

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

**Perspectives méthodologiques
pour les évaluations des risques**

**Etude n° 06-0665/1A
2006-2007**

D. Ribera – T. Loock – Ph. Soler – J-F. Narbonne





Etude rétrospective d'accidents industriels



1- Analyse des données de la base ARIA du Barpi

ARIA (Analyse Recherche et Informations sur les Accidents)
exploitée par le BARPI (Bureau d'Analyse des Risques et Pollutions
Industrielles) du Ministère de l'écologie et du développement durable



Objectif :

Recenser la fréquence, la gravité et la nature des substances émises lors des accidents industriels

Méthodologie :

Tri et retraitement des données de la base ARIA (France, années 2001 à 2005)

Résultats :

Données difficilement exploitables :

- o manque de précision des informations et
- o manque d'homogénéité des fiches.

Analyse sur 5 ans fait ressortir 4 éléments clés :

- o Principale cause des accidents : fuites
- o Principaux états des substances chimiques : gaz et liquide
- o Principale famille de substances : hydrocarbures
- o Substances responsables d'effets : très variées

Limites de la base ARIA :

- o Effets à long terme pas pris en compte (essentiellement des effets létaux ou aigus)
- o Aucune mention de possibles effets retardés ni de suivi des blessés ou des personnes exposées.

Recommandation :

- o Améliorer la base ARIA (suivi des accidentés)





2- Analyse de la littérature scientifique sur des accidents industriels



Objectif :

Identifier si des effets à long terme sont apparus lors d'accidents industriels

Méthodologie :

Analyse des rapports des agences gouvernementales et de la littérature scientifique sur des accidents industriels



Accidents industriels retenus pour l'étude rétrospective



13 accidents entre 1968 et 2002 = 39 à 5 ans de recul

Lieu	pays	date	substance émise	cause de l'accident
Yusho	Japon	1968	PCB / dioxines	Contamination d'huile de riz
Seveso	Italie	1976	Dioxines	Explosion
Taiwan	Taiwan	1979	PCB / dioxines	Contamination d'huile de riz
Staten Island	USA	1998	PCB / dioxines	Incendie Transformateurs
Reims	France	1985	PCB / dioxines	Incendie Transformateurs
Vénizel	France	2001	PCB / dioxines	Incendie Transformateurs
littoral atlantique	France	1999	Fioul lourd N°2	Marée noire
	Espagne France	2002	Fioul lourd N°2	Marée noire
Irak	Irak	1971	Méthylmercure	Alimentation contaminée
Bhopal	Inde	1984	Isocyanate de méthyle	Fuite usine pesticides
Bâle	Suisse	1986	Carbamates et autres	Incendie usine pesticides
Schönebeck	Allemagne	1996	Chlorure de vinyle	Accident ferroviaire
Toulouse	France	2001	Nitrate d'Ammonium	Explosion

+ accident de Cusset (France, PCB / dioxines, Incendie Transformateurs) mais pas de données



Bio-Tox

Toxicologie- Ecotoxicologie
Sécurité Produits et Environnement

www.bio-tox.fr

Exemple 1: marées noires

Littoral atlantique (Espagne – France) 1999 et 2002

Hydrocarbures



Contexte :

Erika, 1999 : 20000 t fuel lourd n°2

Prestige, 2002: 60000 t fuel lourd n°2

Forte mobilisation pour le nettoyage des plages et des oiseaux (volontaires, professionnels, militaires)

Intérêt de ces cas :

1. Substances cancérigènes (HAP, COV), Expositions par contact cutané et par inhalation
2. Trois agences impliquées : INERIS, InVS, RIVM
3. Evaluation des risques sanitaires aigus et chroniques par modélisation (ERS).

