chef de file du groupe, la 2,3,7,8-TCDD pour les dioxines et le benzo[a]pyrène pour les HAP, et une valeur exprimant leur potentiel toxique relatif est donnée au FET des autres congénères. Le produit du facteur d'équivalence toxique d'un composé par l'excès de risque unitaire de la substance prise en référence fournit alors la relation dose-réponse. Plusieurs jeux de facteurs d'équivalence toxique ont été publiés pour les HAP [3,13], mais selon l'US-EPA des données adéquates à l'usage des FET n'ont été produites que pour les dioxines [17], avis qui n'est pas partagé par tous les auteurs. La confiance que l'on peut accorder aux FET n'est certes pas totale ; ils ont néanmoins le mérite d'éviter l'exclusion de composés cancérigènes des calculs de risque alors que leur présence dans l'environnement humain étudié est attestée par les analyses de laboratoire.

Annexe 3

Evaluation de l'exposition des populations

L'exposition, dont la définition générale est le contact entre un organisme vivant et une situation ou un agent dangereux, peut aussi être considérée comme la concentration d'une substance chimique dans le ou les milieux pollués mis au contact de l'homme. La dose* est la quantité de cette molécule pré-

sentée à l'une des barrières biologiques de l'individu exposé (dose externe) ou l'ayant traversé (dose interne), ramenée à une unité de poids corporel et de temps (mg/kg.j).

L'évaluation de l'exposition consiste, d'un côté, à produire des données descriptives

sur les personnes exposées (âge, sexe, caractéristiques physiologiques, éventuelles pathologies et sensibilité...) et les voies de pénétration des agents toxiques. De l'autre, elle doit quantifier la fréquence, la durée et l'intensité de l'exposition à ces substances - exprimée par une dose moyenne journalière ou, pour l'inhalation, par une concentration moyenne dans l'air* - pour chaque voie pertinente.

Cette étape qualitative et quantitative, la plus complexe de l'ERS, a donc pour objectif de

relier la concentration de la molécule toxique dans les différents vecteurs d'exposition aux doses présentées aux trois portes d'entrée de l'organisme humain : orale, respiratoire et cutanée (auxquelles s'ajoute la voie transplacentaire pour les expositions in utero). Les caractéristiques physico-chimiques des molécules toxiques et des milieux environnementaux, qui conditionnent les transferts et la biodisponibilité* des polluants, vont jouer un rôle primordial dans cette relation, de même que la physiologie et le comportement des sujets exposés.

● Les méthodes directes

L'exposition humaine est quantifiée par la mesure individuelle des temps de contact et des doses reçues par les voies de pénétration de la substance dangereuse dans le corps humain. L'une des modalités est de mesurer l'exposition au point de contact : il faut équiper les personnes de capteurs (atmosphérique, cutané) ou, pour la voie orale, prélever par exemple une fraction de tous les aliments consommés, puis mesurer la teneur en polluants des vecteurs d'exposition ainsi recueillis. Ces mesures personnalisées, associées à la quantification du volume ou de la masse de médias mis tous les jours en contact avec l'organisme, vont permettre de quantifier les doses journalières externes de substances toxiques inhalées, ingérées ou au contact de l'organisme.

L'autre manière de procéder renseigne sur la quantité de substance ayant traversé les barrières biologiques, c'est-à-dire sur une dose interne. Il s'agit de rechercher la présence d'un biomarqueur d'exposition dans le sang, les urines, la peau, le cheveu, etc. Le biomarqueur est la substance chimique elle-même, l'un de ses métabolites ou son association avec une molécule cible [6] : ADN, albumine, hémoglobine. La détection et la

mesure de la concentration biologique d'un tel marqueur permettent de confirmer la pénétration du toxique dans l'organisme et d'établir une relation avec le niveau global, toute voie confondue, de l'exposition humaine.