Conclusions: Les risques à long terme sont négligeables ou acceptable
Les risques aigus sont faibles et réversibles
Suivi sanitaire pas nécessaire

Travaux universitaires :

1. Mesures in vivo d'atteintes génotoxique chez les personnes exposées (échanges de chromatides sœurs, micronoyaux, comet essai) = précurseurs de cancers?
2. Mesures des expositions par analyse des métabolites urinaires

Bilan :

1. Risques chroniques possibles mais pas de recul (accidents trop récents + pas de suivi)
2. Marqueurs d'effets et d'exposition adaptés à un suivi



Exemple 2: explosion Bhopal (Inde) 1984 méthylisocyanate

Contexte :

Défaillance matérielle => fuite d'isocyanate de méthyle (entre 23 et 42 t émis dans l'atmosphère)

Le lendemain : près de 1 750 morts et 170.000 personnes intoxiquées.

En 2004, estimations = 22.000 décès et 800.000 personnes affectées (pathologies des systèmes pulmonaires, neurologiques, oculaires, de la reproduction, ...)

Intérêt de ce cas :

1. Substance corrosive et abortive, non classée comme cancérigènes. Expositions par inhalation
2. Suivi sanitaire sur plus de 20 ans

Travaux épidémiologiques et universitaires :

1. Expositions au MIC, à oligomères et à cyanure
2. Effets à long terme <= effets aigus non ou peu réversibles (i.e. atteintes pulmonaires).
3. Mesures des expositions par analyses des protéines carbomyliées.

Bilan :

1. Suivi épidémiologique permettant de caractériser 3 phases : aiguë, sub-aiguë et chronique
2. Risques chroniques associés aux conséquences aiguës (pas de cancers ni de tératogénèse)
3. Méthode de calcul des expositions qui tient compte du contexte socio-économique et du comportement des individus lors de l'accident (corrélée avec les effets observés).



Exemple 3: fuite et explosion Sevezo (Italie) 1976 Dioxines

Contexte :

Défaillance matérielle et explosion => rejet gazeux contenant de la TCDD (entre 200 g et 40 kg de TCDD rejetés dans l'atmosphère)

Près de 220.000 personnes exposées dans les communes environnantes. Aucun décès n'a été observé. 193 personnes présentent des lésions cutanées (chloracné sur tout le corps). Un suivi médical a été mis en place par les autorités.

Intérêt de ce cas :

1. Substance à toxicité chronique (cancérogène et reprotoxique). Expositions par inhalation
2. Suivi sanitaire sur plus 30 ans

Travaux épidémiologiques et universitaires :

1. Expositions à court et moyen terme => atteintes cutanées (chloracné)
2. Expositions à long terme, augmentation de la mortalité par cancer, atteinte des fonctions de reproduction.
3. Corrélations établies par mesures des expositions (analyses des teneurs en dioxine sérique).

Bilan :

1. Suivi épidémiologique permettant de caractériser 2 phases : aiguë et chronique
2. Risques à long terme associés à la toxicité chronique et à la bioaccumulation de la TCDD.



Exemple 4: contamination alimentaire

Japon, Taiwan

PCB (et vraisemblablement Furannes)

Contexte :

Fuite de PCB dans usine de production d'huile de riz => contamination aliments.
1.800 personnes exposées à Yusho (Japon) et 2.000 à Yu-cheng (Taiwan).
Exposition aux PCB mais très certainement aussi aux chlorofuranes (PCDF).

Intérêt de ce cas :

1. Substance à toxicité chronique (cancérogène). Expositions par voie alimentaire
2. suivi sanitaire long terme (>15 ans)

Travaux épidémiologiques et universitaires sur incendies :

Incidence de cancer et SLE (immunotox) supérieure (suivi >15 ans)

Exposition => mortalité infantile (15 ans) , modification statuts hormonaux et cycles menstruels (16 ans), Atteintes hormonales 2nde génération (pas exposée in utero)

Exposition in-utero => anomalies développement (suivi 6 ans), baisse fertilité (suivi 19 ans) baisse développement cognitif (suivi 13 ans)

Bilan :

1. Effets à long terme observé sur fonctions de reproduction
2. Suivis épidémiologiques long (>15 ans)



Bilan de l'analyse rétrospective



Base de données ARIA :

1. Accidents impliquant des substances chimiques et induisant des effets sanitaires sont relativement fréquents;
2. Pas de suivi des victimes