Les méthodes directes sont précises mais se heurtent à de multiples difficultés. Elles nécessitent des appareillages spéciaux et une participation active du public. Elles sont coûteuses et posent notamment des problèmes éthiques quand il s'agit de réaliser des prélèvements invasifs pour doser un ou plusieurs biomarqueurs. Les teneurs biologiques en marqueurs sont encore d'interprétation délicate, certains biomarqueurs peuvent être des métabolites communs à plusieurs toxiques ou encore avoir disparu au moment des prélèvements. De plus, des concentrations biologiques sont difficilement exploitables pour quantifier les risques sanitaires, les relations dose-réponse n'étant pas encore établies pour ces mesures intégratrices. Enfin, dans le cadre d'une évaluation spécifique à un site mais portant sur des polluants largement répandus dans l'environnement, comme les HAP et les dioxines, l'usage de bio-indicateurs ne permet pas de déterminer la part de l'exposition relevant de la situation étudiée.

● Les méthodes indirectes

Les méthodes indirectes de quantification de l'exposition produisent et exploitent des données enregistrées à l'échelle collective et, de ce fait, sont plus approximatives que les précédentes. Il s'agit également de mesurer les teneurs en polluants dans les différents médias environnementaux et les quantités quotidiennement consommées de chacun de ces vecteurs, mais on ne peut pas ici raccorder les résultats à un individu particulier. En fait, l'exposition humaine n'est pas toujours accessible à la mesure pour des raisons pratiques, techniques, financières ou, comme c'est souvent le cas, parce que l'étude est

de nature prédictive : l'évaluation porte sur une situation future - par exemple un projet d'installation d'une activité industrielle - et l'exposition à évaluer n'existe pas encore. Pour pallier ces inconvénients, il est courant de combiner des mesures effectuées sur le terrain à des estimations ayant deux origines possibles : la transposition* et la modélisation*.

Dans le premier cas, il s'agit d'utiliser des données relevées ailleurs que sur le site étudié voire d'informations de portée générale, et la pertinence de leur transposition doit être discutée par l'évaluateur. Par exemple, en

Annexe 3

l'absence d'une information spécifique sur la quantité moyenne ingérée par an de légumes autoproduits sur un site pollué, il semble raisonnable de se référer aux résultats régionaux d'une enquête nationale sur la consommation alimentaire des Français plutôt que d'exploiter des données américaines.

Dans le deuxième cas, les phénomènes de transfert de la substance chimique depuis le milieu-source de pollution vers les autres médias (air, sol, poussière, eau, chaîne alimentaire, lait maternel) sont traduits sous forme de fonctions mathématiques. A partir des mesures de concentrations (ou de flux) en substance toxique dans le milieu initialement pollué (le " terme source "), le modèle estime les concentrations attendues en d'autres lieux géographiques et/ou dans les autres compartiments de l'environnement humain potentiellement atteints ; les prédictions peuvent aussi concerner l'évolution temporelle des teneurs en polluant. Il est habituel d'associer à ce type de modèle une deuxième étape de simulation qui va estimer les doses moyennes journalières administrées à l'homme via tous les vecteurs possibles d'exposition, répartis selon les trois principales voies de pénétration dans l'organisme. C'est ainsi que se construit un modèle d'exposition humaine multimédia.

La modélisation* des transferts et de l'exposition humaine doit inciter à une grande prudence. Ces modèles complexes reposent sur des observations expérimentales souvent partielles et éloignées des conditions de terrain, sur des simplifications et des hypothèses a priori conservatoires pour la santé publique. Leurs prédictions sont donc sujettes à caution, d'autant qu'il est rare qu'elles aient été validées. En outre, il est indispensable de connaître la structure et les codes de calcul du logiciel employé pour comprendre la signification des estimations obtenues et au besoin procéder aux corrections et ajustements nécessaires : prise en compte plus fine que ne le permet le modèle de la fréquence ou de la durée d'exposition, transformation d'une dose interne en une dose externe, etc.

Pour une substance chimique et une voie données, l'équation générale de calcul d'une dose moyenne journalière (DMJ), administrée par le vecteur d'exposition " i ", est la suivante [9,15] :

$$DMJ_i = \frac{C_i * Q_i * TE * DE}{PC * TP} \quad (\text{équation n}^\circ 1)$$

où C_i est la concentration du toxique dans le milieu pollué " i " (exprimée, par exemple, en

mg/kg), Q_i est la quantité de ce vecteur mise quotidiennement en contact avec l'organisme par la voie considérée (exprimée en kg/j pour les milieux solides et en m^3/j ou en l/j pour les milieux gazeux ou liquides), TE est le taux d'exposition (sans unité) c'est-à-dire le nombre annuel d'heures ou de jours d'exposition ramené au nombre total annuel d'heures ou de jours, DE est la durée d'exposition (en année), PC est le poids corporel (en kg) et le temps de pondération TP est la durée (en année) sur laquelle la dose est pondérée.

Dans cette formule, par convention, le temps de pondération est identique à la durée de l'exposition (TP = DE) pour les effets à seuil : la DMJ se rapproche d'une moyenne annuelle ne tenant plus compte de la période totale d'exposition.

Pour les effets cancérigènes, la valeur attribuée au TP est toujours 70 ans : l'estimation de la dose est dans ce cas proportionnelle au rapport de la durée d'exposition sur la durée de la vie entière (DMJ " vie entière "). Cette pondération est réalisée sous l'hypothèse d'un cumul de dose : le risque de cancer se rapportant à une unité de dose quotidienne reçue pendant 10 ans est équivalent au risque lié à la moitié de cette dose délivrée pendant 20 ans.

Pour la voie d'exposition " x ", si la molécule est présentée à l'organisme par k vecteurs (par exemple, l'exposition par voie orale peut être le fait de l'ingestion de sol, de poussière, d'eau et d'aliments solides), une DMJ totale, somme de l'apport de chaque média, est calculée :

$$DMJ_{\text{voie } x} = \sum_{i=1}^k DMJ_i \quad (\text{équation n}^\circ 2)$$

Les termes de calcul dont dépendent les doses reçues par l'homme peuvent être décrits par un indicateur tel que la moyenne ou la borne d'un intervalle de confiance, médiane ou tout autre percentile d'une distribution. De plus en plus fréquemment, c'est une fonction de densité de probabilité qui est employée pour prendre en compte la variabilité et/ou les défauts de connaissance des termes incertains [10,18].

Au total, l'évaluation indirecte de l'exposition humaine gagne en faisabilité ce qu'elle concède à la précision. Elle introduit d'autant plus d'incertitude dans les résultats finaux de l'évaluation que les données recueillies sont peu représentatives, que les transpositions manquent de pertinence et que l'exposition est

Annexe 3

estimée par un modèle multimédia simpliste, non validé ou mal maîtrisé. L'approche individuelle est plutôt réservée à la recherche et c'est la méthode indirecte qui est la plus souvent mise en œuvre. L'exposition est alors quantifiée en mêlant les résultats de mesures à des données transposées et à des estimations obtenues par modélisation* des phénomènes de transfert des polluants de la source vers la population exposée.

Quelle que soit la méthode utilisée, la question de la qualité des mesures des concentrations en polluants, sur lesquelles repose la quantification de l'exposition humaine et qui représentent souvent les termes les plus sensibles du modèle, revêt une importance capitale. Elle concerne tant l'analyse chimique (validité interne) que les procédures d'échantillonnage (représentativité spatiale et temporelle) des milieux environnementaux pollués.

Caractérisation des risques sanitaires

L'étape finale d'une évaluation des risques sanitaires comprend deux parties : le calcul des estimations de risques et l'analyse de l'incertitude, dont une partie est assimilable à la discussion qui s'organise autour de toute étude scientifique. Les risques pour la santé humaine sont estimés de manière différente selon que le danger est considéré comme survenant, ou non, au-delà d'une limite de dose [9,15].

● Effets toxiques réputés à seuil

En ce qui concerne les effets aigus et chroniques non cancérogènes, un quotient de danger* (QD) est calculé en faisant le rapport entre la dose moyenne journalière totale* (DMJ) - ou la concentration moyenne dans l'air* (CMA) pour la voie respiratoire - et la valeur toxicologique de référence* pour la voie d'exposition considérée.

$$QD_{\text{voie } x} = \frac{DMJ_{\text{voie } x}}{DJA_{\text{voie } x}} \text{ ou } \frac{CMA}{CAA} \quad (\text{équation n}^\circ 3)$$