Retours d'expérience sur les accidents industriels :

1. Faible nombre d'accidents industriels bien documentés,
2. Variété des substances émises : HAP, CVM, Pesticides, PCB ou dioxine, méthylmercure; toutes ces substances peuvent déclencher des effets à long terme,
3. Peu d'évaluations des risques sanitaires
Généralement sans effets attendus (sic!)
4. Peu d'accidents avec études épidémiologiques rétrospectives valables sauf Seveso (Dioxine) - Bohpal (MIC) - Yusho et Yu-Cheng (PCB, voie alimentaire)
Ces études confirment la possibilité d'effets à long terme.
5. Quelle que soit la substance émise, il serait possible d'utiliser des biomarqueurs d'exposition (i.e. dosages de métabolites urinaires) ou des biomarqueurs d'effets (i.e. adduits ou aberrations chromosomiques) pour assurer un suivi des populations exposées.



Bilan synoptique de l'analyse rétrospective



Type d'exposition	indirecte				directe
accident	Accident ferroviaire (Schönebeck)	Marées noires (Erika / Prestige)	Explosion (Seveso)	Incendie transformateur (Staten Island / Venizel...)	Contamination alimentaire (Yusho / Yu-cheng)
Substance en cause	CVM	HAP/COV	Dioxines	PCB	PCB
Evaluation des risques sanitaires (ERS)	Non	Oui: risques à long terme négligeables	Non	Oui (Vénizel), Risques négligeables	Non
Epidémiologie Suivi sanitaire	Pas de suivi Mesures d'Atteintes génotoxiques et de métabolites urinaires	Suivi académique Mesures d'Atteintes génotoxiques et de métabolites urinaires	Suivi très long terme (>30 ans) Augmentation incidence cancer et reprotox	Pas d'effet Mais suivis sur durée trop courte (<9 mois)	Suivi très long terme (>25 ans) Augmentation incidence cancer et reprotox Effets sur 2^{nde} génération



Méthodologies d'évaluation des risques sanitaires



Principe: 4 étapes



1. **Identification des dangers**
2. **relations dose-réponse (choix des VTR)**
Effets toxiques à seuil (« déterministes »)
Effets toxiques sans seuil (« stochastiques »)
3. **Evaluation des expositions: Dose Journalière d'Exposition (en mg/kg/j)**

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

- DJE_{ij} : Dose journalière d'exposition, liée à une exposition au milieu i par la voie d'exposition j (en mg/kg/j),
- C_i : concentration d'exposition relative au milieu i (eau superficielle, air, sol, aliments...), exprimée en mg/kg, mg/m³ ou mg/l,
- Q_{ij} : quantité de milieu i, c'est à dire de sol, d'eau... administrée par la voie j par unité de temps d'exposition, exprimée en kg/j pour les milieux solides et en m³/j ou l/j pour les milieux gazeux ou liquides,
- F : fréquence ou taux d'exposition : fraction du nombre annuel d'unités de temps d'exposition (heures ou jours) sur le nombre d'unités de temps de l'année. (F est sans dimension)
- P : masse corporelle de la cible (kg),
- T : nombre d'années d'exposition (années),
- T_m : période de temps sur laquelle l'exposition est moyennée (années).

4. **Caractérisation du risque**
Effets toxiques à seuil
Effets toxiques sans seuil
5. **Incertitudes**



Evaluation des risques sanitaires

De la théorie à la pratique



Les méthodes d'évaluation des risques sanitaires sont pertinentes car elles intègrent :

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

=> utilisables pour caractériser les risques à long terme lors d'exposition accidentelle

Problème :

Quelle(s) VTR utiliser?

Comment évaluer les expositions?



Bio-Tox

Toxicologie- Ecotoxicologie
Sécurité Produits et Environnement

www.bio-tox.fr

Choix des VTR



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



Évaluation des expositions vs ESR



Prendre en compte toutes les voies d'exposition (y compris cutanée)

Caractériser correctement les dangers :

i.e. incendie => transformation des composés parents

=> Évaluation des risques associés à des mélanges

Callahan et Harvey (1998) proposent d'exprimer l'exposition en équivalent dose ingérée:

- Plus facile à manipuler (nombreuses VTR orales)
- Besoins de connaissances sur la toxicocinétique (vitesses d'absorption, de distribution, d'élimination)



Bilan et points critiques sur les méthodologies



Sur les VTR,

- Besoin d'un programme international pour harmoniser les VTR et notamment le choix des études pivots.
- Seul Acutex tient compte d'effets à long terme conséquence d'atteintes irréversibles mais VTR seulement pour l'inhalation.
- Seules les ARfD US tiennent compte des 3 voies d'exposition

Sur la mesure des expositions (point critique des études épidémiologiques):

- Besoin de programme de recherche épidémiologique pour mettre au point des méthodes de dosimétrie au regard du comportement des populations cibles
- Besoin de valider des biomarqueurs d'exposition (validation vs ERS)
- Besoin de valider des modèles intégratifs (i.e. expression de l'exposition en équivalent dose ingérée Cf. Callahan et Harvey 1998)

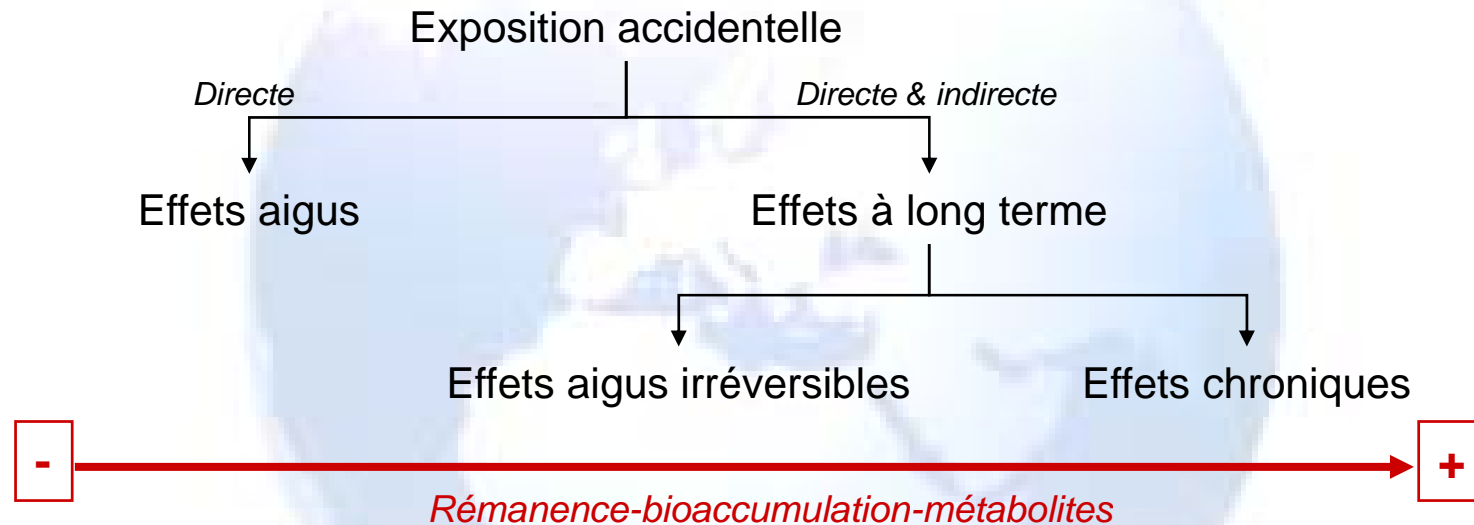


Bilan général



Conclusions

1- Lors d'expositions accidentelles, 3 types d'effets peuvent se produire :



2- Les méthodologies d'évaluation des risques existantes sont adaptées à l'évaluation de ces risques sous réserve :

- o D'élaboration de VTR spécifiques (pb de toxicocinétiques et d'essais toxicologiques adaptés)
- o D'élaboration de méthodologies de calcul des expositions en situation accidentelle (toutes voies d'exposition, comportement, expositions multiples ...)