Cette valeur numérique n'est pas un risque et l'évaluation est ici de nature qualitative : un rapport inférieur à 1 signifie que la population exposée est théoriquement hors de danger, alors qu'un quotient supérieur à 1 signifie que l'effet toxique peut se déclarer, sans qu'il soit possible de prédire la probabilité de survenue de cet événement. Un indice de danger (ID) peut être calculé si une molécule produit, par 2 voies différentes, le même effet toxique sur le même organe :

$$ID_{\text{effet}} = \sum_{i=1}^z QD_{\text{voie } x} \quad (\text{équation n}^\circ 4)$$

En cas de co-exposition à plusieurs substances dangereuses, et à défaut d'information spécifique à cette association, les quotients de dangers peuvent être additionnés en un indice de danger lorsque le mécanisme de toxicité et l'organe cible des composés présents sont similaires, sous l'hypothèse d'une addition simple des effets [15]. S'ils sont différents, les dangers sont simplement juxtaposés en supposant l'absence d'interaction.

● Effets toxiques réputés sans seuil

Pour les effets cancérogènes et mutagènes, l'évaluation des risques est véritablement quantitative. La probabilité d'occurrence du cancer pour la vie entière des sujets exposés, qui vient s'ajouter au risque de base non lié à cette exposition, est appelée excès de risque individuel (ERI) : elle est calculée, pour chaque voie, en multipliant l'ERU par la dose moyenne journalière totale " vie entière " (ou de l'unité de temps pertinente) ou la concentration moyenne " vie entière " dans l'air.

$$ERI_{\text{voie } x} = DMJ_{\text{voie } x} * ERU_{\text{voie } x} \text{ ou } CMA * ERU_{\text{voie } x} \quad (\text{équation n}^\circ 5)$$

Le produit de ce risque par l'effectif (n) de la population qui lui est soumise fournit l'excès de risque collectif (ERC), aussi appelé

"impact". Il représente une estimation du nombre de cancers en excès, lié à l'exposition étudiée, qui devrait survenir au cours de la vie de ce groupe d'individus.

$$ERC_{\text{voie } x} = ERI_{\text{voie } x} * n \quad (\text{équation n}^\circ 6)$$

Les risques en rapport avec une exposition simultanée à plusieurs produits cancérogènes peuvent être additionnés par l'usage de facteurs d'équivalence toxique, quand ils appartiennent au même groupe chimique, sous l'hypothèse d'une identité d'action. L'US-EPA considère que tous les excès de risque de cancer peuvent être associés entre eux, quand bien même les organes cibles diffèrent, dans le but d'apprécier globalement le risque cancérogène qui pèse sur la population exposée.

● Analyse de l'incertitude

L'incertitude globale entourant les estimations d'une évaluation résulte de la variabilité de certains paramètres de calcul (variabilité vraie et erreur de mesure) et/ou des défauts de connaissance. Compte tenu de la grande amplitude des valeurs numériques d'une partie importante des variables d'entrée, et des manques d'information qui affectent d'autres termes de calcul, il est utile de pouvoir fournir des estimations basses, moyennes et hautes des risques calculés.

Une analyse quantitative de l'incertitude est souvent lourde à réaliser, l'ensemble des calculs devant être réitéré avec des valeurs centrales ou extrêmes. De plus, la multiplicité des codes de calculs constituant les modèles multimédia fait qu'il peut être difficile de prévoir le sens de variation de l'estimation du risque entraînée par la variation de l'un des termes d'entrée. Ces difficultés peuvent conduire l'évaluateur à contourner cette étape en ne calculant qu'une estimation supérieure du risque (" high-end risk " des anglo-saxons) ou, par le mélange de descripteurs moyens et hauts des variables d'entrée, une estimation située entre la moyenne et la valeur maximale du risque. En tout état de cause, le choix plus ou moins conservatoire des valeurs numériques utilisées relève plus de la gestion du risque que de son évaluation ; il doit impérativement être explicité et justifié.

De plus en plus, sont utilisées des approches probabilistes (Monte Carlo, ou autres méthodes) qui permettent de tenir compte de l'intégralité de l'information et, en propageant les variations potentielles des termes incertains le long des calculs, de déterminer une fonction de probabilité du risque évalué : elle fournit la plage des valeurs possibles du

risque et la probabilité d'occurrence de chacune d'elles. Cela donne plus de " réalisme " aux estimations finales du risque (à force de prendre des bornes supérieures pour toutes les étapes du calcul du risque, l'approche " high end risk " peut aboutir à des estimations extrêmement pénalisantes) et constitue une base de décision très pertinente pour le décideur.

En fait, plusieurs éléments d'incertitude ne sont pas quantifiables, parmi lesquels on peut citer : l'exclusion de substances chimiques (ou de certaines voies d'exposition) par défaut d'information sur leur toxicité, le bien fondé des valeurs toxicologiques de référence extrapolées depuis les fortes doses ou transposées de l'animal à l'homme, la validité des codes de calcul des modèles d'exposition, les possibles interactions entre les effets toxiques, l'évolution des polluants et de l'exposition humaine au cours du temps, etc. Dans ces cas, seul un jugement qualitatif peut être rendu, les éléments de doute étant classés en facteurs de sous-estimation, de surestimation ou, les plus nombreux, d'effet inconnu sur les risques calculés.

L'analyse de l'incertitude permet donc, dans la mesure du possible, de quantifier l'amplitude potentielle de la probabilité de survenue d'un effet néfaste en rapport avec une exposition actuelle ou future. Elle permet aussi, en faisant la synthèse de toutes les lacunes de connaissances et en les discutant, d'apprécier la confiance qui peut être accordée aux estimations et d'établir des recommandations de recherche. Les efforts d'investigation à mener sont alors utilement guidés par les résultats d'une analyse de sensibilité, qui définit les termes de calcul ayant le plus de poids sur le résultat final.

Annexe 3

Conclusion

L'évaluation des risques sanitaires est un cadre méthodologique standardisé qui a été conçu pour aider la décision dans un contexte d'incertitude, notamment lorsque les connaissances scientifiques sont lacunaires ou quand les phénomènes étudiés ne sont pas observables.

Des méthodes de transposition* et d'extrapolation de données, des modèles de migration et de transfert à l'homme des substances toxiques présentes dans l'environnement, ont été développés dans le but de fournir des estimations quantifiées des risques pour la

santé. Ces procédés et ces outils reposent sur des hypothèses fortes, explicites et cohérentes, qui peuvent beaucoup influencer la nature et la valeur numérique des estimations. Les méthodes et les choix actuellement mis en œuvre en évaluation des risques font ainsi l'objet d'un débat très vif et de nombreux travaux scientifiques. Ils montrent le dynamisme de cette discipline en pleine expansion et révèlent également les enjeux socio-économiques et politiques soulevés par la gestion des problèmes de pollution environnementale.

L'incertitude entourant les résultats d'une évaluation des risques est en rapport avec les défauts d'information, mais aussi avec le caractère très variable de nombreux termes de calcul. Son analyse est donc indispensable pour éclairer du mieux possible les décideurs et définir des programmes destinés à améliorer le corpus de connaissances. Malgré les difficultés rencontrées, la démarche d'évaluation des risques sanitaires, par sa capacité à fournir des estimations dans le domaine des faibles doses, y compris de manière prédictive, s'est imposée comme un outil majeur de gestion de la qualité de notre environnement. Portant sur la santé de l'homme, ce type d'étude doit absolument être mené sous la responsabilité d'un professionnel de santé publique. Cela étant, l'interdisciplinarité est plus que souhaitable car les

objets scientifiques maniés, très divers, dépassent largement le champ socio-sanitaire. Une collaboration en amont permettrait de prévoir l'usage en évaluation des risques, des résultats d'études et de recherches dès l'élaboration de leur protocole. Une implication forte des spécialistes œuvrant dans les disciplines variées (toxicologie, épidémiologie, biologie, chimie, métrologie, hydrogéologie, bio-mathématique, agronomie, etc.), et la coordination de leurs travaux, sont donc nécessaires. Elles devraient conduire, d'une part, à réduire le niveau global d'incertitude scientifique et, d'autre part, à améliorer la faisabilité des études d'évaluation des risques par la production, l'organisation et la diffusion de données adéquates et spécifiques à l'application d'une démarche devenue aujourd'hui incontournable.

Références bibliographiques

- 1 • ATSDR (Agency for Toxic Substances and Disease Registry). Toxicological profile for polycyclic aromatic hydrocarbons (PAHs). NTIS, Springfield (USA), 1995a, 458 p
- 2 • CE (Communautés Européennes). Directive 93/67/CEE de la commission du 20 juillet 1993 établissant les principes d'évaluation des risques pour l'homme et pour l'environnement des substances notifiées conformément à la directive 67/548/CEE. JOCE (L) 227, 8 septembre 1993
- 3 • COLLINS J.F., BROWN J.P., ALEXEEFF G.V., SALMON A.G. Potency equivalency factors for some polycyclic aromatic hydrocarbons and polycyclic aromatic hydrocarbons derivatives. *Regulatory Toxicology and Pharmacology*, 1998, 28, 45-54
- 4 • EMPEREUR-BISSONNET P. Usine à gaz de Gennevilliers : Evaluation des risques sanitaires après réhabilitation du site. EDF-GDF/Service des Etudes Médicales, Paris (France), 1996, 69 p
- 5 • IPCS (International Programme on Chemical Safety). Benzene (Environmental Health Criteria 150). World Health Organization, Geneva (Switzerland), 1993a, 156 p
- 6 • IPCS (International Programme on Chemical Safety). Biomarkers and risk assessment: Concepts and principles (Environmental Health Criteria 155). World Health Organization, Geneva (Switzerland), 1993b, 92 p
- 7 • IPCS (International Programme on Chemical Safety). Principles for the assessment of risks to human health from exposure to chemicals (Environmental Health Criteria 210). World Health Organization, Geneva (Switzerland), 1999, 110 p
- 8 • KREWSKY D., BIRKWOOD P.L. Risk assessment and risk management. *Risk Abstracts*, 1987, 4, 53-61
- 9 • LAGOY P.K. Risk assessment: Principles and applications for hazardous waste and related sites. Noyes Publications, Park Ridge (USA), 1994, 248 p
- 10 • MAC KONE T.E. Uncertainty and variability in human exposures to soil contaminants through home-grown food: A Monte Carlo assessment. *Risk Analysis*, 1994, 14, 449-63
- 11 • MES (Ministère de l'emploi et de la solidarité, Direction générale de la santé). Circulaire DGS/VS3/98n°48 du 26 janvier 1998 relative aux valeurs de référence recommandées par le Conseil supérieur d'hygiène publique de France pour le dioxyde de soufre, le monoxyde de carbone, le benzène et les hydrocarbures aromatiques polycycliques.

- 12 – MUMTAZ M.M. Risk assessment of chemical mixtures from a public health perspective. *Toxicology Letters*, 1995, 82/83, 527-32.
- 13 – NISBET I.C.T., LAGOY PK. Toxic equivalency factors (TEFs) for polycyclic aromatic hydrocarbons (PAHs). *Regulatory Toxicology and Pharmacology*, 1992, 16, 290-300
- 14 – NRC (National Research Council), Committee on the Institutional Means for Assessment of Risks to Public Health. *Risk Assessment in the Federal Government: Managing the process*. Nat. Acad. Press Washington DC (USA), 1983
- 15 – US-EPA (United States Environmental Protection Agency). *Risk assessment guidance for Superfund. Volume I: Human health evaluation manual (Part A)*. US-EPA, Washington DC (USA), 1989, 248 p
- 16 – US-EPA (United States Environmental Protection Agency). *Dermal exposure assessment: Principles and applications*. US-EPA, Washington DC (USA), 1992, 334 p
- 17 – US-EPA (United States Environmental Protection Agency). *Proposed guidelines for carcinogen risk assessment*. US-EPA, Washington DC (USA), 1996, 172 p
- 18 – US-EPA (United States Environmental Protection Agency). *Guiding principles for Monte Carlo analysis*. US-EPA, Washington DC (USA), 1997, 35 p
- 19 – US-EPA (United States Environmental Protection Agency). *Integrated Risk Information System (IRIS)*. Site internet interrogé en ligne (<http://www.epa.gov/ngispgm3/iris>), 1999
- 20 – WHO (World Health Organization). *Air quality guidelines for Europe*. WHO, Regional Publications, European Series n° 23, Copenhagen (Denmark), 1987, 426 p
- 21 – WHO (World Health Organization). *Updating and revision of the air quality guidelines for Europe*. WHO Regional Office for Europe, Copenhagen (Denmark), 1996, 22 p

Annexe 3